

Aus dem Zentrum der Rechtsmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Institut für forensische Toxikologie
Leiter: Prof. Dr. G. Kauert

Untersuchung zur verkehrsmedizinischen Relevanz
der Antidepressiva der neueren Generation - Auswertung der aktuellen
wissenschaftlichen Literatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Susanne Drissler
aus
Frankfurt/M

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. G. Kauert
Korreferent: Prof. Dr. S. Harder

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die gegenwärtige Situation im Straßenverkehr.....	1
1.2 Strafrechtliche Aspekte der Medikamenteneinnahme.....	1
1.3 Das Verwaltungsrecht bei der Beurteilung der Medikamenteneinnahme.....	2
1.4 Definition der Begriffe Fahrfähigkeit, Fahrtüchtigkeit, Fahrtauglichkeit.....	3
1.5 Medikamente im Straßenverkehr.....	3
1.6 Die Häufigkeit der Verordnung von Antidepressiva	4
1.7 Die Ordnungsweise der niedergelassenen Ärzte.....	4
2. Problemstellung	5
2.1 Probleme der Gutachtenerstellung für Rechtsmediziner.....	5
2.2 Die notwendigen kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten bei der Teilnahme am Straßenverkehr.....	5
2.3 Selbstbeurteilung der Fahreignung durch Patienten in der eigenen Praxis.....	6
2.4 Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M. und die AMSP-Studie.....	7
2.5 Zielsetzung der Arbeit.....	7
3. Material und Methoden	7
3.1 Fachinformationen der Pharmafirmen.....	8
3.2 Relevante Veröffentlichungen.....	8
3.3 Die am häufigsten verwendeten Tests.....	8
3.4 Nebenwirkungen aus der AMSP Studie.....	10
3.5 Routine Erhebung zur Häufigkeit und Konzentration von Antidepressiva bei Blutproben des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M.....	10
3.6 Befragung der eigenen Patienten.....	11
3.7 Die vier Stoffgruppen der Antidepressiva der neueren Generation.....	11
4. Grundsätzliche Wirkungsweise der Antidepressiva der neueren Generation	12
4.1 Das zentralnervöse neurochemische System.....	12
4.2 Neurochemische Vorgänge bei der Depressionsbehandlung.....	12
4.3 Ausgangslokalisierung der Transmittersysteme.....	13
4.4 Rezeptoren im neurochemischen System.....	13
4.5 Einteilung der neuen Antidepressiva nach Wirkmechanismen.....	14
4.6 Das Serotoninsyndrom.....	14

5. Ergebnisse	15
5.1 Serotonin-reuptake-Inhibitors (SRI).....	15
5.1.1 <u>Citalopram</u>	15
5.1.1.1 Fachinformation der Firma Lundbeck.....	15
5.1.1.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	15
5.1.1.1.2 Interaktionen	16
5.1.1.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	16
5.1.1.1.4 Aussage zur Verkehrstüchtigkeit in der Fachinformation.....	17
5.1.1.2 Citalopram und Fahrtüchtigkeit in der aktuellen Literatur.....	17
5.1.1.3 Citalopram in der AMSP Studie.....	20
5.1.1.4 Citalopram in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	20
5.1.1.5 Citalopram in der eigenen Befragung.....	21
5.1.1.6 Zusammenfassung	21
5.1.2 <u>Escitalopram</u>	22
5.1.2.1 Fachinformation der Fa. Lundbeck.....	22
5.1.2.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	22
5.1.2.1.2 Interaktionen.....	23
5.1.2.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	24
5.1.2.1.4 Aussagen zur Fahrtüchtigkeit in der Fachinformation.....	24
5.1.2.2 Escitalopram und Fahrtüchtigkeit in der aktuellen Literatur.....	24
5.1.2.3 Escitalopram in der AMSP Studie.....	25
5.1.2.4 Escitalopram in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	25
5.1.2.5 Escitalopram in der eigenen Befragung.....	25
5.1.2.6 Zusammenfassung.....	26
5.1.3 <u>Fluoxetin</u>	26
5.1.3.1 Fachinformation der Fa. Lilly.....	26
5.1.3.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	26
5.1.3.1.2 Interaktionen.....	27
5.1.3.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für dieFahrtüchtigkeit.....	27
5.1.3.1.4 Aussagen zur Fahrtüchtigkeit in der Fachinformation.....	27
5.1.3.2 Aktuelle Literatur zu Fluoxetin und Fahrtüchtigkeit.....	28
5.1.3.3 Fluoxetin in der AMSP Studie.....	31
5.1.3.4 Fluoxetin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	31
5.1.3.5 Fluoxetin in der eigenen Befragung.....	32
5.1.3.6 Zusammenfassung.....	32

5.1.4	<u>Fluvoxamin</u>	33
5.1.4.1	Fachinformation der Fa. Solvay.....	33
5.1.4.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	33
5.1.4.1.2	Interaktionen.....	33
5.1.4.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	34
5.1.4.1.4	Hinweise in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	35
5.1.4.2	Aktuelle Literatur und Studien zu Fluvoxamin.....	35
5.1.4.3	Fluvoxamin in der AMSP Studie, in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie und in der eigenen Studie.....	36
5.1.4.4	Zusammenfassung.....	36
5.1.5	<u>Paroxetin</u>	36
5.1.5.1	Fachinformation der Fa. Glaxo Smith Kline.....	36
5.1.5.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften...37	37
5.1.5.1.2	Interaktionen.....	37
5.1.5.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	38
5.1.5.1.4	Hinweise in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	38
5.1.5.2	Neuere Studien und Literatur zu Paroxetin und Fahrtüchtigkeit.....	38
5.1.5.3	Paroxetin in der AMSP Studie.....	42
5.1.5.4	Paroxetin in der Studie des Instituts für forensische Toxikologie.....	43
5.1.5.5	Paroxetin in der eigenen Untersuchung.....	43
5.1.5.6	Zusammenfassung.....	43
5.1.6	<u>Sertralin</u>	44
5.1.6.1	Fachinformation der Firmen Pfizer u. Boehringer Ingelheim.....	44
5.1.6.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften...44	44
5.1.6.1.2	Interaktionen.....	44
5.1.6.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	45
5.1.6.1.4	Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	45
5.1.6.2	Aktuelle Studien und Literatur zu Sertralin und Fahrtüchtigkeit.....	45
5.1.6.3	Sertralin in der AMSP Studie.....	48
5.1.6.4	Sertralin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	48
5.1.6.5	Sertralin in der eigenen Untersuchung.....	48
5.1.6.6	Zusammenfassung.....	49
5.2	Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (NARI).....	49
5.2.1	<u>Reboxetin</u>	49
5.2.1.1	Fachinformation der Fa. Merz.....	49
5.2.1.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	49
5.2.1.1.2	Interaktionen.....	50
5.2.1.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	50
5.2.1.1.4	Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	50

5.2.1.2	Aktuelle Literatur und Studien zu Reboxetin.....	51
5.2.1.3	Reboxetin in der AMSP Studie.....	52
5.2.1.4	Reboxetin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	52
5.2.1.5	Reboxetin in der eigenen Untersuchung.....	52
5.2.1.6	Zusammenfassung.....	52
5.3	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI).....	53
5.3.1	<u>Venlafaxin</u>	53
5.3.1.1	Fachinformation der Firma Wyeth.....	53
5.3.1.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften....	53
5.3.1.1.2	Interaktionen.....	54
5.3.1.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	54
5.3.1.1.4	Aussagen in der Fachinformation zur Fahrtüchtigkeit.....	55
5.3.1.2	Neuere Studien und Literatur zu Venlafaxin und Fahrtüchtigkeit....	55
5.3.1.3	Venlafaxin in der AMSP Studie.....	57
5.3.1.4	Venlafaxin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	57
5.3.1.5	Venlafaxin in der eigenen Untersuchung.....	57
5.3.1.6	Zusammenfassung.....	57
5.3.2	<u>Duloxetin</u>	57
5.3.2.1	Fachinformation der Firmen Boehringer Ingelheim und Lilly.....	58
5.3.2.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften...	58
5.3.2.1.2	Interaktionen.....	58
5.3.2.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	59
5.3.2.1.4	Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	59
5.4	Noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressiva (NASSA).....	59
5.4.1	<u>Mirtazapin</u>	59
5.4.1.1	Fachinformation der Firma Organon.....	59
5.4.1.1.1	Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften....	59
5.4.1.1.2	Interaktionen.....	60
5.4.1.1.3	Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit.....	60
5.4.1.1.4	Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.....	61
5.4.1.2	Neuere Studien und Literatur zu Mirtazapin und Fahrtüchtigkeit....	61
5.4.1.3	Mirtazapin in der AMSP Studie.....	62
5.4.1.4	Mirtazapin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie.....	62
5.4.1.5	Mirtazapin in der eigenen Untersuchung.....	62
5.4.1.6	Zusammenfassung.....	62
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der eigenen Untersuchung bei der Behandlung mit Antidepressiva der neueren Generation.....	63
6.	Diskussion	64
6.1	Grundsätzliche Probleme bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit.....	64
6.2	Grunderkrankung und Fahrtüchtigkeit.....	64
6.3	Diskussion über die Fahrtüchtigkeit bei den Antidepressiva der neueren Generation.....	66

6.3.1 Diskussion der Fahrtüchtigkeit unter den SSRI.....	67
6.3.1.1 Citalopram.....	67
6.3.1.2 Escitalopram.....	68
6.3.1.3 Fluoxetin und Fluvoxamin.....	68
6.3.1.4 Paroxetin.....	69
6.3.1.5 Sertralin.....	69
6.3.2 Diskussion zu den NARI, SNRI und NASSA.....	70
6.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse der AMSP Studie und der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt	70
6.5 Besprechung der Ergebnisse der eigenen Untersuchung.....	71
6.6 Der ältere Mensch im Straßenverkehr.....	73
6.7 Die Antidepressiva der neueren Generation im Vergleich zu den alten trizyklischen Antidepressiva.....	74
7. Die Problematik bei der gerichtsmedizinischen Begutachtung.....	74
7.1 Allgemeine Kriterien.....	74
7.2 Juristische Aspekte.....	76
8. Tabellen	78
9. Literaturverzeichnis.....	93
10. Abkürzungen.....	100
11. Zusammenfassung.....	101
12. Summery.....	104
Anhang (Lebenslauf, schriftliche Erklärung)	

1. Einleitung

1.1 Die gegenwärtige Situation im Straßenverkehr

In neuerer Zeit ist eine stetige enorme Zunahme des Straßenverkehrs zu beobachten. Dies hat unter anderem zur Folge, dass die Verkehrsdichte stark gestiegen ist, es mehrspurige Straßen gibt mit vielgestaltigen Kreuzungen und einer Fülle von Verkehrsschildern. Die Anforderungen an die Verkehrsteilnehmer im Straßenverkehr sind extrem gestiegen, so dass auch gesunde Menschen in bestimmten Situationen überfordert sind und versagen. Dies tritt besonders unter Alkohol- oder Drogeneinnahme auf. In den letzten 10 – 15 Jahren ist der Einfluß illegaler Drogen stark gestiegen, besonders bei jüngeren Fahrern. Auch die Medikamenteneinnahme nimmt zu, vor allem bei den zahlreichen älteren Autofahrern, so dass die Anforderungen an die Straßenverkehrssicherung immer größer werden. Entsprechend gewinnt der Rechtsmediziner an Bedeutung.

Der sachverständige Rechtsmediziner ist gegenüber dem Strafrichter zuständig für Aussagen darüber, ob der Fahrer akut unter Medikamenteneinfluß stand, und wenn ja, ob dies die Ursache für den Verkehrsunfall sein kann, das heißt, ob aus medizinischer Sicht Fahruntüchtigkeit bestand. Die endgültige juristische Verkehrsuntüchtigkeit kann nur vom Richter beurteilt werden. Schwierig ist die Beurteilung dadurch, dass es beim Alkoholgenuß zwar Grenzwerte gibt,- bei 1,1 Promille Alkoholgehalt im Blut besteht eine absolute Fahruntüchtigkeit-, nicht aber bei Medikamenten.

1.2 Strafrechtliche Aspekte der Medikamenteneinnahme

Die Ausfallserscheinungen durch die Medikamente müssen im Zusammenhang mit Laborkontrollen strafrechtlich gewürdigt werden. Hierbei werden die Medikamente laut Strafgesetzbuch (STGB) § 315 c mit der Alkoholwirkung verglichen. Es wird eine Gefährdung des Straßenverkehrs unter Strafe gestellt „infolge des Genusses alkoholischer Getränke oder anderer berauschender Mittel oder infolge geistiger oder körperlicher Mängel“. Im § 316 wird die „Trunkenheit im Verkehr“ geregelt. Den alkoholischen Getränken sind die „anderen berauschenden Mittel“ gleichgestellt. Das Wort „berauschend“ bedeutet nicht Rausch im landläufigen Sinn, sondern bezieht sich auf Leistungseinbußen wie unter Alkohol.

Es ist ein juristischer Begriff und es ist schwierig, die neueren Antidepressiva wegen ihrer fehlenden gravierenden Nebenwirkungen als „berauschend“ zu bezeichnen.

1.3 Das Verwaltungsrecht bei der Beurteilung der Medikamenteneinnahme

Im Verwaltungsrecht gibt es die Fahrerlaubnisverordnung (FEV), die sich im § 13 und §14 mit der Klärung von Eignungszweifeln im Hinblick auf Alkohol, Betäubungsmittel und Arzneimittel befasst. Ergänzt wird diese Verordnung durch das Gutachten „Krankheit und Kraftverkehr“. Der gemeinsame verkehrsmedizinische Beirat beim Bundesministerium für Verkehr und Bundesministerium für Gesundheit hat bereits 1973 eine erste Auflage des **Gutachtens „Krankheit und Kraftverkehr“** herausgegeben, von dem inzwischen die 6. Auflage vorliegt. In diesen „**Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung**“ (Jahr 2000) wird beschrieben, bei welchen Krankheiten Fahruntüchtigkeit vorliegt. Bei vielen Erkrankungen wird jedoch auch ein Ermessensspielraum gegeben, da manche Defizite kompensiert werden können. In Abschnitt 3.10 „Psychische Störungen“ sind organisch-psychische Störungen, Demenz und organische Persönlichkeitsveränderungen, Alterungsprozesse und affektive und schizophrene Psychosen aufgeführt, nicht jedoch die Vielfalt der depressiven Störungen, Angst- und Zwangsstörungen, die zur Verabreichung der hier zu besprechenden Medikamente veranlassen. Bei Leistungstests können Zweifel zur Fahrtüchtigkeit ausgeräumt werden, wenn ein Prozentrang von 16, bezogen auf alters-unabhängige Normwerte, in allen eingesetzten Leistungstests erreicht oder überschritten wird.

Von der Bundesanstalt für Straßenwesen ist in Heft M 127 ein Bericht veröffentlicht worden über: „**Verkehrssicherheit nach Einnahme psychotroper Substanzen**“. Dieser fasst die Ergebnisse eines Workshops vom 31.3.-1.4. 2000 in Heidelberg zusammen. Es standen die Benzodiazepine im Mittelpunkt der Erörterung. Dabei wurde jedoch auch betont, dass es seither keine Grenzwerte für Fahruntüchtigkeit bei Beeinflussung durch Medikamente gibt. Eine Festsetzung entsprechender Grenzwerte sei auch problematisch. Die Folgen seien allerdings, dass die Feststellung von relativer Fahruntüchtigkeit auf wissenschaftlicher Basis sehr eingeschränkt sei. Die Rechtssprechung fordert aber Sicherheit in der Beweislage. Daher müssen zusätzliche Faktoren der Fahruntüchtigkeit zur Beweislage beitragen.

1.4 Definition der Begriffe Fahrfähigkeit, Fahrtüchtigkeit und Fahrtauglichkeit = Fahreignung

Die **Fahrfähigkeit** ist die durch Training (Fahrschule) erworbene Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug technisch in Gang zu setzen, zu bewegen und anzuhalten. (Definition Prof. Kauert).

Die **Fahrtüchtigkeit** ist die geistig-seelische und körperliche Gesamtleistungsfähigkeit, ein Kraftfahrzeug im Straßenverkehr über eine längere Strecke, auch beim Auftreten schwieriger Verkehrslagen, sicher zu steuern. (Definition des Bundesgerichtshofes, zitiert in einem Vortrag von Prof. Kauert).

Fahrtauglichkeit ist die ständige Fahrtüchtigkeit, die außer durch natürlichen Schlaf, nicht durch körperliche oder geistige Gebrechen plötzlicher oder dauerhafter Art beeinträchtigt oder aufgehoben sein darf. (Definition Prof. Kauert).

1.5 Medikamente im Straßenverkehr

Medikamente sind grundsätzlich zur Behandlung von Krankheiten wichtig, das bedeutet, dass man überwiegend nicht auf sie verzichten kann, im Gegensatz zu Alkohol und Drogen. Viele Medikamente können die somatische, emotionale und mentale Leistungsfähigkeit nachhaltig beeinflussen, andererseits können sie aber auch durch Krankheiten hervorgerufene Leistungseinschränkungen verbessern, so dass durch eine medikamentöse Therapie die Kraftfahreignung wiederhergestellt wird.

Eine besondere Rolle spielen hierbei die Psychopharmaka. Negativ wirken sich vor allem neben Hypnotika und sedierenden Neuroleptika die Benzodiazepine und die trizyklischen Antidepressiva aus. Sie werden seit Jahren angewandt und sind daher bestens bekannt.

Die Antidepressiva der jüngeren Generation stellen die Rechtsmediziner vor eine neue Problematik und sind daher Focus dieser Arbeit. Aus wissenschaftlichen Untersuchungen weiß man, dass das Nebenwirkungsprofil wesentlich geringer ist. Untersuchungen hinsichtlich der Kraftfahreignung liegen jedoch nur spärlich vor. Andererseits gelten sie heute infolge ihrer guten Verträglichkeit als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Depressionen, werden aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, beispielsweise

bei Angststörungen und somatoformen Störungen eingesetzt. Sie werden daher in großem Umfang verordnet. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der Patienten, die diese Medikamente erhalten, Autofahrer sind. Daher ist es von größter Bedeutung, zu ergründen, wie sich die Einnahme von Medikamenten im Straßenverkehr auswirkt.

Unter diesen Aspekten ist es für den Rechtsmediziner wichtig, genaue Kenntnisse über die Wirkungsweise der Psychopharmaka zu haben. In dieser Arbeit werden die Antidepressiva der neueren Generation, die unter dem Oberbegriff Psychopharmaka einzuordnen sind, genau im Hinblick auf ihre verkehrsmedizinische Relevanz untersucht, unter besonderer Berücksichtigung der neueren Studien und Literatur. Auch dem Fahrer selbst wird eine Verantwortung zugeschrieben, die Fahruntüchtigkeit selbst zu erkennen. Hieraus können sich juristische Folgen ergeben wie der Entzug der Fahrerlaubnis und der Verlust des Versicherungsschutzes.

1.6 Die Häufigkeit der Verordnung von Antidepressiva

Wie häufig diese Medikamente eingesetzt werden, wurde seither nur in der **AMSP Studie** (23) erfasst. Diese sammelte in den Jahren 1993 – 2001 an 45 deutschsprachigen Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz Daten zur Verordnung von Psychopharmaka. So wurden 1995 bei Depressionen von 469 Patienten 66,5 % TCAs, 4,5 % SSRIs u. 5,8 % OADs (andere Antidepressiva) eingesetzt. 2001 wurden bei 709 Patienten mit Depression 33,9 % TCAs, 31,3 % SSRIs u. 40,5 % OADs gegeben. In den Untergruppen wurden folgende Medikamente erwähnt: *Mirtazapin, Venlafaxin, Sertralin, Citalopram, Paroxetin*.

1.7 Die Verordnungsweise der niedergelassenen Ärzte

Obige Daten kann man jedoch sicher nicht auf die Verordnungsweise der niedergelassenen Ärzte übertragen, da in der ambulanten Praxis andere Kriterien als in der Klinik für die Anwendung von Antidepressiva eine Rolle spielen. Die Patienten müssen sich im Alltag bewähren können. Sie verrichten häusliche Arbeiten mit vielen Verletzungsmöglichkeiten, nehmen zumindest als Fußgänger am Straßenverkehr teil und müssen häufig auch zur Arbeit gehen und den dortigen Anforderungen gewachsen sein. Folglich wird versucht, die Dosierung der Medikamente so niedrig wie möglich zu halten und Nebenwirkungen, besonders sedierende, zu vermeiden. Inzwischen sind auch weitere 5 Jahre seit der AMSP

Studie vergangen, in denen sich die neuen Antidepressiva durchgesetzt haben. Genaue Daten liegen jedoch für die Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Medikamente nicht vor. Umsatzvergleiche der Pharmafirmen für die einzelnen Präparate wurden nicht herangezogen.

2. Problemstellung

2.1 Probleme der Gutachtenerstellung für Rechtsmediziner

Der Rechtsmediziner muß prüfen, ob ein Medikament unter obigen Gesichtspunkten das Führen eines Kraftfahrzeugs beeinträchtigt. Es fehlen den Rechtsmedizinern jedoch zu dieser Beurteilung klare Entscheidungskriterien. Welches Medikament beeinflusst in welchem Umfang und mit welchen hervorruhenden differenzierten Defiziten die Verkehrstüchtigkeit? Welche zusätzlichen Einflüsse anderer Medikamente oder Krankheiten sind zu berücksichtigen?

Es soll in dieser Arbeit untersucht werden, welche wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Antidepressiva der neueren Generation im Hinblick auf ihre verkehrsmedizinische Bedeutung vorliegen, die von rechtsmedizinischem Interesse sind. Die Antidepressiva der neueren Generation werden abgegrenzt gegenüber den alten trizyklischen Antidepressiva.

2.2 Die notwendigen kognitiven und Psychomotorischen Fähigkeiten bei der Teilnahme am Straßenverkehr

Es müssen folgende motorische, vegetative und psychische Fähigkeiten, die für eine Kraftfahrereignung wesentlich sind, untersucht werden:

- Visuelle Wahrnehmung
- Reaktionsfähigkeit
- Stresstoleranz
- Selektive Aufmerksamkeit
- Vigilanz
- Psychomotorische Geschwindigkeit
- Dauerkonzentration
- Wahrnehmbare motorische Koordination

- Informationsverarbeitung
- Arbeitsgedächtnis
- Müdigkeit / Schläfrigkeit

Diese Fähigkeiten sollen zur Teilnahme am Straßenverkehr hinreichend gut vorhanden sein. Man orientiert sich dabei an Durchschnittswerten bei gesunden Probanden. Diese Voraussetzungen alleine spiegeln noch nicht die reale Situation im Straßenverkehr wider, stellen aber Grundvoraussetzungen dar, die an computergestützten Tests untersucht werden. Es besteht die Frage, ob die Antidepressiva der neueren Generation diese Fähigkeiten abschwächen und damit die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen und welche Tests zusätzlich nötig sind.

Da unsere Gesellschaft immer älter wird, nimmt der Anteil der Senioren als Verkehrsteilnehmer zu. Dabei ist zu beurteilen, ob die obigen differenzierten kognitiven Fähigkeiten noch voll erhalten sind oder gar bereits eine Demenz vorliegt. Hinzu kommen gehäuft körperliche Leiden, die mit zusätzlichen Medikamenten aus dem somatischen Bereich behandelt werden. Daher ist die Interaktion der einzelnen Medikamente von Bedeutung. Zusätzlich muss der Additionseffekt von Medikamenten berücksichtigt werden.

Auch Geschlechtsunterschiede können bei der Verträglichkeit von Medikamenten eine Rolle spielen. Hiermit beschäftigt sich die Forschung zunehmend.

Berücksichtigt werden muss auch die zugrunde liegende Krankheit, die zu einer Fahruntüchtigkeit führen kann. Es ergibt sich die Frage, wie die Medikamente im Akutstadium bei diesen Kranken im Hinblick auf die Fahrtüchtigkeit wirken, gibt es dabei Unterschiede zu der Wirkungsweise bei gesunden Probanden?

Diesen Fragestellungen muss bei der Beurteilung der Wirkung der Antidepressiva der neueren Generation nachgegangen werden.

2.3 Selbstbeurteilung der Fahreignung durch Patienten in der eigenen Praxis

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr ist der Fahrer für die Beurteilung seiner Fahrtüchtigkeit mit verantwortlich. Durch eine eigene Befragung von Patienten in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Alltagspraxis sollte die Selbstbeurteilung hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit unter antidepressiver Behandlung untersucht und das daraus folgende Verhalten der Patienten beobachtet werden.

2.4 Routine(untersuchung) des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt und die AMSP-Studie

Durch eine Routine Erhebung des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt wird der Frage nachgegangen, wie oft und in welcher Konzentration Antidepressiva in Blutproben gefunden wurden.

In der groß angelegten AMSP Studie (23) an 45 deutschsprachigen Kliniken wurden die schweren Nebenwirkungen der Psychopharmaka erfasst. Sie wurden in der Arbeit berücksichtigt.

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser Arbeit ist eine Zusammenfassung der bisherigen Erkenntnisse über die Antidepressiva der neuen Generation im Hinblick auf ihre Beeinflussung der Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr unter rechtsmedizinischen Aspekten.

3. Material und Methoden

Die Recherche für die vorliegende Arbeit erfolgte überwiegend international. Hierbei war der amerikanische Online-Anbieter für wissenschaftliche Veröffentlichungen „PubMed“ sehr hilfreich. „PubMed“ ist ein Service der amerikanischen Nationalbibliothek für Medizin. Er verfügt über 15 Millionen Hinweise auf biomedizinische Artikel, die bis in die 50iger Jahre zurückreichen. Die dortigen Informationen stammen von Medline und von wissenschaftlichen Fachjournalen.

Weitere Recherchen erfolgten innerhalb des Fachinfo-Service über doccheck/litbot, ein Fachliteratur-Service, der über 14 Mill. Artikel von Pub Med database online verfügt. Es folgten Recherchen über die Zentralbibliothek für Medizin in Köln, über die medizinische Uni-Bibliothek in Frankfurt/M, über die Deutsche Bibliothek in Frankfurt und die elektronische Zeitschriftenbibliothek der Universität von Regensburg mit 12200 Volltextzeitschriften.

3.1 Fachinformationen der Pharmafirmen

Die Pharmafirmen geben Fachinformationen für ihre Präparate heraus, welche die Basisinformationen über das jeweilige Medikament beinhalten. Sie stellen damit alle wichtigen Daten, die ihnen über das Medikament bekannt sind, den Fachärzten zur Verfügung. Hierzu gehören die Dosierungen, die biochemischen Grundlagen, die bekannten Interaktionen und alle bekannten Nebenwirkungen. In dieser Arbeit interessierten nur die Nebenwirkungen, die verkehrsmedizinische Relevanz haben. Diese Fachinformationen wurden als Basiswissen bei den einzelnen Medikamenten mit verarbeitet (Tab.17), wenn auch nicht sicher ist, dass diese Fachinformationen „ungefiltert“ sind.

3.2 Relevante Veröffentlichungen

Insgesamt wurden etwa 5000 Titel über die neuen Antidepressiva auf ihre Relevanz zur Fahrtüchtigkeit durchgesehen. Dabei blieben etwa 74 Veröffentlichungen, Studien und Reviews übrig, die einen Bezug zu dem vorliegenden Thema, auch zu den Interaktionen haben. Das Problem bei den älteren Studien besteht darin, dass sie häufig nur an kleinen Gruppen und an gesunden Probanden durchgeführt wurden. Oft war es auch nur eine Einmalgabe eines Medikaments oder eine Verabreichung über kurze Zeit, die keine Aussage über den Langzeiteffekt macht. Auch waren die Untersuchungen nicht differenziert genug. Heute fordert die Wissenschaft eine Untersuchung, bei der die exakte Aufgliederung in die verschiedenen kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten, die beim Kraftverkehr eine Rolle spielen, berücksichtigt wird. Vor allem müssen auch kranke Probanden untersucht werden. Der Langzeiteffekt ist ebenso wichtig wie die Akutdosierung. Die Untersuchungssituation sollte der Realität beim Autofahren möglichst nahe kommen. Daher wurden überwiegend nur die Studien der letzten fünf Jahre verwendet.

.

3.3 Die am häufigsten verwendeten Tests

Die **häufigsten Tests**, die in den einzelnen Studien angewandt wurden, sind folgende:

ART: Act and React Testsystem, computerbased

Es werden in zahlreichen Untertests die Leistungsbereiche visuelle Wahrnehmung, Reaktionsfähigkeit, Stresstoleranz, selektive Aufmerksamkeit und Vigilanz gemessen.

CFFT: Critical Flicker Fusion Threshold Test

Er beurteilt die Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Vigilanz und misst die Flimmerverschmelzungsfrequenz (wann von einer Lichtquelle ausgesandtes Flackerlicht in Verschmelzung übergeht und umgekehrt).

CRT: Choice Reaction Time

Er ist ein Maß für Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit bei zeitlich gemessenen sensomotorischen Reaktionen (von verschiedenen Lichtern muss ein zufällig erleuchtetes durch einen Knopfdruck unterhalb des Lichts schnell gelöscht werden).

CTT: Compensatory Tracking Task

Hiermit wird die geteilte Aufmerksamkeit gemessen, indem mit dem Cursor wie mit einem Steuerknüppel Ziellinien verfolgt und gleichzeitig zufällig aufleuchtende Lichter durch einen Knopf gelöscht werden müssen.

DSST: Digit Symbol Substitution Test

Er beinhaltet die Messung von visueller Perzeption mit räumlicher Wahrnehmung und psychomotorischer Geschwindigkeit, indem innerhalb von 2 Minuten Symbole unter Ziffern gemalt werden müssen.

Sustained Attention Test:

Hiermit wird die Dauerleistung der Aufmerksamkeit gemessen. 45 Minuten lang rotieren auf einem Bildschirm im Uhrzeigersinn 60 kreisförmig angeordnete Punkte, die kurz hintereinander erleuchtet werden. Der Proband soll innerhalb von 4 Sekunden den Knopf eines erleuchteten Punktes treffen.

SDLP: Standard Deviation of Lateral Position

Ein Auto fährt auf der Autobahn im normalen Verkehr mit 95 km/Std. 100 km weit (62 Min.) auf der rechten Fahrbahn seitlich in gerader Linie. Mit einem elektronisch-optischem Gerät im Heck werden Abweichungen von der geraden Linie gemessen. Ein Fahrlehrer sitzt auf dem Beifahrersitz und kann eingreifen. Das Ergebnis speichert man auf Diskette, die nachher ausgewertet werden kann. Die Abweichung wird in cm gemessen. Bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit orientiert man sich an dem Grenzwert der Leistung bei 0,5 Promille Alkohol.

Wiener Testsystem: Computergestützte Testeinrichtung, die die optische Orientierung, Dauerkonzentration, Reaktion auf akustische Signale und auf Auswahlssignale, Stresstoleranz, Vigilanz und motorische Koordination prüft.

Mackworth Vigilanztest über 45 Minuten: Auf einer Scheibe sind 60 Punkte gezeichnet, welche die Sekundenmarkierungen einer Uhr darstellen. Im Abstand von 6 Sekundenmarkierungen werden im Uhrzeigersinn Punkte in einer Geschwindigkeit von 500 ms erleuchtet. In unregelmäßigen Intervallen treten Sprünge von 12 Sekundenmarkierungen auf. Bei einem solchen Doppelsprung sollen die Probanden so schnell wie möglich einen Knopf drücken. Dies sollte innerhalb von 4 Sekunden geschehen. Innerhalb von 45 Minuten treten 30 solcher Signale auf. Es werden richtige und falsche Antworten und die Reaktionszeit registriert und ausgewertet.

3.4 Nebenwirkungen aus der AMSP Studie

Zur Frage der Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente, die eine Relevanz zur Verkehrstüchtigkeit haben, wurde auch die **AMSP Studie** (23) (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) herangezogen. An dieser Studie waren 45 psychiatrische Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Von den Jahren 1993 – 2001 wurden systematisch alle schweren unerwünschten Nebenwirkungen der angewandten Medikamente festgehalten und auch die Daten der Arzneimittelüberwachung (Amüp) seit 1979 mit einbezogen. Hier wird nur auf die neueren Antidepressiva im Vergleich zu den Trizyklika eingegangen.

3.5 Erhebung zur Häufigkeit und Konzentration von Antidepressiva bei Blutuntersuchungen des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt.

Aus einer **Erhebung des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt** (Tab.18) von den Jahren 2002 – 2004 mit insgesamt n=8774 Blutproben wird die Zahl der beteiligten neueren Antidepressiva und deren Blutkonzentrationen entnommen. Es wird dabei unterschieden zwischen folgenlosen zufälligen Befunden und Unfällen mit Sach- oder Personenschaden. Zum Vergleich der gefundenen Blutkonzentrationen der einzelnen Medikamente sind in Tab. 3 die Normwerte der Blutkonzentrationen nach einer Veröffentlichung von M. Schulz und A. Schmoldt (70) aufgeführt.

3.6 Befragung von eigenen Patienten

110 Patienten (Tab. 4-16), davon 79 weibliche und 31 männliche (Tab. 4 Abb. 1-2), die in der laufenden psychiatrisch- psychotherapeutischen Praxis mit Antidepressiva der neueren Generation behandelt wurden, sind hinsichtlich der Nebenwirkungen und der Beeinträchtigung beim Autofahren von April bis Juni 2005 befragt worden. Sie gaben auch Auskunft darüber, ob sie trotz Beeinträchtigung Auto gefahren sind oder nicht. Es wurde vorab das Einverständnis der Patienten eingeholt, dass ihre Auskünfte anonym zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt werden dürfen. Es erfolgte keine Verwendung von persönlichen Patientendateien. Die Patienten wurden über Zweck und Ziel der Befragung aufgeklärt.

3.7 Die vier Stoffgruppen der Antidepressiva der neueren Generation

Bei den **neueren Antidepressiva** handelt es sich um 4 Stoffgruppen mit den folgenden Wirkstoffen:

I Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

- Citalopram
- Escitalopramoxalat
- Fluoxetin
- Fluvoxamin
- Paroxetin
- Sertralin

II Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)

- Reboxetin

III Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

- Venlafaxin
- Duloxetin (neu in Deutschland zugelassen)

IV Noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressiva (NaSSA)

- Mirtazapin

Häufig werden die Stoffgruppen von Medikamenten gemeinsam hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen zitiert. Wir wissen jedoch heute, dass es durchaus Unterschiede in der Wirkungsweise der Medikamente innerhalb der Gruppen gibt. Jedes **Medikament** muss daher **einzel**n hinsichtlich seiner verkehrsrelevanten Beeinflussung der Leistungsfähigkeit beurteilt werden.

Es werden Dosierungen, maximale Blutspiegelwerte, steady state Stadium, Eliminationshalbwertszeit, Interaktionen und mögliche Nebenwirkungen angegeben, da bei der Beurteilung des Medikamenteneinflusses im Einzelfall diese Daten wichtig sein können. Von besonderem Interesse ist auch, ob sich die Therapie in der Initialphase (mehr Nebenwirkungen möglich) oder im Steady State Stadium befindet.

4. Grundsätzliche Wirkungsweise der Antidepressiva der neueren Generation

4.1 Das zentralnervöse neurochemische System

Die Stimmung eines Menschen ist abhängig von einem funktionierenden zentralnervösen neurochemischen System. Zum neurochemischen System gehören die Neuronen, die Synapsen als Verbindungsstellen der Neuronen, die Rezeptoren an den Synapsen und die Neurotransmittersubstanzen, deren Konzentration für die Weitergabe von speziellen Informationen von Zelle zu Zelle wichtig ist. In der vorliegenden Arbeit sind die Neurotransmitter Serotonin (5-HT), Noradrenalin (NA) und in geringerem Maße Dopamin (DA) von Bedeutung. Die komplexen Vorgänge im zentralnervösen System können der Übersicht wegen hier nur vereinfacht dargestellt werden.

4.2 Neurochemische Vorgänge bei der Depressionsbehandlung

Man geht heute davon aus, dass bei depressiven Erkrankungen ein Mangel an Neurotransmittern, vor allem an Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) im synaptischen Spalt vorliegt. Die Antidepressiva sollen diesen Mangel ausgleichen. Dabei sprechen sie entweder eines oder mehrere Transmitter-Systeme an. (Es gibt außer den oben genannten noch zahlreiche andere Transmitter-Systeme wie das Acetylcholin-System, das Gaba-System, das Glutamat-System). Der Ausgleich geschieht überwiegend durch Hemmung der Rückresorption

des Transmitters, indem spezifische Rezeptoren blockiert werden, oder durch Hemmung eines abbauenden Enzyms, z.B. der Monoxydase (siehe Tab. 20).

4.3 Ausgangslokalisierung der Transmittersysteme

Die verschiedenen Transmittersysteme haben im Gehirn unterschiedliche Ausgangslokalisationen:

So hat das **Serotonin-System** seinen Ursprung in den **Nuclei raphe im Mittelhirn** in der Umgebung des Aquädukts. Die dortigen Neurone projizieren in die meisten Bereiche des ZNS (Neokortex, Basalganglien, limbisches System, Kleinhirn, Hirnstamm). Damit hat es Einfluß im Sinne von Modulationsmöglichkeiten auf den gesamten Kortex.

Das **Noradrenalin-System** wird im **Locus coeruleus** initiiert. Es schickt von dort Informationen in das gesamte Gehirn (gesamter Kortex, Hypothalamus, Kleinhirn, Hirnstamm, limbisches System). Es hat so einen modulierenden und regelnden Einfluß auf das Gehirn. Es ist auch beteiligt an der Generierung von Emotionalität. Wie Dopamin wirkt es als Belohnungssystem und steigert die Vigilanz.

4.4 Rezeptoren im neurochemischen System

Die einzelnen Systeme verfügen über **mehrere Rezeptoren**, die längst nicht alle erkannt und erforscht sind. Vom Serotonin-System sind mindestens 14 Rezeptoren nachgewiesen, die abhängig vom Typ und von der Lokalisation verschiedene Aufgaben übernehmen und sowohl gegenseitig agonistisch als auch antagonistisch wirken.

Vom Noradrenalin-System sind mindestens 4 Rezeptoren mit verschiedenen Aufgaben bekannt.

Häufig werden außer den gezielten Rezeptoren auch zusätzliche postsynaptische Rezeptoren und die anderer Systeme blockiert, wodurch neue Begleitwirkungen entstehen. Dazu gehören vor allem:

Muskarinische Azetylrezeptoren (Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir), Histamin-1-Rezeptoren (Müdigkeit, Sedation, Verwirrtheit), 5 HT₂ Rezeptoren (Anxiolyse, Sedation), DA Rezeptoren (extrapyramidale Störungen) und α₁ adrenerge Rezeptoren (Schwindel, Müdigkeit, reflektorische Tachycardie, orthostatische Hypotonie).

4.5 Einteilung der neuen Antidepressiva nach Wirkmechanismen

Die Antidepressiva der neuen Generation werden nach ihren Wirkmechanismen eingeteilt: Es gibt die **selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)**, die **selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI)**, die **selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)** und **noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NASSA)**. Zu der zuletzt erwähnten Stoffgruppe gehört vor allem das Mirtazapin, das durch präsynaptischen α_2 -Antagonismus eine indirekte Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Transmission bewirkt und durch einen postsynaptischen 5-HT₂- und 5-HT₃-Antagonismus eine Stimulation der 5-HT₁-Rezeptoren hervorruft, was zu einer erhöhten 5-HT-Freisetzung führt.

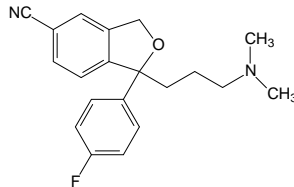
4.6 Das Serotoninsyndrom

Wenn zu viel Serotonin angereichert wurde, kann es zu einem lebensbedrohlichen Serotoninsyndrom kommen. Dies geschieht vor allen durch einen Summationseffekt bei Einnahme unterschiedlicher serotoninanreichernder Medikamenten wie Monoaminoxidase-Hemmer in Verbindung mit SSRIs, Trizyklika in Verbindung mit SSRIs, SSRIs in Verbindung mit L-Tryptophan oder Lithium. Es stellt sich meistens schon nach 24 Stunden ein. Das als **Serotonin-Syndrom** durch eine serotonerge Überaktivität bezeichnete Krankheitsbild zeigt als Leitsymptomatik eine **Trias aus Fieber, neuromuskulären Symptomen** (Tremor, Myoklonie, Hyperreflexie, Hyperrigidität) **und psychopathologischen Auffälligkeiten** (Desorientiertheit, Verwirrtheit, Erregungszustände oder Euphorie). Zusätzlich treten auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe auf. Lebensbedrohlich wird die Situation durch das Auftreten von Krampfanfällen, Herzrhythmusstörungen, Koma und Multiorganversagen.

5. Ergebnisse

5.1 Serotonin-reuptake-Inhibitors (SSRI)

5.1.1 Citalopram



5.1.1.1 Fachinformation

Fachinformation der Fa Lundbeck (Tab. 17):

Anwendungsgebiete:

Depressive Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie.

Dosierung:

10-20 mg max. 60 mg, bei Panikstörungen max. 40 mg, bei eingeschränkter Leberfunktion wegen verlangsamter Elimination nur 30 mg, bei älteren Patienten max. 40 mg.

5.1.1.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Citalopram ist ein potenter Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxy-tryptamin (5HT, Serotonin). Es ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), es hat keinen oder nur einen sehr minimalen Effekt auf die Noradrenalin-(NA), Dopamin-(DA) und Gamma-Aminobuttersäure- (GABA) Aufnahme. Es besteht keine Toleranzentwicklung bei Langzeitbehandlung. Im Gegensatz zu den TADs und anderen SSRIs hat es keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu anderen Rezeptoren, die u. a. für die anticholinergen Nebenwirkungen verantwortlich sind, wie zu 5HT_{1a}, 5HT₂, DA D₁ und D₂ Rezeptoren, sowie zu alpha₁- alpha₂-, beta-Adrenorezeptoren und zu Histamin H₁-, Benzodiazepin- und Opioid-Rezeptoren und zu cholinergen Rezeptoren vom Muskarintyp.

3 Stunden nach Einnahme ist der maximale Blutspiegel erreicht, das Steady State Stadium beobachtet man nach 1-2 Wochen. **Der therapeutische Blutspiegel sollte zwischen 0.01-0,2 mg/l** (Tab.3) liegen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5 Tage. Bei älteren Patienten über 65 Jahre verlängert sich die Eliminationszeit auf 1,75-3,75 Tage. Die steady state Plasmakonzentration ist bei gleicher Dosierung doppelt so hoch wie bei jüngeren Patienten.

Bei abruptem Absetzen sind in seltenen Fällen Absetzsyndrome beobachtet worden wie Schwindel, Übelkeit und Angst. Daher sollte das Präparat ausgeschlichen werden.

Pharmakokinetische Interaktionsstudien erbrachten, dass Citalopram von Isoenzymen des P450 Enzyms CYP2C19 (ca. 38%), CYP3A4(ca.31%) und vom CYP2D6(ca.31%) metabolisiert wird.

5.1.1.1.2 Interaktionen

Es besteht wegen der zusätzlich serotonergen Wirkung eine Kontraindikation zu MAO Hemmern (Gefahr eines lebensgefährlichen Serotoninsyndroms mit Hyperthermie, Myoklonus, Instabilität des autonomen Nervensystems, Verwirrtheit, Agitiertheit bis Delirium und Koma), Tramadol, Sumatriptan, Oxitriptan oder Tryptophan. Lithium zeigte keine pharmakokinetische Interaktion, obwohl dies auch die serotonerge Transmission steigert. Mit **Benzodiazepinen**, Neuroleptika, Analgetika, Antihistaminika, Antihypertensiva, Betablocker und anderen Herz-Kreislauf-Präparaten wurden keine Interaktionen beobachtet.

Bei einer gleichzeitigen Einnahme von Citalopram und **Alkohol** konnten keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Interaktionen festgestellt werden. Doch wird empfohlen, auf das Konsumieren von Alkohol bei einer Citalopramtherapie zu verzichten.

Da es selten zu einer Verlängerung der Blutungszeit bei Cipramil kommen kann, sollte auf die zusätzliche Verordnung von Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (nichtsteroidale Antiphlogistika, Acetylsalizylsäure, Dipyridamol, atypische Antipsychotika, Phenotiazine, trizyklische Antidepressiva), verzichtet werden.

5.1.1.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten werden nach Angaben der Firma Lundbeck durch Cipramil nicht beeinträchtigt, auch kam es zu keiner Sedierung.

Zu Behandlungsbeginn können meist leicht und vorübergehend Tremor, Somnolenz, Erschöpfung, Unruhe, Schlaflosigkeit auftreten, wobei die Inzidenz nach Abzug der Placebohäufigkeit jeweils unter 10 % liegt (Doppelblind Placebo kontrollierte Vergleichsstudie N=1346).

In doppel-blinden klinischen Vergleichsstudien zu tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (N=389) war die Inzidenz von 10 unerwünschten Ereignissen – trockener Mund, erhöhte Schweißneigung, Verstopfung, Tremor, Schwindel, Somnolenz, Akkomodationsstörungen, Hypotonus, Herzklopfen, Geschmacksstörungen im Vergleich zur Citalopram-Gruppe (N=682) statistisch signifikant höher, nur Übelkeit war statistisch bei der Citalopram-Gruppe höher.

In sonstigen klinischen Studien und in der postmarketing surveillance wurden zusätzlich noch folgende unerwünschte Ereignisse beobachtet, die verkehrsmedizinisch von Relevanz sein könnten: Myalgie, Sehstörungen, Nervosität, Angst, Agitiertheit, Apathie, Verwirrtheit, Erschöpfung. Die Häufigkeit lag über 1 %. Unter 1% kamen noch Krampfanfälle und aggressive Reaktionen vor.

Sehr selten ist ein Serotoninsyndrom, welches tödlich enden kann. Kombiniertes Auftreten von Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonien und Hyperthermie kann darauf hinweisen (Definition siehe unter Punkt 4.6). Die Gefahr eines solchen Syndroms besteht insbesondere in der Kombination mit Medikamenten aus der Gruppe der Mao-Hemmer und anderer serotonerger Arzneimittel (Sumatriptan, Oxtriptan, Tryptophan, Lithium), die kontraindiziert sind.

5.1.1.1.4 Aussage zur Verkehrstüchtigkeit in der Fachinformation

„Cipramil hat keinen Einfluss auf intellektuelle und psychomotorische Fähigkeiten. Trotzdem muss generell im Einzelfall unter Psychopharmakamedikation mit einer möglichen Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Konzentration gerechnet werden. Dies kann entweder Ausdruck der Erkrankung oder der Medikation oder einer Kombination von beiden sein. Daher ist bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen Vorsicht geboten.“ Es ist zu bedenken, dass eine „Erkrankung“ ein körperlicher Mangel ist, für den es eine eigene Strafvorschrift gibt.

5.1.1.2 Citalopram und Fahrtüchtigkeit in der aktuellen Literatur.

Eine Studie beschäftigt sich speziell mit Citalopram im Hinblick auf die Verkehrstüchtigkeit: Die Studie von **Herberg, KW.** (TÜV Rheinland)(27): „**Verkehrs- und Alltagssicherheit bei**

Medikation mit Citalopram“, die 2001 in der Zeitschrift „Psychopharmakotherapie“ veröffentlicht wurde.

Dabei behandelte man 78 gesunde Probanden 2 Wochen mit Citalopram 20 mg oder 40 mg. Die Untersuchung wurde randomisiert, im Doppelblindversuch mit einer Placebogruppe, nach Alter und Geschlecht stratifiziert durchgeführt.

Man untersuchte sicherheitsrelevante Basisleistungen nach dem Wiener Testsystem, einer computergestützten Testeinrichtung. Untersucht wurden: motorische Koordination, Reaktion unter Stress, Vigilanz und Konzentration und Präzision der visuellen Orientierung. Die Tests werden ausführlich beschrieben.

Getestet wurde vor der Medikamenteneinnahme zur Bestimmung der Leistungsausgangslage (Baseline), 3 Std. nach der 1. Tageseinnahme (Initialphase bei maximalen Blutspiegeln von Citalopram) und im steady state Stadium nach 14 Tagen. Körperliche Erkrankungen und Alkoholkonsum wurden ausgeschlossen. Die Leistungsfähigkeit wurde verglichen mit der bei einem Blutalkoholspiegel von 0,5 Promille.

Sowohl in der Initialphase von 20 mg und 40 mg Citalopram als auch im steady state Stadium blieben die medikationsbedingten Veränderungen zur Baseline gering und bewegten sich weit unterhalb des festgesetzten Relevanzgrenzwertes, so dass praktisch **keine bedeutsamen Beeinträchtigungen der verkehrsrelevanten Leistungsfähigkeit** bestehen. Laut Herberg existieren allerdings derzeit keine verbindlichen, allgemein gültigen Standards zur Untersuchungsmethodik, Durchführung und Auswertung von Studien zur Alltagssicherheit.

Die unerwünschten Nebenwirkungen entsprachen denen der Fachinformation und waren: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, verstärkte Schweißneigung und Durchfall. Bemerkenswert ist, dass die subjektiv empfundene Müdigkeit sich nicht in den Leistungsparametern widerspiegelte.

Brunnauer A. u. Laux G. veröffentlichten 2003 ihre Ergebnisse zu **„Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva“**. (10)

Sie verglichen die neueren Antidepressiva, unter denen auch Citalopram ist, mit den TCAs unter Steady State Bedingungen.

Von 64 depressiven Patienten im Alter zwischen 25 und 77 Jahren – 30 Frauen und 34 Männer – bekamen 33 TZAs und 31 neuere ADs. Von diesen erhielten jedoch nur 4 Patienten Cipramil. 51 Patienten hatten eine Monotherapie, 9 erhielten zusätzlich Neuroleptika, 2 Benzodiazepine und 2 Phasenprophylaktika.

Getestet wurde die psychomotorische Leistungsfähigkeit nach dem computergestützten Act-and-React-Testsystem-ART 90 (Kuratorium für Verkehrssicherheit Wien). In Anlehnung an die Fahrerlaubnisverordnung (FeV) wurden die Funktionsbereiche optische Orientierung, Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Reaktionsfähigkeit und Belastbarkeit untersucht und anhand der dort festgelegten Grenzwertdefinition beurteilt. Die einzelnen Untertests werden ausführlich beschrieben.

Zwischen den soziodemografischen Daten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Behandlungsgruppen. Die Testergebnisse wurden nach den Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung der Bundesanstalt für Straßenwesen (Bast) aus dem Jahr 2000 bewertet. Danach hatten nur 23.8% der depressiven Patienten kurz vor der Entlassung normentsprechende Ergebnisse, folglich waren etwa 76 % nach den Richtlinien der Bast (Prozentrang unter 16) nicht fahrtauglich! Die Behandlung mit neueren ADs hatte einen günstigeren Einfluss als die mit TCA, was vor allem auf die Bereiche visuelle Orientierung und selektive Aufmerksamkeit zurückzuführen ist (Siehe auch unter Fluoxetin).

Schmitt JAJ. u. Riedel J. (66) untersuchten 2002 Citalopram und Sertralin auf kognitive Funktionen (Siehe unter Sertralin) mit 21 Probanden. Citalopram schwächte darin die Vigilanz sowohl akut als auch subchronisch bei 20 mg und 40 mg. Nach anfänglicher Abschwächung beschleunigte es die Reaktion bei dem Choice-Reaction-Time Test am 15. Tag, verschlechterte jedoch den Wortlerntest. Subjektiv wurde Müdigkeit beschrieben.

1996 veröffentlichten **Kerr J.S. & Hindmarch J.** (34) eine Metaanalyse, in der sie Citalopram und andere SSRIs mit TCA verglichen. Sie wandten die beiden Tests CFFT (misst Informationsverarbeitungskapazität) und CRT (misst psychomotorische Geschwindigkeit) an. Die Untersuchung erfolgte an Patienten mit Depression. Es ist bekannt, dass Patienten mit Depression eine erhebliche Leistungsminderung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten zeigen, so dass nun gemessen werden konnte, in wie weit die

Leistungsparameter bei obigen Tests eine Besserung dieser Symptomatik zeigten. Citalopram, ebenso wie die anderen SSRI, verbesserte die Testergebnisse signifikant, während sie sich unter den TZA verschlechterten. Der Untersuchungszeitpunkt wird nicht beschrieben. Es werden die erheblichen Auswirkungen der TZA auf den Straßenverkehr genannt, die danach bei den SSRI nicht vorliegen.

Riedel WJ, Schmitt A. et al. (Maastricht) (63) veröffentlichten im Januar 2005 eine Studie, die zur Frage der Vigilanzleistung bei akuter und chronischer Behandlung mit SSRI Präparaten, speziell Citalopram und Sertralin, Stellung nahm.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an 24 gesunden Probanden zwischen 30 und 50 Jahren wurde in jeweils 3 Behandlungsperioden von 2 Wochen mit einer intermittierten Washout Phase von jeweils 14 Tagen Sertralin (1.-8. Tag 50 mg, 8.-15.Tag 100 mg), Citalopram (1.-8. Tag 20 mg, 8.-14. Tag 40 mg) oder Placebo gegeben. Die Vigilanz wurde am 1, 8. und 15. Tag jeder Behandlungsperiode mit dem 45-min Mackworth Clock Test gemessen.

Ergebnis: Es ergab sich, dass Citalopram eine Vigilanzschwäche in der akuten Phase nach Einnahme von 20 mg zeigte, und eine subchronische nach der 40 mg Einnahme. Im Gegensatz dazu wurde bei Sertralin keine Vigilanzbeeinträchtigung gefunden, was mit der Dopamin Reuptake Wirkung zusammenhängen dürfte.

5.1.1.3 Citalopram in der AMSP Studie (23)

In der **AMSP- Studie** traten in 5 Fällen ernste Nebenwirkungen auf, die psychiatrische, neurologische Störungen und den Elektrolythaushalt betrafen. Dies entsprach 0,4 % der Behandelten ohne Zusatzmedikation.

5.1.1.4 Citalopram in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt war bei Blutproben von 8774 Verkehrsteilnehmern Citalopram 10 x vertreten. Das sind nur 0,11 %. Von diesen 10 Verkehrsteilnehmern mit Citalopram Einnahme waren 5 ohne Folgen, 4 mit Sachschaden, einer mit Personenschaden aufgefallen. Die normale Konzentration von

Citalopram im Blut liegt bei 0,01-0,2 mg/l. Die folgenlosen Verkehrsteilnahmen mit Citalopram-Einnahme hatten Blutkonzentrationen von 0,10; 0,09; 0,06; 0,06; 0,03 mg/l. Bei Sachschäden fanden sich Blutkonzentrationen von 0,22; 0,18; 0,12; 0,02. Beim Personenschaden betrug die Blutkonzentration 0,04. Bis auf einen leicht erhöhten Wert bei den Sachschäden fanden sich alle Blutwerte im Normbereich. Eine Relevanz zwischen Verkehrsauffälligkeiten und Blutwerten kann nicht festgestellt werden (Tab. 3 u. 18).

5.1.1.5 Citalopram in der eigenen Befragung

Von 110 Patienten bekamen 16 Citalopram. Das sind 14,5 % (Tab. 5 Abb3). Davon waren 6 weiblich und 10 männlich. 14 Patienten erhielten die durchschnittliche Dosierung von 20 mg/Tag. Von diesen hatten 5 keinerlei Nebenwirkungen, 2 fühlten sich durch innere Unruhe und Sehstörungen beim Autofahren beeinträchtigt, fuhren aber trotzdem Auto. Eine Patientin bekam nur 10 mg, fühlte sich aber durch ausgeprägte Unruhe und Schwindel so beeinträchtigt, dass sie nicht Auto fuhr. Einmal wurde zu 10 mg Citalopram 25 mg Doxepin verordnet. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Nebenwirkungsfrei waren von den 16 Patienten 6. Das sind 37,5 %. Nebenwirkungen hatten 10 Patienten = 62,5%, die sich auf Müdigkeit, innere Unruhe, Schlafstörung und vegetative Störungen in der Anfangsphase der Therapie bezogen (Tab. 9).

5.1.1.6 Zusammenfassung von Citalopram

Zusammengefasst kann nach dem heutigen Wissensstand aufgrund weniger Arbeiten zu Citalopram gesagt werden, dass es gut verträglich ist. Die Nebenwirkungen sind moderat, meist nur in der Anfangsphase vorhanden, in der auch eine subjektive Müdigkeit beobachtet werden kann, die laut Herberg (27) sich nicht in den Leistungsparametern widerspiegelt. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Aggression, Verwirrtheit, Agitiertheit sind extrem selten, ebenso Krampfanfälle, die auch in der AMSP Studie nicht geschildert wurden. Interaktionen mit Benzodiazepinen oder Alkohol bestehen keine, doch man sollte grundsätzlich den Summationseffekt der Wirkungen und Nebenwirkungen von beiden beachten!

Es wurde beschrieben, dass die Vigilanz sowohl in der Akutphase bei 20 mg als auch subchronisch bei 40 mg herabgesetzt ist, so auch der Wort-Lern-Erinnerungstest etwas

verschlechtert ist. Nach anfänglicher Verschlechterung wurde eine spätere Beschleunigung beim Choice – Reaction-Time Test und bei den Delayed Response Aufgaben gefunden. Herberg vom TÜV Rheinland geht davon aus, dass Citalopram die Verkehrstüchtigkeit nicht beeinträchtigt.

Die unerwünschten schweren Nebenwirkungen traten in der AMSP Studie bei 0,4 % der Patienten ohne Zusatzmedikation auf und betrafen neurologische, psychiatrische Störungen und Störungen des Elektrolythaushalts.

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt (Tab 18) kam Citalopram in 0,11 % der Blutproben vor. Die Blutspiegel lagen bis auf einen leicht erhöhten Wert im Normbereich.

In der eigenen Untersuchung wurden 16 Patienten, das sind 14,5%, mit Citalopram behandelt (Tab. 5 Abb 3). Die Nebenwirkungen traten überwiegend zu Beginn auf. 10 Patienten klagten über Nebenwirkungen wie Unruhe, Sehstörungen, Müdigkeit, Berauschtsein, aber nur 4 Patienten gaben an, dass sie sich hierdurch beim Autofahren beeinträchtigt fühlten und nur 1 Patient ließ das Auto wegen Unruhe und Schwindel stehen (Tab. 9).

5.1.2 Escitalopram

5.1.2.1 Fachinformation der Fa. Lundbeck (Tab. 17):

Anwendungsgebiete

Episoden einer Major Depression
Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
Soziale Angststörung (soziale Phobie)

Dosierung

10 – maximal 20 mg /Tag

5.1.2.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Escitalopram ist ein selektiver Wiederaufnahmehemmer des Serotonins (5HT). Es hat keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu einer Reihe anderer Rezeptoren, darunter 5HT1A,

5HT₂, DA D₁ und D₂-Rezeptoren, sowie alpha₁-, alpha₂- beta-Adrenorezeptoren und Histamin H₁, cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ, Benzodiazepin- und Opiatrezeptoren.

Die maximale Plasmakonzentration ist nach 4 Stunden erreicht. Das Steady State Stadium tritt etwa nach 1 Woche ein. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 30 Stunden, die auch wirksamen Hauptmetaboliten haben eine signifikant längere Halbwertszeit. Therapeutische Blutspiegel sind keine angegeben.

Escitalopram wird in der Leber metabolisiert zu demethylierten und didemethylierten Metaboliten, die pharmakologisch aktiv sind. Der Prozess läuft über CYP2C19 ab. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 und CYP2D6 ist möglich.

5.1.2.1.2 Interaktionen

Kontraindiziert sind *MAO-Hemmer*, einschließlich *Selegelin*, wegen des möglichen Serotonin-Syndroms. Auch andere Präparate, die den Serotoninstoffwechsel beeinflussen wie *Tramadol*, *Sumatriptan* und andere *Triptane*, *Lithium*, *Tryptophan* und *Johanniskraut* sind nur mit besonderer Vorsicht gleichzeitig zu verabreichen.

Da SSRI die Krampfschwelle herabsetzen können ist Vorsicht geboten bei anderen Präparaten, die ebenfalls die Krampfschwelle herabsetzen.

Im Hinblick auf die Blutgerinnung, die durch Escitalopram verändert werden kann, sind orale Antikoagulantien besonders zu überwachen.

Werden Präparate verordnet, die CYP2C19 inhibieren, worüber Escitalopram verstoffwechselt wird, kann der Plasmaspiegel von Escitalopram erhöht werden.

Da Escitalopram ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6 ist, ist Vorsicht geboten bei Präparaten, die hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben. Dazu gehören *Flecainid*, *Propafenon*, *Metoprolol*, Antidepressiva wie *Desipramin*, *Clomipramin* und *Nortriptylin* oder Neuroleptika wie *Risperidon*, *Thioridazin* und *Haloperidol*. So wurde zum Beispiel bei gleichzeitiger Verabreichung von *Desipramin*

oder *Metoprolol* mit Escitalopram eine Verdoppelung der Plasmaspiegel von Desipramin und Metoprolol gefunden, nicht aber des Plasmaspiegels von Escitalopram.

Zwischen Escitalopram und *Alkohol* sind entsprechend der Angabe der Firma weder pharmakologisch noch pharmakokinetisch Interaktionen zu erwarten. Wegen der psychotropen Wirkung beider Substanzen wird jedoch von Alkoholkonsum abgeraten. Es kann zu Summationseffekten der Alkoholwirkung und den Nebenwirkungen von Cipramil kommen, besonders von Schläfrigkeit und Schwindelgefühl.

5.1.2.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Müdigkeit.

Diese Nebenwirkungen treten überwiegend zu Behandlungsbeginn auf.

Bei abruptem Absetzen kann es zu einer Absetzsymptomatik mit Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit kommen.

Für die SSRI allgemein gelten noch folgende mögliche Nebenwirkungen, die in der Regel sehr selten auftreten: Verschwommensehen, Krampfanfälle, Tremor, Bewegungsstörungen, Serotonin-Syndrom, Halluzinationen, Manie, Verwirrtheit, Erregung, Ängstlichkeit, Depersonalisation, Panikattacken, Nervosität.

5.1.2.1.4 Aussagen zur Fahrtüchtigkeit in der Fachinformation

„Obwohl für Escitalopram keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und der psychomotorischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, kann jedes Psychopharmakon die Urteilskraft und Geschicklichkeit beeinträchtigen. Patienten sollten auf das potentielle Risiko hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.“

5.1.2.2 Escitalopram und Fahrtüchtigkeit in der aktuellen Literatur

Hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit liegt von Escitalopram nur eine Studie vor.

Ramaekers JG, Wingen M, Andersen HF, Bothmer J, Langer S. (60) haben im Juni 2004 auf dem internationalen Kongreß Neuropsychopharmakologikum mit einem Poster eine

Studie zu Escitalopram vorgestellt, die im April 2005 veröffentlicht wurde: „Effects of escitalopram and mirtazepine on actual driving and psychomotor performance in healthy subjects“. Sie behandelten 2 Wochen lang gesunde Probanden (n=19) mit 10-20 mg Escitalopram und 30-45 mg Mirtazapin in steigender Dosierung. Getestet wurde am 2., 9. und 16. Tag mit dem On-The-Road-Tracking Test (SDLP) und Computeraufgaben zur Erfassung der kognitiven Funktionen: Critical Tracking Test, Divided Attention Test (DAT), Word Learning Task, Syntactical Reasoning Task, Digit Symbol Substitution Test, Visual Analogue Scales (VAS) zur Erfassung von Sedierung und Müdigkeit. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Fähigkeit beim Autofahren als auch die psychomotorischen und kognitiven Funktionen bei der Escitalopram Einnahme während der zweiwöchigen Behandlung nicht beeinträchtigt waren. Dagegen war in der Mirtazapin Gruppe eine signifikante Verschlechterung der Fahrfähigkeit und der psychomotorischen Funktionen in der Akutphase festzustellen, die ab 16. Tag nicht mehr beobachtet wurden.

Es ist zu betonen, dass diese Studie an gesunden Probanden durchgeführt wurde und damit nicht der Realität im Alltag entspricht, denn kein Gesunder nimmt Escitalopram ein. Das Präparat wird überwiegend bei depressiven Patienten eingesetzt, die bereits Störungen sowohl im autonomen Nervensystem haben als auch in der Kognition, Emotionalität und Motorik. Die Wirkung des Medikaments auf diese Störungen bleibt in dieser Studie eine offene Frage, so dass deren Validität für die Beurteilung der Fahrtüchtigkeit unter Escitalopram fraglich ist.

5.1.2.3 Escitalopram in der AMSP Studie

In der AMSP Studie wird Escitalopram nicht erwähnt.

5.1.2.4 Escitalopram in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie

Escitalopram wurde in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie bei 8774 Blutuntersuchungen in den Jahren 2002-2004 nicht gefunden.

5.1.2.5 Escitalopram in der eigenen Befragung

Von 110 Patienten erhielten 6 Escitalopram. Das sind 5,4% (Tab. 5 Abb. 3). Davon waren 4 weiblich, 2 männlich. 5 Patienten hatten keine Nebenwirkungen. Das sind 83,3%. 1 Patient

(16,6%) mit der Standarddosierung von 20 mg klagte über Konzentrationsstörung und Beeinträchtigung beim Autofahren. Er fuhr weiter Auto (Tab. 10).

5.1.2.6 Zusammenfassung von Escitalopram

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Escitalopram gut verträglich ist. Die Nebenwirkungen entsprechen denen der anderen SSRI. Die Interaktionen ergeben sich aus dem pharmakologischen Profil.

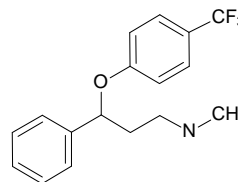
Interaktionen mit Benzodiazepinen sind weder von der Firma noch von anderer Seite speziell beschrieben worden.

Interaktionen mit Alkohol sind nicht zu erwarten.

Verkehrstüchtigkeit: nach bisherigem Wissensstand keine Beeinträchtigung.

5.1.3 Fluoxetin

5.1.3.1 Fachinformation der Fa. Lilly (Tab 17):



Anwendungsgebiete:

Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Bulimie als Ergänzung zu einer Psychotherapie.

Dosierung: 20-60 mg /Tag.

5.1.3.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Es wird durch das Isoenzym P4502D6 in der Leber metabolisiert und durch die Niere ausgeschieden. Es hat keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie alpha1- alpha2- und beta-adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen, Muskarin und Gaba-Rezeptoren.

Plasmaspitzenkonzentrationen werden 6-8 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Eine Steady State Plasmakonzentration ist nach 4-5 Wochen zu beobachten. **Der therapeutische Blutspiegel liegt zwischen 0,16 u. 0,5 mg/l (Tab.3).** Auffallend ist die lange Eliminationszeit: nach 4-6 Tagen ist die Eliminationshalbwertszeit erreicht und die des aktiven

Metaboliten Norfluoxetin nach 4-16 Tagen. Nach 5-6 Wochen ist noch wirksame Substanz im Körper. Dies ist bedeutsam für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln.

5.1.3.1.2 Interaktionen

Interaktionen bestehen vor allem mit *Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)*. Diese sind kontraindiziert, da ein lebensgefährliches Serotoninsyndrom entstehen kann. Ebenso sind Arzneimittel mit serotonerger Wirkung wegen der Serotoninsteigerung mit Vorsicht zu verordnen (*Tramadol, Triptane*), außerdem muß man bei *Lithium* und *L-Tryptophan* aufpassen. Arzneimittel, die über das gleiche Isoenzym metabolisiert werden, können zu Wechselwirkungen führen, da der Abbau beeinträchtigt werden kann. Dies sind vor allem *Carbamazepin* und *trizyklische Antidepressiva*, deren Dosierung im unteren Wirkungsbereich liegen sollte. Auch orale Antikoagulantien müssen streng überwacht werden, da es zu Blutungen kommen kann. Eine Interaktion mit *Alkohol* ist nicht beobachtet worden, d.h. der Blutalkoholstoffwechsel wird durch Fluoxetin nicht beeinflusst.

5.1.3.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Fluoxetin hat ähnliche mögliche Nebenwirkungen wie die anderen SSRIs. Hierzu gehören: Serotoninsyndrom, Lichtüberempfindlichkeit, Sehstörungen (z.B. Verschwommensehen, Mydriasis), Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, abweichende Leberfunktionstests, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Euphorie, Krampfanfälle, psychomotorische Unruhe, Halluzinationen, manische Reaktionen, Verwirrung, Agitiertheit, Angst, Beeinträchtigung der Konzentration und des Denkens. (z.B. Depersonalisationsempfindungen), und Panikattacken. Die meisten dieser Nebenwirkungen treten in der Regel selten auf, am häufigsten sind Kopfschmerzen und Magen-Darm-Probleme zu sehen (Siehe Tab. 17).

Der *Blutzuckerspiegel* kann während der Behandlung gesenkt sein, nach Beendigung der Behandlung gesteigert sein.

5.1.3.1.4 Aussagen zur Fahrtüchtigkeit in der Fachinformation

„Obwohl gezeigt wurde, dass Fluoxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht beeinflusst, könnte jedes Arzneimittel mit Wirkung auf die Psyche das

Urteilsvermögen oder die Fertigkeiten beeinflussen. Den Patienten muss geraten werden, so lange nicht Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie einigermaßen sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.“

Diese Aussagen der Firmen zur Fahrtüchtigkeit sind wenig konkret und bewusst vorsichtig formuliert, um sich juristisch abzusichern, müssen aber wiedergegeben werden, da die Patienten damit konfrontiert werden.

5.1.3.2 Aktuelle Literatur zu Fluoxetin und Fahrtüchtigkeit:

!1999 veröffentlichten **Lane R.** et al. (39) eine ausführliche Übersichtsarbeit über die bis dahin vorliegenden Ergebnisse der kognitiven und psychomotorischen Effekte der Antidepressiva mit Betonung der SSRI und der Anwendung bei älteren Patienten. Auch hierbei wurde gezeigt, dass die obigen Funktionen bei den *trizyklischen Antidepressiva* negativer waren als bei den SSRI, und zwar nicht parallel zur Sedierung. *Fluoxetin* und *Paroxetin* zeigten sich gleichwertig in Bezug auf die kognitiven Funktionen, lediglich *Sertralin* war in einigen Parametern besser (siehe dort).

Ramaekers JG. (61) hat in einer Arbeit 2003 die Ergebnisse von Studien 1983-2000, die den SDLP Test (standard deviation of lateral position während einer Stunde Autofahrt im normalen Verkehr s.o.) nutzten, zusammengestellt. Es waren 9 Doppelblindstudien an Gesunden und eine an Patienten. Dabei zeigte sich, dass die sedierenden Antidepressiva *Amitriptylin*, *Imipramin*, *Doxepin* und *Mianserin* in ihrer Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit vergleichbar sind mit Probanden, die einen Blutalkoholspiegel von 0,8 mg/l oder mehr hatten. Außer bei *Mianserin* war die Sedierung nach einer Woche verschwunden und die Fahrtüchtigkeit nicht mehr beeinträchtigt. *Mianserin* sediert während der gesamten Behandlungszeit. *Fluoxetin* hat ebenso wie *Paroxetin* und *Venlafaxin* den SDLP Test nicht verändert, weder in der Initialphase noch nach 1-3 Wochen. Das liege daran, dass sie keine oder nur geringe Affinität zu histaminergen, adrenergen oder cholinergen Rezeptoren haben. Anders ist es, wenn inkompatible Benzodiazepine zusätzlich genommen werden. Diese sind bei Fluoxetin *Alprazolam* und *Bromazepam*, *Midazolam*, *Triazolam*, die über CYP3A3/4 metabolisiert werden, welches aber von Fluoxetin inhibiert wird. Werden diese Benzodiazepine zusätzlich genommen, verschlechtert sich die Fahrtüchtigkeit der

Probanden beim SDLP progressiv über die gesamte Testdauer. Zu beachten ist, dass fast alle Tests an Gesunden gemacht wurden und an jungen Probanden.

Eine der verwendeten Studien ist von **Ramaekers JG.** et al (58) 1997 veröffentlicht worden. Es wurden *Moclobemid* (n=22) und *Fluoxetin*(n=19) 20 mg morgens in einer Doppelblindstudie 6 Wochen verabreicht. Diejenigen, die zur Anxiolyse ein Benzodiazepin chronisch einnahmen, behielten dies. Nach 1,3 und 6 Wochen wurde der SDLP Test durchgeführt. Nur diejenigen, die ein inkompatibles Benzodiazepin einnahmen, zeigten eine progressive Verschlechterung beim SDLP Test.

Auch in der Arbeit von **Brunnauer A. und Laux G.** (10), die in dieser Arbeit bereits unter *Citalopram* beschrieben wurde, ist *Fluoxetin* mit 3 Patienten vertreten. Hierbei zeigte sich, dass die neueren Antidepressiva, zu denen auch Fluoxetin gehört, ein besseres Testergebnis bei den Leistungsparametern des ART 90 Tests zeigten als die alten trizyklischen Antidepressiva. Die besseren Ergebnisse der neueren Antidepressiva sind insbesondere auf die Leistungsbereiche visuelle Orientierung und selektive Aufmerksamkeit zurückzuführen. Das Design dieser Studie war nicht derart differenziert, dass für die einzelnen Medikamente selektive Leistungsparameter ermittelt wurden. Die einzelnen Gruppen waren nicht randomisiert, die Anzahl der Patienten der einzelnen Medikamente zu gering, und es erhielten etwa 20 % der Patienten zusätzliche Psychopharmaka. Bei der Entlassung im Steady State Stadium zeigte sich, dass 76% der Patienten nicht die Kriterien erfüllten, die zum Führen von Kraftfahrzeugen von der Bundesanstalt für Straßenwesen vorgeben sind. Auch hierbei erfolgte keine Differenzierung.

Im Jahre 2004 veröffentlichten **Möller HJ, Laux G.** et al.(48) eine vergleichende Übersichtsarbeit über die kognitiven und psychomotorischen Effekte der Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung der SSRIs. (Genauere Beschreibung unter *Sertralin*). Auch in dieser Arbeit wird *Fluoxetin* im Rahmen der übrigen SSRIs aufgeführt und gezeigt, dass diese im Vergleich zu *trizyklischen Antidepressiva* im Bereich der kognitiven Leistungen wesentlich günstigere Ergebnisse erzielen, hervorgerufen durch die Affinität zum Dopamin-Transporter, der bei Fluoxetin im mittleren Bereich liegt.

Akin A, und Chaturvedi AK (2) veröffentlichten 2003 eine Statistik vom Aviat Space Environ Med. Zentrum in Oklahoma City, in der von 1990 – 2001 Flugunfälle durch

Pilotenfehler untersucht wurden. Von 61 untersuchten Fällen waren bei 9 Piloten SSRI beteiligt (*Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram*), von subklinischen bis toxischen Dosierungen, z. T. auch mit anderen Medikamenten kombiniert. Es wird darin gefordert, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, da die SSRIs nicht erprobt seien für die Flugtauglichkeit.

Dalfen AK, Stewart DE. (14) veröffentlichten im Jahr 2001 eine Statistik aus den Jahren 1986 bis 1996, in der in Kanada Adverse Drug Reactions der SSRI erfasst wurden. Hierbei zeigte sich, dass die SSRI im Hinblick auf die unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen relativ sicher waren. Komplikationen traten durch die Zusatzmedikamente auf, besonders bei solchen, die durch das Enzym CYP 450 metabolisiert wurden, besonders dann, wenn in suizidaler Absicht polypharmakologisch überdosiert wurde.

Wilson SJ. et al. (76) zeigte 2002 an einer Studie mit 12 Probanden bei 5 wöchiger Einnahme von 20 mg *Fluoxetin* gegenüber 75-150 mg *Dothiepin (TZA)*, dass beide Substanzen nachts den REM Schlaf reduzierten, was nach 10 Tagen ausgeprägter war als nach 36 Tagen. Eine schlaffördernde Wirkung hatte keine Substanz, auch keine subjektive Veränderung des Schlafs. Fahrtüchtigkeit, visuelle Aufmerksamkeit und Einschätzung der Stimmung waren bei beiden Medikamenten unverändert, obwohl das Nebenwirkungsprofil, wie bei einem TZA zu erwarten, verschieden war.

Pacher P. (55) et al. untersuchten die kardiovaskulären Wirkungen von Fluoxetin im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva. Es zeigte sich, dass Fluoxetin im Vergleich zu den TADs signifikant weniger anticholinerge, antihistaminerge und cardiotoxische Nebenwirkungen hat. Auch bei einer Langzeitbehandlung mit Fluoxetin fanden sich keine EKG Veränderungen und kein Hinweis auf orthostatische Hypotension. Bei Überdosierungen ist von Dysrhythmien (Vorhofflimmern und Bradycardie) und Synkopen berichtet worden.

Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. (59) untersuchten *Fluoxetin, Dothiepin* und Placebo im Hinblick auf die Psychomotorik und die Fahrtüchtigkeit. 18 gesunde Probanden wurden 22 Tage lang mit 75-150 mg *Dothiepin (TZA)* oder 20 mg *Fluoxetin* abends behandelt. Getestet wurde am 1., 8. und 22. Tag. Bei *Fluoxetin* nahm die Aufmerksamkeit im CFF Test (Critical Fusion Frequency) während der Behandlungszeit linear um 7,4 %, 6,7 % und 6,5% ab. Die Fahrtüchtigkeit war damit jedoch nicht signifikant beeinträchtigt.

Ebenso nicht bei Dothiepin, obwohl dabei die Probanden in den ersten drei Tagen über Müdigkeit klagten und 43 Minuten länger schliefen.

In einer Interaktionsstudie fanden **Lasher TA. et al.** (41) bei der Kombinationsbehandlung von *Alprazolam* und *Fluoxetin* bei 80 gesunden Männern einen Anstieg des Plasmaspiegels von *Alprazolam* um 30 %. Der *Fluoxetin*spiegel blieb unverändert. Entsprechend kam es zu einer Verschlechterung der Psychomotorik bei der Kombinationsbehandlung gegenüber der Verabreichung von *Alprazolam* alleine. Die Stimmung blieb unverändert. Die Sedierung war in allen Gruppen minimal.

Herberg K-W, Nickelsen T. (25) untersuchten 1992 die „Einflüsse von *Fluoxetin* mit und ohne gleichzeitiger Gabe von Alkohol auf sicherheitsbedeutsame Leistungen“. 40 gesunde Probanden Männer = Frauen im Alter von 49,4 +/- 7,5 Jahre erhielten 31 Tage lang morgens 20 mg *Fluoxetin*. Untersucht wurde mit dem Wiener Testsystem, eine computergestützte Testeinrichtung, mit der sich optische Orientierung, Dauerkonzentration, Reaktion auf akustische Signale und auf Auswahlssignale, Stresstoleranz, Vigilanz und motorische Koordination prüfen lassen. Dazu wurden Befindensparameter standardisiert erfasst. Vom Baseline Test über die Initialphase der Behandlung bis zum Steady State lagen sieben Testdurchgänge. Im Steady State Stadium wurde zusätzlich untersucht, wie *Fluoxetin* zusammen mit *Alkohol* (0,5 Promille Blutalkoholkonzentration) die Leistungen beeinflusst. Es ergaben sich mit der multivariaten Varianzanalyse keine Unterschiede zu Placebo über die gesamte Medikationsperiode. Auch die Kombination von *Fluoxetin* mit *Alkohol* zeigte keine überadditiven Wirkungen.

5.1.3.3 Fluoxetin in der AMPS Studie

Fluoxetin ist in der AMSP Studie nicht isoliert aufgeführt worden.

5.1.3.4 Fluoxetin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt n=8774 ist bei Blutkontrollen *Fluoxetin* 14 mal (0,15 %) gefunden worden. Davon wurden 8 mal Sachschäden registriert, 5 mal mit Unfallflucht. 5 mal war die Fahrt folgenlos. Die normale Blutkonzentration von *Fluoxetin* soll zwischen 0,16-0,5 mg/l liegen (nach M.Schulz, A.

Schmoldt (70)). Bei einem Verkehrsteilnehmer mit Sachschaden lag sie mit 0,73 mg/l im toxischen Bereich, bei 11 Untersuchungen war sie unterhalb der therapeutischen Breite, so dass von einer mangelnden therapeutischen Wirkung ausgegangen werden muss (Tab.18 u.3).

5.1.3.5 Fluoxetin in der eigenen Befragung

Fluoxetin wurde bei 19 Patienten verordnet, das sind 17,3% (Tab.5, Abb 3). Davon waren 18 weiblich, einer männlich. Nebenwirkungsfrei fühlten sich 9 Patienten(innen), entsprechend 47,4 %. Nebenwirkungen traten zu Beginn der Behandlung bei 10 Patientinnen auf, entsprechend 52,6%. Beeinträchtigt beim Autofahren fühlten sich 2 Patientinnen, die auch das Auto stehen ließen. Dauerhaft traten bei 2 Patientinnen Schlafstörungen auf (Tab.11).

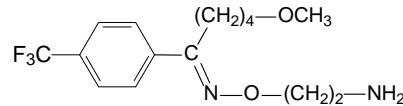
5.1.3.6 Zusammenfassung von Fluoxetin

Zusammengefasst kann zu Fluoxetin gesagt werden, dass das Präparat im Vergleich zu den TCAs gut verträglich ist. Nebenwirkungen treten vorwiegend nur zu Beginn der Behandlung auf. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der anderen SSRIs, auch bei den seltenen Nebenwirkungen psychomotorische Unruhe, Halluzinationen , manische Reaktionen, Verwirrung, Agitiertheit, Angst, Depersonalisationsempfindungen, Krampfanfällen, Sehstörungen und Schwindel. Diese traten bei den eigenen Untersuchungen nicht auf. Die Interaktionen betreffen wie bei den anderen SSRIs die serotonerg wirkenden Medikamente.

Benzodiazepine, die unverträglich sind, betreffen Alprazolam (Alprazolamspiegel um 30 % gestiegen bei Untersuchung von Lasher et al (41)), Bromazepam, Midazolam, Triazolam. Mit Alkohol besteht keine Interaktion (Herberg, Nickelsen 25).

Nach heutigem Wissensstand scheint die Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt zu sein. (Ramaekers 58,59,61, Möller, Laux 48, Lane et al 39, Wilson et al 76), obwohl die Aufmerksamkeit im Laufe der Behandlung linear abnahm (Ramaekers 58). Spezielle Untersuchungen zur Fahrtüchtigkeit liegen keine vor (Tab. 1).

5.1.4 Fluvoxamin



5.1.4.1 Fachinformation der Firma Solvay (Tab. 17)

Anwendungsgebiete:

Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).

Zwangsstörungen („obsessive compulsive disorder“, OCD)

Dosierung:

50-100 mg , evtl. bis 300 mg abends bei Depressionen, 100-300 mg bei Zwangsstörungen.

5.1.4.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus des Fluvoxamins auf die selektive Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in Neuronen des Gehirns zurückzuführen ist. Die Beeinflussung des noradrenergen Stoffwechsels ist äußerst gering. Ebenso gering ist die Bindungsfähigkeit zu alpha-adrenergen, beta-adrenergen, histaminergen, muscarinergen, dopaminergen und serotonergen Rezeptoren.

Fluvoxamin ist ein starker Hemmer des Isoenzym CYP1A2 und in einem geringen Ausmaß von CYP2C und CYP3A4. Es hat einen sehr geringen Effekt auf CYP2D6. Es wird in der Leber metabolisiert, die Metaboliten haben eine zu vernachlässigende pharmakologische Aktivität und werden durch die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca 13-15 Stunden, die Steady State Serumkonzentration ist in der Regel innerhalb von 10-14 Tagen erreicht. **Der therapeutische Blutspiegel soll bei 0,05 (0,15-0,25) mg/l liegen (Tab. 3).**

5.1.4.1.2 Interaktionen

Kontraindiziert wegen zusätzlicher serotonerger Wirkung mit der Gefahr eines Serotoninsyndroms sind *MAO-Hemmer*. Vorsicht ist deswegen auch geboten mit anderen serotonergen Wirkstoffen: *Triptane, Tramadol, SSRIs, Johanniskraut, Lithium*.

Über CYP1A2 werden auch die *trizyklischen Antidepressiva* z.B. Clomipramin, Imipramin, Amitriptylin, und *Neuroleptika*, z.B. Clozapin und Olanzapin abgebaut, so dass deren

Blutspiegel sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluvoxamin erhöhen können. Es muß entsprechend eine Dosisanpassung erfolgen. Dasselbe gilt für die Arzneimittel mit geringer therapeutischen Breite, die über CYP1A2 metabolisiert werden wie die *Tacrine*, *Theophyllin*, *Methadon*, *Mexilitin*, die sehr sorgfältig überwacht werden müssen.

In Einzelfällen wurde bei gemeinsamer Gabe von Fluvoxamin und *Thioridazin* über kardiale Toxizität berichtet. Plasmakonzentrationen können auch erhöht werden bei gleichzeitiger Verabreichung von *Propranolol*, *Koffein* und *Ropinirol*, so dass unerwünschte Nebenwirkungen auftreten wie bei Koffein in Form von Tremor, Palpitationen, Nausea, Ruhelosigkeit und Schlaflosigkeit.

Über CYP2C wird auch *Phenytoin* metabolisiert, daher ist eine Dosisanpassung erforderlich. CYP3A4 betrifft *Terfenadin*, *Astemizol*, *Cisaprid* sowie *Carbamazepin*, was als Phasenprophylaktikum häufig zu einem Antidepressivum verordnet wird. Eine sorgfältige Überwachung der Blutkonzentration ist erforderlich.

Auch die *Benzodiazepinderivate* (z.B. Triazolam, Midazolam, Alprazolam, Diazepam) können bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluvoxamin erhöht sein.

Von einem *Alkoholkonsum* bei Fluvoxamineinnahme wird generell abgeraten.

Antikoagulantien können die leicht erhöhte Blutungsneigung von Fluvoxamin verstärken.

Ebenso sollten Medikamente, welche die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen, (z.B. *atypische Antipsychotika*, *Phenothiazine*, die meisten *trizyklischen Antidepressiva*, *Acetylsalicylsäure*, *nicht steroidale Antirheumatika*) nur unter sorgfältiger Überwachung eingenommen werden. Der Blutzuckerhaushalt könnte ebenso beeinflusst werden, weswegen die Dosierung der *Antidiabetika* angepasst werden muss.

5.1.4.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Zu Beginn der Behandlung beobachtet man häufig Nausea und Erbrechen.

In 1-10% der Fälle treten Kopfschmerzen, Tachycardie, Agitation, Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Somnolenz, Tremor und Schwitzen auf.

Gelegentlich (unter 1%) sind Hypotension, Ataxie, Verwirrheitszustände, extrapyramidale Symptome, Halluzinationen zu finden.

Seltene Komplikationen sind Konvulsionen, Manie.

5.1.4.1.4 Hinweise in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

„Fluvoxamin in einer Dosis bis zu 150 mg hat keine oder keine erheblichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Bei gesunden Probanden beeinträchtigt es die für die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und Bedienen von Maschinen erforderlichen psychomotorischen Fähigkeiten nicht. Jedoch wurde während der Fluvoxamin-Behandlung über Somnolenz berichtet. Daher ist Vorsicht geboten, bis ermittelt ist, wie der einzelne Patient auf den Wirkstoff anspricht.“

5.1.4.2 Aktuelle Literatur und Studien zu Fluvoxamin und Fahrtüchtigkeit:

Von Fluvoxamin liegen seither keine Studien vor, die speziell die Fahrtüchtigkeit erprobt haben. Es wird in einer Untersuchung von **Laux G. und Brunnauer A.** (43) aus dem Jahre 2001 mit anderen SSRI zusammen behandelt. Dabei erhielten nur 4 Patienten Fluvoxamin. Es wurden nur Gruppenergebnisse zusammengestellt (siehe auch unter Fluoxetin), die u.a. ergaben, dass die neuen Antidepressiva den Trizyklika in den kognitiven Leistungen überlegen waren. Bei der Entlassung im Steady State Stadium waren nur 23,8% der 64 untersuchten Patienten fahrtüchtig. Bei dieser Zahl wurden die Comedikation und die zugrunde liegende Krankheit nicht berücksichtigt.

Interaktionsstudien wurden häufiger gemacht. Van **Harten J. et al.** (24) untersuchten 1992 das Zusammenwirken von Fluvoxamin und *Alkohol*, wobei sich keine gegenseitige Beeinflussung ergab.

1993 wurde von **Linnoila M. et al.** (44) bei einer Interaktionsstudie von Fluvoxamin mit *Alkohol* dieses Ergebnis bestätigt. Auch die durch Alkohol verursachten kognitiven Beeinträchtigungen wurden durch Fluvoxamin nicht verstärkt.

Weitere Interaktionsstudien bezogen sich auf:

Tizidiane, ein Spasmolyticum (Sirdalud), dessen Pharmakokinetik erheblich durch Fluvoxamin beeinflusst wird, weswegen sie nicht zusammen verordnet werden sollen (Studie von **Granfors MT. et al.** 2004 (22)).

Midazolam, ein Benzodiazepin Schlafmittel (Dormicum), 2003 von **Lam YW. et al.** (38) untersucht, was keine Interaktion zeigte.

Omeprazol, ein Magentherapeuticum (Antra) und *Koffein*, deren beider Metabolismus durch Fluvoxamin gehemmt wird (**Christensen M. et al.** 2002 (12)), wodurch eine Überdosierung entstehen kann.

Diazepam und sein aktiver *Metabolit N-Demethyldiazepam* werden durch Fluvoxamin in ihrer Biotransformation gehemmt. **Perucca E. et al.** (56) führten 1994 eine Studie an 8 gesunden Probanden durch, die 16 Tage behandelt wurden. Es wurde eine Einmaldosis von 10 mg Diazepam gegeben und ab dem 4.Tag 100-150 mg Fluvoxamin tgl. verabreicht. Der Plasmaspiegel von Diazepam stieg von 108 ng/ml auf 143 ng/ml an. Die Clearance reduzierte sich von 0,40 auf 0,14 ml/min/kg. Die Halbwertszeit wurde von 51 auf 118 Stunden verlängert.

5.1.4.3 Fluvoxamin in der AMPS Studie , in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie und in der eigenen Befragung

In allen drei Studien ist Fluvoxamin nicht erwähnt oder nicht beteiligt.

5.1.4.4 Zusammenfassung von Fluvoxamin

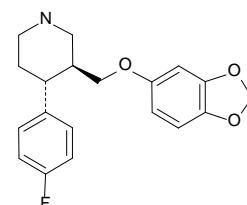
Zusammengefasst lässt sich über Fluvoxamin sagen, dass es im Hinblick auf Interaktionen ein besonders problematisches Medikament ist, bei dem viele Wechselwirkungen zu beachten sind.

Die Nebenwirkungen entsprechen im Wesentlichen denen der SSRIs.

Zur Frage der Fahrtüchtigkeit sind keine speziellen Studien gemacht worden. Nach den Beobachtungen der Firma werden kognitive und psychomotorische Leistungen nicht beeinflusst, so dass generell von einer Fahrtüchtigkeit ausgegangen werden kann. Zu beachten ist allerdings eine mögliche Somnolenz, besonders zu Beginn der Therapie.

5.1.5 Paroxetin

5.1.5.1 Fachinformation der Firma GlaxoSmithKline (Tab. 17)



Anwendungsgebiete:

Depressive Erkrankungen, Generalisierte Angststörung, Panikstörung mit und ohne Agoraphobie, Soziale Phobie, Posttraumatische Belastungsstörung, Zwangsstörung.

Dosierung:

1x täglich 20 mg , maximal 50 mg.

5.1.5.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Paroxetin ist ein potenter und selektiver Wiederaufnahmememmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin). Es ist ein Inhibitor des hepatischen Cytochrom-P450-Enzyms Cyp2D6. Das Steady State Stadium wird nach 7-14 Tagen erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2 Tage. **Der therapeutische Blutspiegel liegt bei 0,01-0,05 mg/l (Tab.3).**

5.1.5.1.2 Interaktionen

Gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die über das obige Enzym metabolisiert werden, führen zu Interaktionen. Das betrifft vor allem *Thioridazin*, welches kontraindiziert ist. Wechselwirkungen können nicht ausgeschlossen werden mit *trizyklischen Antidepressiva* (z.B. Nortriptylin, Amitriptylin, Imipramin, Desimipramin), *Neuroleptika vom Phenothiazintyp* (außer Thioridazin auch Perphenazin), *Risperidon*, *Typ-1c-Antiarhythmika* (z.B. Propafenon, Flecainid) und dem Betablocker *Metoprolol*.

Wegen der Serotoninanreicherung mit Gefahr eines serotonergen Syndroms sind gleichzeitige Gaben von *MAO-Hemmern*, *L-Tryptophan* und *Oxitriptan* kontraindiziert. Wechselwirkungen mit *Lithium* sind beobachtet worden.

Die gleichzeitige Verabreichung des Parkinsonmittels *Procyclidin* mit Paroxetin führt zu einem signifikanten Anstieg des Plasmaspiegels von Procyclidin.

Es sind nicht alle auf das zentrale Nervensystem wirkende Medikamente untersucht worden. Im Zweifelsfall ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist auch geboten bei zusätzlicher Medikation mit *oralen Antikoagulantien*, die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Arzneimittel (z.B. *nicht-steroidale Antirheumatika* und *Acetylsalicylsäure*) oder anderen Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen.

Die sedierende Wirkung von *Haloperidol*; *Amobarbital*, *Diazepam* oder *Oxazepam* wird durch Paroxetin nicht verstärkt.

Keine Beeinflussung besteht zwischen Paroxetin und *Carbamazepin*, *Phenytoin* und *Natriumvalproat*.

Es besteht keine Wechselwirkung mit *Alkohol*.

5.1.5.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 beh. Pat.): Übelkeit.

Häufig (mehr als 1 von 100 beh. Pat.): Schwächezustände, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit und Schläfrigkeit.

Gelegentlich (mehr als 1 von 1000 beh. Pat.): Verschwommenes Sehen, extrapyramidale Störungen, meist bei zugrunde liegender Bewegungsstörung oder Neuroleptikabehandlung, gelegentlich kommt es zu Verwirrheitszuständen, Nervosität und Agitiertheit.

Selten (mehr als 1 von 10000 beh. Pat.): Mydriasis und akutes Glaukom, Krampfanfälle, selten manische Reaktionen.

Sehr selten (1 oder weniger von 10000 beh. Pat.): allergische Reaktionen, Parästhesien, Tremor, Kopfschmerzen, Hypotonie, Somnambulismus, malignes neuroleptisches Syndrom und serotonerges Syndrom (Symptome: Hyperthermie, Rigor, Myoklonus, vegetative Instabilität mit möglicherweise schneller Fluktuation der Vitalzeichen, Veränderung des Bewusstseins einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extreme Agitiertheit, fortschreitend bis hin zu Delirium und Koma).

Bei abruptem Absetzen kann es zu Schwindel, sensorischen Störungen, Angst und Agitiertheit kommen.

5.1.5.1.4 Hinweise in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

Hierzu schreibt die Firma GlaxoSmithKline: „Eine Beeinflussung der Verkehrstauglichkeit ist im Allgemeinen nicht zu erwarten. Im Einzelfall können jedoch nicht vorsehbare Wirkungen auf das Zentralnervensystem besonders zu Beginn der Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Daher ist Vorsicht geboten.“

5.1.5.2 Neuere Studien und Literatur zu Paroxetin und Fahrtüchtigkeit

Speziell zur Frage der *Verkehrstüchtigkeit und der Interaktion mit Alkohol* hat bereits im Jahre **1994 Herberg KW.** (26) vom TÜV Rheinland eine Studie mit *Paroxetin* im Vergleich zu *Doxepin* und Placebo durchgeführt. Es wurden 60 gesunde Probanden zwischen 37 und 60 Jahren 3 Wochen lang behandelt. Sie bekamen entweder 1x tgl. 20 mg Paroxetin, 2x 50mg Doxepin oder Placebo. Am 20. Tag wurde zusätzlich *Alkohol* verabreicht, wobei ein BAK von 0,5 Promille angestrebt wurde. Getestet wurden nach dem computergestützten Wiener

Testsystem die optische Orientierung, Dauerkonzentration, Reaktion auf einfache Signale, Auswahlssignale und bei induziertem Stresszustand die Vigilanz und motorische Koordination. Als Sekundärvariablen wurden auch Befindensparameter festgehalten.

Ergebnis: *Paroxetin* verhielt sich wie Placebo, *Doxepin* zeigte erhebliche Leistungseinbußen über die gesamte Testzeit, die besonders die Bereiche Vigilanz, motorische Koordination, Konzentration und akustische Reaktionszeit betrafen. *Paroxetin* zeigte auch keine Interaktion mit Alkohol, während bei *Doxepin* und Alkohol überadditive Leistungsverschlechterungen auftraten.

Im Jahre 1995 haben **Robbe HW, O'Hanlon JF.** aus Maastricht (64) eine Untersuchung über die akuten und chronischen Effekte von *Paroxetin* auf die Fahrtüchtigkeit, die psychomotorischen Fähigkeiten und die Selbsteinschätzung der Patienten durchgeführt. Es wurden 16 Gesunde mit 20 mg und 40 mg *Paroxetin* und 75 mg *Amitriptylin* 8 Tage lang behandelt. Getestet wurde am 1. und 16. Tag.

Ergebnis: *Amitriptylin* führte am 1. Tag zu einer starken Sedierung und einer Verschlechterung sämtlicher Leistungen, was jedoch nach 1 Woche wieder ausgeglichen war. *Paroxetin* zeigte bei 20 mg keine Leistungseinbußen und keine Beeinflussung des Schlafs, bei 40 mg nur eine geringe dauerhafte Beeinträchtigung einiger psychomotorischer Tests, aber keine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit. Die Schlafqualität war etwas schlechter. Subjektiv traten Nebenwirkungen bei *Paroxetin* viel geringer als bei *Amitriptylin* auf und betrafen speziell den Schwindel.

1992 führten die Engländer **Kerr JF, Fairweather DB, Mahendran R, Hindmarch I.** (34) eine Studie über das Zusammenwirken von *Paroxetin* und Alkohol durch. Es wurden 15 gesunde Probanden über 60 Jahre untersucht. Sie erhielten 20 mg *Paroxetin* oder Placebo und akut 1 mg *Lorazepam* oder 0,6g/kg Körpergewicht *Alkohol*. Getestet wurde nach dem CFFT, CRT, Compensatory Tracking Stroop, Gedächtnistest und subjektiver Einschätzung von Stimmung und Schlaf.

Ergebnis: *Paroxetin* führt zu keinen negativen Veränderungen der Testergebnisse, der CFFT wird sogar verbessert.

Lorazepam verursacht Müdigkeit und einen Zusammenbruch der Leistung.

Alkohol und Paroxetin: Paroxetin hat einen leicht antagonistischen Effekt auf die Alkohol induzierte Sedierung.

Lorazepam und Alkohol: die Leistungsschwäche des Lorazepam wird durch Alkohol potenziert.

Über die kognitiven und psychomotorischen Effekte von *Sertralin* und *Paroxetin* erschien 2001 eine Arbeit in USA von **Patricia M. Furlan et al.** (18). Darin wurden 54 gesunde Probanden über 64 Jahre in einer Doppelblindstudie mit *Paroxetin*, *Sertralin* und *Placebo* 3 Wochen lang getestet. Untersucht wurde zu Beginn und am Ende jeder Woche.

Getestet wurde mit 8 Tests: eine subjektiv zu beurteilende Schlafskala, den free verbal recall Test (man bekommt 16 geläufige Wörter gesagt und muss einmal sofort, einmal nach 20 Minuten die Wörter aufschreiben, die man behalten hat.), den Digit- Symbol Substitution Test (DSST), der kognitive Leistung und motorische Geschwindigkeit misst, den Divided Attention Test, der die visomotorische Koordination, die motorische Geschwindigkeit bei der Antwort und die Aufmerksamkeit misst, die paired associate learning task (acht Bild/ Buchstabenkombinationen müssen erinnert werden) und Tapping, was die psychomotorische Geschwindigkeit und Koordination misst.

Ergebnis: Von den Probanden gab keiner negative kognitive Wirkungen an. Bei den Tests zeigten sich im Vergleich zu Placebo keine negativen Auswirkungen.

Betrachtet man genauer die Plasmaspiegel, so korrelierten am 14. Tag die Plasmaspiegel von Paroxetin negativ mit leichter verzögerter verbaler Erinnerung und paarweise assoziierten Lernreihen.

Sertralin korrelierte positiv mit sofortiger verbaler Erinnerung, am 14. und 21. Tag mit verzögerten verbalen Erinnerungs-Scores. Die Veränderungen waren leicht und vorübergehend und sind im Wesentlichen relevant für ältere Individuen.

Schmitt JA, Ramaekers et al. (67) untersuchten die Vigilanz von Paroxetin gegenüber Sertralin (siehe dort). Beide beeinflussten nicht die selektive und geteilte Aufmerksamkeit. Die subchronische Verabreichung von Paroxetin schwächte jedoch in beiden Dosierungen die Vigilanz, was bei Sertralin nicht auftrat.

Jeroen A. J. Schmitt et al. (69) verglichen Vigilanz und Kognition von Paroxetin und Sertralin (siehe dort). Paroxetin verschlechterte am 7. und 14. Tag die Vigilanz und signifikant das verzögerte Erinnerungsvermögen im Gegensatz zu Sertralin.

Van Laar MW. et al. Uni. Utrecht (35) verglichen 2002 u.a. *Amitriptylin* mit *Paroxetin* in ihrer Wirkung auf die Leistungsfähigkeit, auf die selektive visuelle Aufmerksamkeit und auf das Arbeitsgedächtnis als Leistung des event-related brain potentials (ERP). Die Behandlungsdauer betrug in der Doppelblindstudie 8 Tage. Messungen erfolgten am 1. und 8. Tag.

Ergebnis: Am 1. Tag stieg bei *Amitriptylin* die Reaktionszeit (focused attention), die prozentuale Fehlerquote und falscher Alarm an. Die Wahrnehmung als eine Funktion der Gedächtnisleistung war vermindert. Am 8. Tag waren diese Wirkungen größtenteils verschwunden.

Paroxetin verbesserte die Antwortgeschwindigkeit am 1. Tag, am 8. Tag waren die Fehlerraten leicht angestiegen.

Insgesamt war zu sagen, dass bei *Paroxetin* die spezifischen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite, die bei *Amitriptylin* gesehen wurden, fehlen.

Ridout F, Hindmarch I. et al. (62) verglichen 2003 Paroxetin mit Mirtazapin (siehe dort). Dabei zeigte sich, dass Paroxetin keinen negativen Einfluss auf den „Standard-On-The-Road Test“ hatte und den CFF und CRT Test nicht negativ beeinflusste.

Paroxetin wurde im Zusammenhang mit anderen SSRI bei zuvor schon erwähnten Arbeiten mit untersucht. So fand **Ramaekers JG.** (61) in einer Zusammenstellung der mit dem Standard-On-The-Road Test untersuchten Antidepressiva aus den Jahren 1983 – 2000, dass die nicht sedierenden Antidepressiva, unter denen auch Paroxetin aufgeführt ist, keine Veränderung beim SDLP-Test zeigten, mit dem die Fahrtüchtigkeit gemessen wird.

Bei der Untersuchung zur Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva von **Brunnauer A.** und **Laux G.** (10) war Paroxetin mit 6 Patienten vertreten. Er zeigte, dass nur bei 23,8% der Patienten im Steady State Stadium bei der Entlassung die Fahrtüchtigkeit voll erhalten war, wobei die Grunderkrankung und Komedikation sicher eine Rolle spielten.

Schmitt JAJ. et al. Maastricht (68) führten 2001 eine Untersuchung durch, die das nicht-serotonerge pharmakologische Profil in Verbindung brachten mit den kognitiven Wirkungen der SSRI.

Dabei zeigte sich, dass *Paroxetin* wegen eines leichten anticholinergen Effektes das Langzeitgedächtnis negativ beeinflusst, was sich in der verschlechterten Wiedererkennung von Wörtern und beim Wortlernstest zeigt.

Sertralin dagegen hatte keinen entsprechenden Einfluss. Es verbesserte die Wortflüssigkeit durch seinen zusätzlichen dopaminergen Effekt.

Ähnliche Wirkungen auf die Vigilanz, die durch *Paroxetin* leicht herabgesetzt und durch *Sertralin* verbessert wird, fanden **Schmitt JAJ, Ramaekers et al.** (67) in ihrer Studie von 2002. Auch das wird durch den Dopamineffekt von Sertralin hervorgerufen.

Bei der zuvor schon erwähnten Statistik des Luftfahrtzentrums in Oklahoma (2) war *Paroxetin* gemeinsam mit insgesamt 9 SSRI bei 61 untersuchten Flugunfällen auch beteiligt. Eine Aussage über die Flugtauglichkeit unter Paroxetineinnahme kann damit nicht gemacht werden, ebenso wenig wie unter *Sertralin*.

Eine neuere Interaktionsstudie wurde 2004 von **Calvo G. et al.** Universität Barcelona (11) über *Paroxetin* und *Alprazolam* an 25 Gesunden vorgestellt. Hierbei ergab sich keine Interaktion zwischen beiden Medikamenten.

M. Gilles et al. (20) veröffentlichten kürzlich eine Studie an 46 depressiven Patienten, die über 5 Wochen mit 40 mg *Paroxetin* behandelt wurden. Davon sprachen 29 Patienten auf die Behandlung an, 17 nicht. Durch Blutserumkontrollen konnte gezeigt werden, dass bei den Nonrespondern im Gegensatz zu den seitherigen pharmakologischen Annahmen eine ziemlich hohe Serumkonzentration des *Paroxetin* vorlag.

5.1.5.3 Paroxetin in der AMSP Studie (23)

In der AMSP Studie traten bei *Paroxetin* als Monogabe 24 mal ADRs auf bei insgesamt 5835 Patienten. Das sind 0,4%. Die Art der Nebenwirkungen wird in der Gruppe der SSRI zusammengefasst.

5.1.5.4 Paroxetin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie

In der Routine des gerichtsmedizinischen Instituts der Universität Frankfurt ist bei n= 8774 Blutkontrollen Paroxetin viermal vorgefunden worden, einmal mit Sachschaden, dreimal ohne Folgen. Die therapeutische Breite der Blutkonzentration liegt zwischen 0,01 und 0,05 mg/l (Schulz M, Schmoldt A (70)). Zwei Blutproben lagen mit 0,01 mg/l und 0,02 mg/l im therapeutischen Bereich. Bei zwei Blutproben fanden sich stark erhöhte Blutspiegel von 0,18 mg/l und 5,3 mg /l. Es handelte sich dabei um folgenlose Fahrten. (Tab 18)

5.1.5.5 Paroxetin in der eigenen Untersuchung

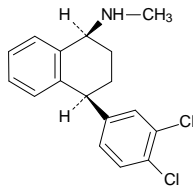
Paroxetin wurde von mir bei 21 Patienten(innen) (19,1%) verordnet. Davon waren 17 weiblich, 4 männlich. 13 Patienten(innen) waren nebenwirkungsfrei. Das entspricht 61,9 %. Acht Patienten(innen), das sind 38,1% hatten Nebenwirkungen, die bei sechs Patienten(innen) anhaltend waren. Vier Patienten(innen) fühlten sich beim Autofahren beeinträchtigt, einmal wurde das Auto stehen gelassen (Tab. 5 Abb. 3 u. Tab. 13).

5.1.5.6 Zusammenfassung von Paroxetin

Zusammengefasst ist festzustellen, dass Paroxetin nach der Literatur die Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt. Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten sind im Akutstadium nicht verschlechtert. Bei höheren Plasmaspiegeln können als Langzeiteffekte eine Vigilanzstörung und mnestiche Störungen leichteren Grades auftreten. Es gibt eine neue Arbeit von Gilles M. et al. (20), in der aufgezeigt wird, dass bei Respondern die Plasmaspiegel niedriger sind als bei Nonrespondern , so dass bei zu hohen Plasmaspiegeln eine geringere therapeutische Wirkung erfolgt.

Interaktionen mit Benzodiazepinen sind bisher nicht bekannt.

Die durch Alkohol induzierte Müdigkeit kann leicht verbessert werden.



5.1.6 Sertralin

5.1.6.1 Fachinformation der Firmen Pfizer und Boehringer Ingelheim (Tab. 17)

Anwendungsgebiete:

Depressive Erkrankungen

Dosierung:

50 mg , max. Dosis 200 mg pro Tag

5.1.6.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Sertralin ist ein potenter und selektiver Hemmer der neuronalen Wiederaufnahme von Serotonin. In vitro hat es nur schwache Effekte auf die neuronale Noradrenalin – und Dopamin-Aufnahme und weist keine Affinität zu Muskarin-, Serotonin-, Dopamin-, Histamin-Benzodiazepin-, GABA- oder adrenergen Rezeptoren auf. Es zeigten sich keine subjektiven Effekte, die auf ein Missbrauchspotential hindeuten.

Maximale Plasmaspiegel werden nach 4,5 – 8,4 Stunden erreicht. Das Steady State Stadium beginnt nach etwa 1 Woche. **Der therapeutische Plasmaspiegel beträgt 0,05-0,25 mg/l (Tab. 3).** Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt rund 26 Stunden. Sertralin wird in der Leber metabolisiert. Ein nicht aktiver Metabolit des Sertralin ist N-desmethylsertralin, dessen Halbwertszeit 62 bis 104 Stunden beträgt. Es wird metabolisiert über das Enzym CYP3A4, gering über CYP2D6. Es zeigt nur geringfügige Effekte auf die Metabolisierung von Substanzen, die über CYP2D6 oder CYP3A4 vermittelt werden.

Sertralin zeigt keine sedierenden Eigenschaften und verändert nicht die psychomotorische Leistungsfähigkeit.

5.1.6.1.2 Interaktionen

Kontraindiziert sind wegen des zusätzlichen serotonergen Effektes *MAO-Hemmer*. Bei zusätzlicher Gabe von *Sumatriptan* wurde selten über Schwäche, Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Angst und Agitiertheit berichtet. Lithium führte zu einer höheren Inzidenz von Tremor.

Bei Testuntersuchungen wurden keine Wechselwirkungen gefunden mit: *Diazepam, Alprazolam, Warfarin, Tobutamid, Atenolol, Glibenclamid, Digoxin, Carbamazepin, Haloperidol, Phenytoin.*

Die *Alkoholwirkung* wurde durch Sertralin nicht verstärkt.

5.1.6.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Häufig: Übelkeit, Tremor, Schwindel, Schlaflosigkeit, Somnolenz.

Gelegentlich: Asthenie, Müdigkeit, periorbitale Ödeme, Kopfschmerzen, Migräne, Agitiertheit, Angst.

Selten: Mydriasis, Halluzinationen, Manie, Hypomanie, Serotonin- Syndrom,

Sehr selten: aggressive Reaktionen, Psychose. In sehr seltenen Fällen wurden epileptische Anfälle beobachtet, bei 4 (von 1800) Patienten mit Zwangsstörung (0,2%) und bei 0,08% mit Depressionen, wobei die Ätiologie der Anfälle nicht ganz klar war.

5.1.6.1.4 Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

„Dieses Arzneimittel kann im Einzelfall bei bestimmungsmässigem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparate - wechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und mit Arzneimitteln, welche die Funktion des Zentralnervensystems beeinflussen.“

5.1.6.2 Aktuelle Studien und Literatur zu Sertralin und Fahrtüchtigkeit

Michel A.P, et al. (47) haben im *Luftfahrtzentrum* Ontario in Kanada 2002 eine Studie zu *Sertralin* und dessen Wirkung auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit gemacht. Die Frage, die zu dieser Untersuchung veranlasste, war, ob man Piloten mit behandelten Depressionen, die voll remittiert sind, aber noch Medikamente nehmen, wieder fliegen lassen kann.

19 freiwillige Probanden ohne Depression zwischen 22 und 51 Jahren (12 Männer, 7 Frauen) erhielten in einer Doppelblindstudie gegenüber Placebo 5 Wochen lang täglich morgens in der 1. Woche 50 mg Sertralin, in der 2. Woche 100 mg und in der 3., 4. und 5. Woche 150 mg Sertralin. Sie wurden 1x wöchentlich mit 2 Testbatterien für psychomotorische Leistungsfähigkeit getestet. Diese betrafen die Reaktionszeit bei Serienaufgaben, das logische Denken und serienmäßige Subtraktionen. In einer zweiten Testbatterie wurde durch eine Reihe von sehr spezialisierten Aufgaben das Fliegen eines Flugzeugs simuliert.

Ergebnis: Es wurde keine signifikante Wirkung von Sertralin auf die Reaktionszeit, das logische Denken, die serienmäßige Subtraktion oder bei den vielfältigen Aufgaben der Flugsimulation festgestellt. Ein Fragebogen hielt die subjektiven Nebenwirkungen fest, die jedoch keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit hatten. Dies waren: Müdigkeit, nächtliches Erwachen, Wiedereinschlafstörung, trockener Mund, Schwindel, Diarrhoe, Tremor, Schwitzen, Libido- und Ejakulationsstörungen. Wegen der fehlenden Leistungseinbußen wurde empfohlen, Sertralin bei der Air Crew einzusetzen.

Schmitt JA, Ramaekers JG. et al. (67) untersuchten 2002 in einer Studie an 24 Gesunden mittleren Alters *Sertralin* (50-100 mg) gegenüber *Paroxetin* 20-40mg) und Placebo 2 Wochen lang. Es wurden Vigilanz sowie selektive und geteilte Aufmerksamkeit gemessen. *Ergebnis:* *Sertralin* hatte im Gegensatz zu *Paroxetin* keinen negativen Einfluss auf die Vigilanz entsprechend seiner leicht dopaminergen Aktivität.

Jeroen A.J. Schmitt und Wim J. Riedel – Maastricht (66) machten eine Doppel-Blind-Studie über 2 Wochen an 24 Gesunden über die kognitive Leistungsfähigkeit unter *Sertralin* (50-100mg) und *Citalopram* (20-40mg) gegenüber Placebo. Es wurden untersucht: Vigilanz, Gedächtnis, Planung, Reaktionszeit, visuelle Untersuchung und Antwortverzögerung. *Ergebnis:* Sertralin verbesserte die Vigilanz im Gegensatz zu Citalopram (siehe dort). Beide SSRI riefen eine subjektive Müdigkeit hervor, beeinflussten aber nicht die Schlafqualität.

Patricia M. Furlan et al. (18) untersuchte 2001 *Paroxetin* (siehe dort) und *Sertralin* auf die kognitiven Auswirkungen. Sie kam zu dem Ergebnis, dass Sertralin positiv mit sofortiger verbaler Erinnerung korrelierte, aber mit verzögerten verbalen Scores am 14. und 21. Tag.

Paul A. Newhouse et al. (51) zeigten 2000 in einem Vergleich von Fluoxetin und *Sertralin* (n=236) an älteren Patienten (60 u. älter) dass beide Präparate ein gleich gutes Ansprechen auf die Depression hatten und gut verträglich waren, dass aber Sertralin eine statistisch relevante bessere Wirkung auf die Kognition hatte.

Jeroen A.J. Schmitt et al. (65) führten 1999 einen Vergleich von *Sertralin* zu *Paroxetin* in Bezug auf Vigilanz und Kognition über 2 Wochen durch: Dabei zeigte sich, dass Sertralin im Gegensatz zu Paroxetin keine Wirkung auf die Vigilanz hatte. Es verbesserte signifikant die Wortflüssigkeit. Dagegen verschlechterte *Paroxetin* am 7. und 14. Tag die Vigilanz und signifikant das verzögerte Erinnerungsvermögen.

William Bondareff et al. (7) verglichen im Jahr 2000 *Nortriptylin* (25-100mg) und *Sertralin* (50-150mg) bei älteren Patienten (n=210) mit Major Depression über 12 Wochen. Der Therapieerfolg war bei beiden gleich gut. *Sertralin* war in den Tests, die Kognition, Gedächtnis und Lebensqualität betrafen, signifikant überlegen.

In einer älteren Studie aus dem Jahre 1990 zeigten **Ian Hindmarch et al.** (31) in umfangreichen Testbatterien (Kurzzeitgedächtnis, Reaktionszeit, Informationsverarbeitung, sensomotorische Koordination, frei flottierende Aufmerksamkeit, Zahlen- und Wörter-Wiederholung inclusive CRT und CFF Tests, sensomotorisches Tracking, Sedierungsskala), dass *Sertralin* diese Alltagsanforderungen nicht nachteilig veränderte, auch wenn gelegentlich subjektive Müdigkeit beobachtet wurde, und keine Interaktion mit Alkohol bestand.

Gemeinsam mit den anderen SSRIs ist Sertralin auch erwähnt in folgenden Arbeiten:

In einer Übersichtsarbeit von **Möller HJ, Laux G. et al.** (48), die unter Mitwirkung einer Expertengruppe „Kognitive Störungen bei Antidepressivabehandlung“ im Jahre 2004 erschien, ist beschrieben, dass Sertralin im Vergleich zu anderen SSRIs eine positive Wirkung auf die Vigilanz hat, die Wortflüssigkeit als Teil des semantischen Gedächtnisses verbessert und die Fahrtauglichkeit nicht beeinflusst. Das wird zurückgeführt auf den dopaminergen Effekt.

Jeroen A. J. Schmitt et al. (68) untersuchten *Sertralin* und *Paroxetin* aufgrund ihrer anderen Transmittersysteme. Sie testeten nach Verabreichung von 50-100 mg Sertralin 24 Probanden

mit dem Visual Verbal Learning Test, dem Verbal Fluency Test und dem Memory Scanning Task, und zeigten, dass Sertralin keine Einbußen beim Wörtererlernen und beim Kurzzeitgedächtnis zeigte und die Wortflüssigkeit verbesserte, weswegen es besonders bei älteren Patienten zu empfehlen sei. Im Gegensatz dazu kam es bei Paroxetin bei 20 und 40 mg Gabe zu einer Verschlechterung des Wort-Lern-Tests.

Schmitt J. A. J, Ramaekers G. (69) machten eine Interaktionsstudie von *Paroxetin* (aufsteigende Dosierung 20-40 mg) und *Sertralin* (aufsteigend 50-100 mg) an 21 Probanden und zeigten, dass Sertralin die Vigilanz verbessert und den negativen Effekt, den Paroxetin auf die Vigilanz hat, aufhebt. Die angewandten Tests waren: Mackworth Clock Test (Vigilanz), Selective (Stroop, Dichotic Listening) und Divided Attention (Dichotic Listening).

5.1.6.3 Sertralin in der AMSP Studie

Sertralin ist in der AMSP Studie zwar nach Häufigkeit der Verordnung in den einzelnen Behandlungsgruppen aufgeführt, nicht aber unter den Nebenwirkungen im Sinne der ADR. Es fließt hierbei in die Gruppe der SSRI ein.

5.1.6.4 Sertralin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M.

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt ist Sertralin nur bei zwei Blutkontrollen von n=8774 gefunden worden, einmal mit, einmal ohne Sachschaden. Die Blutkonzentrationen lagen bei 0,02 mg/l und 0,01 mg/l (Normbereich 0,05 mg/l – 0,25 mg/l.) Das bedeutet, sie lagen unterhalb der therapeutischen Wirkungsbreite (Tab.18,3).

5.1.6.5 Eigene Untersuchung

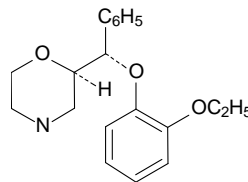
Von 110 Patienten(innen) bekamen 17 Sertralin. Das sind 15,5% (Tab. 5 Abb. 3), 14 weibliche Patientinnen und 3 männliche Patienten. Nebenwirkungsfrei waren acht Patienten(innen). Das sind 47,1%. Nebenwirkungen, ausschließlich in der Akutphase, hatten 9 Erkrankte. Das entspricht 52,9%. Davon fühlten sich 8 beim Autofahren beeinträchtigt, einer ließ das Auto stehen, alle anderen fuhren trotzdem (Tab. 5 Abb.3, Tab. 14).

5.1.6.6 Zusammenfassung von Sertralin

Zusammengefasst kann zu Sertralin gesagt werden, dass es hinsichtlich der Kognition zahlreich untersucht wurde. Alle Tests bestätigen, dass es die Vigilanz durch seinen dopaminergen Effekt verbessert und keine klinisch relevanten Einbußen der kognitiven Fähigkeiten verursacht, im Gegensatz zu Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, die in Teilbereichen negativ auf die Kognition wirkten. Es wurde sogar bei Flugpiloten getestet und wegen seiner fehlenden Beeinträchtigung der Flugtauglichkeit zur Anwendung bei Piloten empfohlen. Nach den vorliegenden Erkenntnissen beeinflusst es nicht die Fahrtüchtigkeit. Hinsichtlich der Interaktionen und Nebenwirkungen ist es im Vergleich zu den anderen SSRI unproblematisch.

5.2 Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)

5.2.1 Reboxetin



5.2.1.1 Fachinformation der Fa.Merz (17)

Anwendungsgebiete

Akute depressive Erkrankungen, Major Depression

Dosierung

2x täglich 4 mg, maximal 12 mg täglich.

5.2.1.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Reboxetin ist ein hoch selektiver und potenter Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Es hat nur einen schwachen Effekt auf die 5 HT Wiederaufnahme und beeinflusst die Aufnahme von Dopamin nicht. Es wird durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und hemmt nicht die Aktivität von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1.

Reboxetin hemmt aber sowohl CYP2D6 als auch CYP3A4 mit geringer Bindungsaffinität. Es sollte nur mit Vorsicht gemeinsam mit starken CYP3A4 Inhibitoren verabreicht werden.

Der maximale Serumspiegel wird innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt 13 Stunden. Das Steady State Stadium tritt innerhalb von 5 Tagen ein.

Der therapeutische Blutspiegel liegt wahrscheinlich unter 0,3 mg/l. Der Wert ist noch nicht genau festgesetzt. (Tab 3).

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen wurde eine Erhöhung der Plasmaspiegel und eine Verlängerung der Halbwertszeit bis zum Zweifachen der Norm beobachtet. Auch bei älteren Patienten scheinen die Plasmaspiegel erhöht zu sein. Da nicht genügend Erfahrungen vorliegen, wird von einer Verabreichung des Medikaments an ältere Leute abgeraten.

5.2.1.1.2 Interaktionen

Gleichzeitige Verabreichung von MAO-Hemmern sollte vermieden werden.

Kombinationsbehandlungen mit MAO-Hemmern, Trizyklica, selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und Lithium wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Ergotalcooidderivaten kann zu einem Blutdruckanstieg führen.

Da Reboxetin durch das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert wird, ist eine Interaktion - mit Anstieg des Plasmaspiegels von Reboxetin - mit starken CYP3A4 Inhibitoren wie *Ketoconazol*, *Nefazodon*, *Erythromycin* und *Fluvoxamin* zu erwarten.

Keine pharmakologisch bedeutsamen Wechselwirkungen wurden zwischen Reboxetin und *Lorazepam* gefunden.

Ebenso fanden sich keine Wechselwirkungen zwischen Reboxetin und *Alkohol*. Sie verstärken Die kognitiven Wirkungen von Alkohol bei Gesunden werden offensichtlich nicht verstärkt.

5.2.1.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Sehr häufig: Schlaflosigkeit, Schwindel, Schwitzen

Häufig: Akkomodationsstörungen, Kältegefühl, Herzklopfen, RR-Abfall nach Lagewechsel

Spontanbericht: aggressives Verhalten.

5.2.1.1.4 Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

„Reboxetin wirkt per se nicht sedierend. Mit Reboxetin wurden keine kognitiven oder psychomotorischen Beeinträchtigungen in klinischen Studien beobachtet, auch wenn das Arzneimittel zusammen mit Alkohol verabreicht wurde. Wie bei allen psychoaktiven

Arzneimitteln sollten die Patienten dennoch zur Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und beim Autofahren ermahnt werden.“

5.2.1.2 Aktuelle Literatur und Studien zu Reboxetin

Es liegen keine aktuellen Studien zu Reboxetin und Fahrtüchtigkeit vor.

Hindmarch Ian hat 1997 (28) einen Überblick über die psychomotorischen Funktionen der Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung von Reboxetin gegeben. Dabei beschrieb er, dass nach den Tests CRT (choice reaction time) und CFFT (critical flicker fusion threshold) Reboxetin gegenüber den Trizyklika eine signifikante Verbesserung der psychomotorischen Funktionen zeigte.

Die Nebenwirkungen der trizyklischen Antidepressiva beschrieb er als Folge von drei wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften:

Die Blockade der Muskarinrezeptoren, wodurch sowohl das Gedächtnis als auch die kognitiven Funktionen geschwächt werden,

die Blockade des Histamin H1 Rezeptors, die Vigilanzabschwächung, Müdigkeit und schwächere sensorisch-motorischer Koordination verursacht,

die Blockade des Alpha1 adrenergen Rezeptors, was zu Gleichgewichtsstörungen, Hypotension und Schwindel führt.

Diese sedativen und anticholinergen Nebenwirkungen haben auch kognitive Auswirkungen (CFFT und CRT Tests), die über die gesamte Zeit der Medikation anhalten können. Eine deutliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit liegt vor.

Reboxetin wurde bereits in einer kleinen Studie mit 10 gesunden männlichen Probanden 1996 von **Kerr J. S, Powell J. und Hindmarch I.** (34) getestet. Es war eine 10 Way Crossover Study mit 0,5, 1 oder 4 mg Reboxetin, 25 mg Amitriptylin oder Placebo mit und ohne Alkohol. Eine psychometrische Testbatterie wurde 1 Std., 2 ¼ Std., 3 ½, 6 u. 9 Std. nach Einnahme durchgeführt. Dabei fand man, dass Reboxetin keine Wirkung auf die getesteten Leistungsparameter hatte und auch nicht synergistisch mit Alkohol wirkte. Amitriptylin zeigte erhebliche Veränderungen mit und ohne Alkohol.

5.2.1.3 Reboxetin in der AMSP Studie

Reboxetin ist in der AMSP Studie nicht enthalten

5.2.1.4 Reboxetin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M. (Tab. 3 u. 18)

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt n=8774 kam Reboxetin bei 3 Blutproben vor. Das entspricht 0,034% der Blutproben. Nach heutigem Wissen liegt der maximale Plasma Spiegel von Reboxetin bei 0,3 %. Die Plasmaspiegel sind aber noch nicht exakt getestet. Bei den vorliegenden Fällen betrugen die Plasmaspiegel 0,15mg/l, 0,08 mg/l und 0,069 mg/l. Es handelte sich zweimal um folgenlose Fahrten, einmal um Sachschaden (bei 0.08 mg/l).

5.2.1.5 Reboxetin in der eigenen Untersuchung (Tab. 5 Abb. 3, Tab. 12)

Reboxetin wurde bei 110 Patienten zweimal verordnet. Das entspricht 1,8 %. Es handelte sich um eine männliche und eine weibliche Person. Einmal wurden Nebenwirkungen beobachtet, einmal keine (Siehe Tab. 12). Eine Beeinträchtigung beim Autofahren wurde nicht beobachtet.

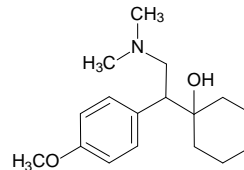
5.2.1.6 Zusammenfassung von Reboxetin

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass von Reboxetin keine Studien zur Fahrtüchtigkeit vorliegen. Es kann nur von den seitherigen Erfahrungen der nicht veränderten kognitiven Fähigkeiten unter Reboxetin ausgegangen werden. Diese lassen darauf schließen, dass keine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit vorliegt.

Auch die seither beschriebenen Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Fahrtüchtigkeit moderat, wie z.B. Verschwommensehen, und in der Regel nur am Beginn der Behandlung zu beobachten. Eine Interaktion mit Alkohol wurde nicht gefunden, ebenso keine Interaktion mit dem Benzodiazepin Lorazepam. Die anderen Benzodiazepine wurden noch nicht getestet.

5.3 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

5.3.1 Venlafaxin



5.3.1.1 Fachinformation der Firma Wyeth (Tab. 17)

Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen , einschließlich Depressionen mit begleitenden Angstzuständen.

Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe depressiver Erkrankungen.

Generalisierte Angststörung.

Soziale Angststörung (soziale Phobie).

Dosierung

75 – 150 mg täglich. Maximale Dosierung 375 mg.

5.3.1.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Venlafaxin ist ebenso wie sein aktiver Metabolit O-Desmethylvenlafaxin (ODV) ein starker Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und ein schwacher Inhibitor der Dopamin-Wiederaufnahme. Im Gegensatz zu trizyklischen Antidepressiva hat Venlafaxin keine Affinität zu histaminergen (H1), cholinergen (M) oder adrenergen (alpha1,alpha2) Rezeptoren. Auch besitzt es keine Affinität zu Opiat- Benzodiazepin-, Phencyclidin(PCP)- oder N-Methyl-d-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren. Ebenso wird die Monoaminoxidase(MAO) nicht beeinflusst. Es wurde keine Beeinflussung der Glukosehomöostase gefunden. Es fanden sich keine Hinweise auf sedative, muskelrelaxierende, anorektische oder antipsychotische Effekte.

Bei schnell freisetzenden Tabletten werden die maximalen Blutspiegel des Venlafaxin und seines aktiven Hauptmetaboliten nach 2,1-2,4 bzw. 4-4,6 Stunden erreicht. Nach Gabe von Venlafaxin ret. zeigt sich das Steady State Stadium nach 5,5 bzw. 9 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5-11 Stunden bzw. bei der Retardform 17,6 +/- 6,5 Stunden. **Der therapeutische Blutspiegel beträgt 0,2-0,4 mg/l (Tab 3).**

Die Metabolisierung findet in der Leber über das Enzym CYP2D6 und CYP3A4 statt. Es hemmt selbst CYP2D6 nur schwach. Eine Beeinflussung der Enzyme CYP1A2 (*Koffein*),

CYP2C9 (*Tobutamid*) und CYP3A4 (*Diazepam, Alprazolam, Carbamazepin*) ließ sich in vitro nicht nachweisen. Interaktionsstudien in vivo bestätigten dies.

5.3.1.1.2 Interaktionen

Siehe zuvor genannte Medikamente bei der Metabolisierung.

Kontraindikation besteht mit *MAO-Hemmern* wegen der Gefahr des Serotonin-Syndroms (Tremor, Myoklonus, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Hitzewallungen, Benommenheit und Fieber sowie Krampfanfälle und Todesfälle).

Ebenso ist Vorsicht geboten bei Präparaten, die auch den Serotonin Stoffwechsel beeinflussen, z.B. *Triptane, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*. Mit *Lithium* wurden keine Interaktionen festgestellt.

Der *Haloperidolspiegel* kann bei gleichzeitiger Gabe von Venlafaxin erhöht werden. Ebenso wird der *Clozapinspiegel* erhöht, was zu Krampfanfällen führen kann.

Bei gleichzeitiger *Warfaringabe* mit Venlafaxin wurde eine Zunahme der Thromboplastinzeit gemessen, bei *Metoprolol* stieg dessen Plasmakonzentration um 30-40% an.

Keine Interaktionen wurden mit *Alkohol, Diazepam, Alprazolam* gefunden.

5.3.1.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Nebenwirkungen treten überwiegend nur zu Beginn der Behandlung auf. Beschrieben werden folgende:

Sehr häufig (mehr als 10%): Übelkeit.

Häufig (1-10%): Asthenie/Erschöpfung, Blutdruckanstieg, Erbrechen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Nervosität, Sedierung, Zittern, erhöhte Muskelspannung, Akkomodationsstörungen, Mydriasis, Sehstörungen, Schwitzen.

Gelegentlich (0,1-1%): Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Licht, Synkopen, Tachycardie, Hypotonie, Leberwertveränderungen, Apathie, Halluzinationen, Myoklonus, Agitiertheit.

Selten (0,01-0,1%): Hepatitis, verlängerte Blutungsdauer, Krampfanfälle, Manie, malignes neuroleptische Syndrom, Serotoninsyndrom.

Sehr selten (weniger als 0,01 %): Anaphylaxie, Kammerflimmern, ventriculäre Tachycardie, Blutbildveränderungen, Delirium, extrapyramidale Reaktionen.

Absetzsymptome (besonders bei abruptem Absetzen) können folgende sein:
Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, cerebrale Krämpfe, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Angst, Nervosität, Erregung, Verwirrtheit, Hypomanie, Parästhesien, Übelkeit, Schwitzen.

5.3.1.1.4 Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit.

„Experimentelle Untersuchungen an Probanden haben ergeben, dass Trevilor ret. (Venlafaxin) psychomotorische und kognitive Funktionen sowie komplexes Verhalten nicht negativ beeinflusst. Da im individuellen Fall jedoch eine Beeinträchtigung des Urteilsvermögens, des Denkvermögens oder der motorischen Fähigkeiten nicht auszuschließen ist, sollten die Patienten gewarnt werden, dass sie gefährliche Maschinen so lange nicht bedienen und Fahrzeuge so lange nicht führen sollten, bis sie hinreichend sicher sind, dass die Behandlung mit dem Arzneimittel ihr Reaktionsvermögen nicht beeinträchtigt.

Obwohl Trevilor retard (Venlafaxin) eine Verminderung des Reaktionsvermögens unter Alkohol nicht weiter zu verstärken scheint, sollte aus allgemeinen Erwägungen vom gleichzeitigen Alkoholgenuss abgeraten werden.“

5.3.1.2 Neuere Studien und Literatur zu Venlafaxin und Fahrtüchtigkeit

Trick L., Hindmarch I. et al. (74) untersuchten 2004 in einer ambulanten Praxis 88 ältere Patienten mit einer mäßigen Major Depression in einer randomisierten Doppel-Blind-Studie auf die kognitiven und psychomotorischen Wirkungen von *Venlafaxin* im Vergleich zu *Dothiepin*. Jeder Patient erhielt entweder 2x 37,5 mg Venlafaxin oder 25 mg morgens und 50 mg abends Dothiepin (ein TZA) über die Dauer von 26 Wochen.

Getestet wurde die Depression an 2 Depressionsskalen (Montgomery-Asberg und Hamilton Depression Rating Scale). Die kognitiven und psychomotorischen Funktionen wurden mit dem Critical Flicker Fusion Test (CFF), dem Kurzzeitgedächtnis-Spiel von Kim, einen Fragebogen nach Denkfehlern, der Milford Epworth Schlaf Skala, einen Fragebogen nach Schlafqualität von Leeds und Fragebogen nach der Lebensqualität untersucht.

Ergebnis: *Venlafaxin* verbesserte signifikant den CFF Test und hat keinen Einfluss auf andere Tests. Es zeigte sich, dass auch bei älteren Patienten die Kognition und Psychomotorik nicht negativ beeinflusst wurden.

Dothiepin verschlechterte signifikant den CFF Test, verursachte vermehrte Müdigkeit und Schwierigkeiten beim Aufwachen.

Bereits 1998 untersuchten **James F. O`Hanlon et al.** Maastricht (52) an 37 gesunden Probanden (22 beendeten die Studie, 11 Männer und 11 Frauen) in einer Crossover Doppelblindstudie die Wirkung von Venlafaxin auf die Fahrtüchtigkeit, die Psychomotorik und Vigilanz. Der Versuch lief über 15 Tage bei ansteigender Dosierung von 2x 37,5 mg auf 2x 75 mg Venlafaxin und 3x 10 – 20 mg Mianserin und Placebo.

Die Beurteilung erfolgte nach standardisierten Testbatterien: actual driving Test (standard deviation of lateral position), critical flicker fusion frequency, critical tracking, divided attention und einem 45 Min. Vigilanztest.

Ergebnis: Venlafaxin zeigte keine signifikante Beeinträchtigung des actual driving Tests (siehe auch Ramaekers (61)) und keine Veränderung der psychomotorischen Tests im Gegensatz zu Mianserin, was alle Bereiche beeinträchtigte. Die Vigilanz wurde jedoch am 7. Tag signifikant schwächer (bei Mianserin bereits am 1.Tag), was unabhängig von einer Dosiserhöhung war, und auf den Einfluss auf die 5 HT Übertragung (5HT reuptake inhibition) zurückgeführt wird. Es ist bei anderen serotonerg wirkenden Antidepressiva und Anxiolytika ebenfalls zu beobachten z.B. bei Paroxetin, Fluoxetin und Citalopram. Insgesamt kamen die Autoren jedoch zu dem Schluss, dass Venlafaxin nicht grundsätzlich die Fähigkeit zur Teilnahme am Kraftverkehr beeinträchtigt, und sicher sein dürfte bei Patienten, die unter normalen Bedingungen Auto fahren. Die praktische Relevanz der Beeinträchtigung der Vigilanz ist noch nicht hinreichend untersucht. Insbesondere bei langen monotonen Autofahrten könnte ein erhöhtes Unfallrisiko bestehen.

In einem **Workshop** von Experten im Mai 2003 in Bergisch-Gladbach (28) wurde von 10 – 15% Reduktion der Langzeitvigilanz bei Venlafaxin, Paroxetin, Fluoxetin u. Citalopram gesprochen.

In der Untersuchung von **Brunnauer A. und Laux G.** (10) über Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva war Venlafaxin mit 4 Patienten beteiligt. Es wurde die Gruppe der neueren Antidepressiva zusammengefasst und nicht nach einzelnen Präparaten differenziert, wobei die neueren Antidepressiva gegenüber den Trizyklika besser in den psychomotorischen und kognitiven Leistungstests abschnitten.

5.3.1.3 Venlafaxin in der AMSP Studie (23)

Nach der AMSP Studie traten bei Venlafaxin als Monotherapie bei 16 von 3060 Patienten (0,5%) ernste Nebenwirkungen auf, die vorwiegend verschiedene ZNS und somatische Symptome betrafen wie schwere Agitation, Hochdruck und Ansteigen der Leberenzyme.

5.3.1.4 Venlafaxin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt ist Venlafaxin nicht enthalten.

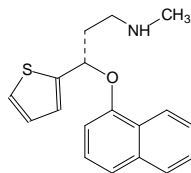
5.3.1.5 Venlafaxin in der eigenen Untersuchung

Von 110 Patienten wurden 15 mit Venlafaxin behandelt (13,6%). Es waren 10 Frauen und 5 Männer. Nebenwirkungsfrei fühlten sich 12 Patienten(innen), entsprechend 80 %. Drei Behandelte klagten über Nebenwirkungen (20%), die auch zu einer Beeinträchtigung beim Autofahren führten. Alle fuhren weiter Auto (Tab. 5 Abb. 3, Tab. 15).

5.3.1.6 Zusammenfassung von Venlafaxin

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Venlafaxin die Fähigkeit zur Teilnahme am Strassenverkehr nach bisherigen Erkenntnissen nicht beeinflusst. Allerdings liegt nur eine Studie vor. Kognitive und psychomotorische Fähigkeiten werden nicht negativ verändert, lediglich die Vigilanz ist wie bei Paroxetin, Fluoxetin und Citalopram bei längerer Behandlung etwas herabgesetzt.

5.3.2 Duloxetin



Duloxetin ist ein neu auf den Markt gekommenes Antidepressivum vom SNRI Typ, von dem bisher nur eine Fachinformation vorliegt.

5.3.2.1 Fachinformation der Firmen Boehringer Ingelheim und Lilly (Tab. 17)

Anwendungsgebiete:

Depression

Dosierung:

60 mg bis maximal 120 mg pro Tag

5.3.2.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin- (5HT) und Noradrenalin (NA)-Wiederaufnahmehemmer. Die Dopamin-Wiederaufnahme wird in geringem Umfang gehemmt. Zu histaminergen, dopaminergen, cholinergen und adrenergen Rezeptoren hat es keine signifikante Affinität.

Es wird metabolisiert durch CYP1A2 und CYP2D6. Die Metaboliten werden überwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 8-17 Stunden, die maximale Blutkonzentration wird 6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Über das Steady State Stadium wird nichts berichtet. Ebenso liegen keine Werte für den therapeutischen Blutspiegel vor.

5.3.2.1.2 Interaktionen

Über Interaktionen ist wenig bekannt. Insbesondere liegen **keine Erfahrungen** mit *Alkohol* und *Sedativa*, z.B. *Benzodiazepinen*, *Opiode*, *Antipsychotika*, *Phenobarbital* und sedierenden *Antihistaminika* vor.

Starke CYP1A2 Inhibitoren können den Duloxetinspiegel anheben, so Fluvoxamin, daher sei Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung.

Wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms wird grundsätzlich abgeraten von der Comedikation mit MAO-Hemmer, aber auch serotonerge Antidepressiva wie die SSRI und Trizyklika, Johanniskraut, Venlafaxin oder Triptane, Tramadol, Pethidin und Tryptophan sind nur mit Vorsicht gleichzeitig zu verordnen.

5.3.2.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

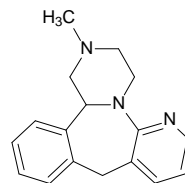
Häufig (1-10%): Schlaflosigkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Tremor, Müdigkeit.

5.3.2.1.4. Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

„Obwohl in kontrollierten Studien mit Duloxetin keine Beeinträchtigung der psychomotorischen und kognitiven Fähigkeiten oder des Erinnerungsvermögens aufgetreten sind, kann möglicherweise Müdigkeit mit der Anwendung einhergehen. Deshalb sollten Patienten bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von gefährlichen Maschinen vorsichtig sein.“

5.4 Noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressiva (NASSA)

5.4.1 Mirtazapin



5.4.1.1 Fachinformation der Fa. Organon (Tab. 17)

Anwendungsgebiet:

Depressive Erkrankungen

Dosierung:

Vorwiegend abendliche Einnahme von 15-30 mg , max. 45 mg.

5.4.1.1.1 Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Mirtazapin ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender Alpha 2- Antagonist, der die zentrale serotonerge und noradrenerge Transmission verstärkt. Die serotonerge Übertragung wird spezifisch durch 5-HT₁ Rezeptoren verstärkt, da 5-HT₂ und 5-HT₃ Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden.

Die Histamin-H1 antagonistische Wirkung ist für die sedierenden Eigenschaften von Mirtazapin verantwortlich. Mirtazapin besitzt keine anticholinergische Eigenschaften und hat keinen Einfluss auf das kardiovaskuläre System.

Maximale Plasmaspiegel werden nach 2 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20-40 Stunden, gelegentlich auch bis zu 65 Stunden. Der Steady State wird nach 3-4 Tagen erreicht. **Blutspiegel bis 0,3 mg/l sind im therapeutischen Bereich (Tab. 3).**

Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirtazapin. Dieses wird in der Leber metabolisiert und über den Urin und Faeces ausgeschieden. Bei Leber und Nierenerkrankungen können folglich erhöhte Blutspiegel auftreten.

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich über Demethylierung zu Demethyl-Mirtazapin, was pharmakologisch auch aktiv ist. Weiterhin wird es auch über Oxidation zu N-Oxyd-Mirtazapin abgebaut. In vitro Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Enzyme CYP 2D6 und CYP1A, sowie CYP3A4 an der Metabolisierung beteiligt sind.

5.4.1.1.2 Interaktionen

Carbamazepin induziert CYP3A4 und erhöht die Mirtazapinausscheidung. Hierdurch werden dessen Plasmaspiegel um 45-60% erniedrigt. Eine um 50%ige Erhöhung findet man bei gleichzeitiger Gabe von *Cimetidin*.

Umgekehrt hatte Mirtazapin keine Beeinflussung auf *Carbamazepin*, *Risperidon*, *Paroxetin*, *Amitriptylin* oder *Cimetidin*. Auch Lithium blieb unbeeinflusst.

MAO-Hemmer sind wegen der serotonergen Zusatzwirkung kontraindiziert.

Die sedierende Wirkung von *Benzodiazepinen* kann durch Mirtazapin verstärkt werden.

Ebenso kann die zentral dämpfende Wirkung von *Alkohol* durch Mirtazapin potenziert werden, so dass dringend empfohlen wird, Alkohol bei Mirtazapineinnahme zu vermeiden.

5.4.1.1.3 Nebenwirkungen mit Relevanz für die Fahrtüchtigkeit

Häufig (1-10%): Schläfrigkeit, die zu eingeschränkter Konzentration führen kann, Schwindel, Kopfschmerzen.

Selten (0,01-0,1%): orthostatische Hypotonie, Manie. Krampfanfälle, Tremor, Muskelzuckungen, Restless-Legs-Syndrom, Erschöpfung, Erhöhung von Transaminaseaktivitäten.

5.4.1.1.4 Aussagen in der Fachinformation zur Verkehrstüchtigkeit

„Remergil kann die Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit beeinträchtigen. Patienten, die mit Antidepressiva behandelt werden, sollten Arbeiten meiden, die potenziell gefährlich sind und Wachsamkeit sowie eine gute Konzentration erfordern, wie z.B. das Fahren eines Autos oder das Bedienen von Maschinen.“

5.4.1.2 Neuere Studien und Literatur zu Mirtazapin und Fahrtüchtigkeit

Ridout F, Hindmarch I. et al. (62) testeten 2003 in einer kleinen Placebo kontrollierten Studie *Paroxetin* und *Mirtazapin* in Bezug auf ihre Auswirkungen auf das Führen eines Kraftfahrzeugs.

12 gesunde Probanden wurden in 4 Gruppen eingeteilt. Sie erhielten entweder 20 mg *Paroxetin* morgens, 15-30 mg *Mirtazapin* abends, 15 mg *Mirtazapin* morgens oder Placebo über 5 Tage mit einer Washout Periode von 7 Tagen zwischen den Behandlungen. Getestet wurde nach dem on the road BRT, dem CFF, CRT und der subjektiven Beurteilung von Sedierung und Schlaf. Ergebnis: *Mirtazapin* abends verschlechterte die Arbeitsleistung und einige subjektive *Tests*. *Mirtazapin* morgens verbesserte zwar den Schlaf, verschlechterte jedoch signifikant alle Testleistungen.

Paroxetin hatte keine signifikante Wirkung auf den BRT im Vergleich zu Placebo, obwohl subjektiv die Schlafqualität herabgesetzt war und Müdigkeit beobachtet wurde. Signifikante Verbesserungen zeigten sich im CFF und CRT (Erinnerungskomponente).

Weitere Untersuchungen, besonders des chronischen und subchronischen Effekts von *Mirtazapin* sind erforderlich, um die klinische Relevanz obiger Ergebnisse zu verifizieren.

Wingen M, Ramaekers et al. (77) veröffentlichten 2005 eine Studie an 18 Gesunden zur Fahrtüchtigkeit und psychomotorischen Funktionen mit Escitalopram und Mirtazapin, die bereits unter Escitalopram beschrieben wurde. Dabei zeigte sich, dass die Probanden mit

Mirtazapin (30mg) am Anfang beim Fahrtstest deutlich schlechter abschnitten als die Placebo-Gruppe. Ebenso stieg die Fehlerquote bei dem Aufmerksamkeitstest signifikant an. Wachsamkeit und Zufriedenheit nahmen ab. Bei Kontrollen nach 9 und 16 Behandlungstagen war die Leistung nicht mehr beeinträchtigt.

5.4.1.3 Mirtazapin in der AMSP Studie (23)

In der AMSP Studie wurden von 4750 Patienten bei 22 (0,5%) Patienten schwere Nebenwirkungen beobachtet. Es handelte sich dabei um einen Anstieg der Leberenzyme, um kutane Ödeme und Kollaps. Zwei Patienten entwickelten ein restless legs Syndrom, eine seither unbekannte Nebenwirkung.

5.4.1.4 Mirtazapin in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt/M

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt n=8774 wurde Mirtazapin in 4 Blutproben (0,05%) gefunden. Nach seitheriger Kenntnis sind Blutspiegel bis 0,3 mg/l im therapeutischen Bereich. Drei der gefundenen Werte lagen deutlich unterhalb dieser Grenze bei 0,14 mg/l, ca. 0,01 mg/l und 0,026 mg/l. Ein Wert lag bei 0,52 mg/l. Zweimal handelte es sich um Sachschäden, einmal war kein Eintrag vorhanden, eine Fahrt war folgenlos. Der erhöhte Wert wurde bei einer Fahrt mit Sachschaden gefunden (Tab. 3, 18).

5.4.1.5 Mirtazapin in der eigenen Untersuchung

Von 110 Patienten erhielten 14 Mirtazepin (12,7%). Es wurden 9 Frauen und 5 Männer behandelt. Vier Patienten hatten Nebenwirkungen (28,5%), davon fühlten sich drei beim Autofahren beeinträchtigt, zwei ließen das Auto stehen. Dreimal waren die Nebenwirkungen anhaltend, einmal von einer Woche Dauer (Tab. 5 Abb. 3, Tab. 16)

5.4.1.6 Zusammenfassung von Mirtazapin

Zusammengefasst kann von Mirtazapin gesagt werden, dass es zu Beginn der Behandlung die kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten erheblich beeinträchtigt, so dass eine

Fahrtüchtigkeit nicht gegeben ist. Entsprechend der einen Studie von Wingen M, Ramaekers et al. scheint jedoch nach 9 Tagen eine Anpassung erfolgt zu sein, so dass eine Reduzierung der Kognition und Psychomotorik nicht mehr vorhanden ist. Weitere Tests hierfür, vor allem an Kranken, sind sicher noch erforderlich (Tab. 1).

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der eigenen Untersuchung bei der Behandlung mit Antidepressiva der neueren Generation

110 Patienten (n=110) aus meiner psychiatrischen Arztpraxis, die mit Antidepressiva der neueren Generation behandelt wurden, sind nach Nebenwirkungen und im Hinblick auf das Führen eines Kraftfahrzeugs befragt worden. Dabei ging es um die Frage, ob sie Auto gefahren sind, und ob sie sich dabei beeinträchtigt gefühlt haben. Es fand keine Auswahl der Patienten nach Alter, Geschlecht oder Diagnose statt. Weitgehend handelte es sich um Monotherapien mit Antidepressiva (n=94), das entspricht 85,5%. Vereinzelt war eine Zusatzmedikation mit einem Psychopharmakon notwendig (n=16), entsprechend 14,6%.

Die Patienten, die erfasst wurden (n=110), waren überwiegend im mittleren Lebensalter und Autofahrer. 79 Patienten waren weiblich (71,8%), 31 (28,2%) männlich. Die jeweilige Anzahl der eingesetzten Medikamente ist aus beiliegender Tabelle ersichtlich.

Von den 110 Patienten hatten 46 (41,8%) Nebenwirkungen, von denen sich 20 Patienten (18,2%) beim Autofahren beeinträchtigt fühlten, aber nur sieben Patienten (6,4% von 110 Pat.) das Auto stehen ließen. Alle anderen setzten sich trotz spürbarer Defizite ans Steuer ihres Autos.

Die einzelnen Patienten über 60 Jahre fielen nicht durch vermehrte Nebenwirkungen auf. Auch die Zusatzmedikation führte nicht zwangsläufig zu vermehrten Nebenwirkungen mit Ausnahme von Mirtazepin, das in der Anfangsphase müde machte. Von den 16 Patienten(innen) (14,6%) mit Zusatzmedikation hatten 12 (75%) keine Nebenwirkungen. Die von der Standarddosierung abweichende Therapie (n=12), entsprechend 10,9%, zeigte je zur Hälfte = 50% Nebenwirkungen und Nebenwirkungsfreiheit (50%).

Die Nebenwirkungen aller Medikamente waren weitgehend moderat und überwiegend in der Anfangsphase vorhanden. Sie führten nicht zum Abbruch der Behandlung.

Siehe hierzu Tabellen 5 – 16.

6. Diskussion

6.1 Grundsätzliche Probleme bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit

Voraussetzung für eine optimale Fahrtüchtigkeit ist eine ausreichende Langzeitvigilanz, Konzentrationsfähigkeit, schnelle Reaktionsfähigkeit und schnelles Analysieren und Erfassen einer Verkehrssituation, die sofort in richtiges Handeln umgesetzt werden sollte. Es muss unter Umständen auf vielseitige, wechselnde oder gleichzeitige Einflüsse reagiert werden, wobei Fahranfänger besondere Probleme haben, da diese Reaktionen auch trainingsabhängig sind.

Diese komplexen Fähigkeiten sind natürlicherweise von Person zu Person unterschiedlich stark ausgeprägt. Das psychomotorische Tempo variiert zum Beispiel anlagemäßig. Diejenigen, die langsamer sind, setzen ihre Reaktionen nicht so schnell wie andere in notwendige Handlungen um, können vielleicht etwas kompensieren durch vorsichtigere Fahrweise. Dieses Beispiel zeigt, wie schwierig es ist, die multifaktoriellen Einflüsse beim Autofahren zu erfassen. Es spielen zusätzlich eine Rolle: die Fahrpraxis, die Tagesform, die Charaktereigenschaften, die Fahrt in vertrauter Umgebung oder in fremden Gebieten, Langzeit- oder Kurzzeitstrecken, das Wetter, eigene Probleme, die ablenken können, die Tageszeit (Biorhythmen) oder auch das Ernährungsverhalten – nach einem üppigem Essen lässt die Konzentration nach-. Diese Variablen können zum Teil schnell wechseln. Man kann der realen Situation etwas näher kommen, indem man am Fahrsimulator mit Einspielung von unvorhergesehenen Situationen testet, auch wenn man sich im Fahrsimulator wieder in einer künstlichen Testsituation befindet, in der vor allem die optische Wahrnehmung gemessen an der realen Situation eingeschränkt ist. Eine solche Untersuchung mit Neuroleptika wurde kürzlich von Brunbauer, Laux et al. (9) veröffentlicht. Es werden sicher künftig Untersuchungen an Antidepressiva folgen.

6.2 Grunderkrankung und Fahrtüchtigkeit

Bei der Fragestellung der Einwirkung der Antidepressiva auf die Fahrtüchtigkeit spielt die Grunderkrankung eine wesentliche Rolle.

Die kognitiven und psychomotorischen Defizite bei der Depression sind bekannt: mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Antriebsstörung, Denkhemmung, Apathie oder Unruhe, Grübeln, Gleichgültigkeit und mangelnde Flexibilität, Vigilanzstörungen nach schlechtem Schlaf, motorische Hemmung, Agitation, Entschlusslosigkeit und mögliche suizidale Handlungen im Straßenverkehr.

Bei der Angststörung ist es die Verwirrung, schnell und richtig zu entscheiden, die Konzentrationsunfähigkeit durch emotionale Überlagerung. Diese Symptome treffen auch bei Persönlichkeitsstörungen und psychische Störungen anderer Ausprägung zu.

Die Zwangsstörung geht mit einer erheblichen Hemmung der freien Handlungsfähigkeit einher und engt das Denken stark ein mit Focus auf die Zwangshandlung.

Auch schizophrene Patienten erhalten oft als Zusatzmedikation Antidepressiva, da eine depressive Überlagerung bei dieser Erkrankung möglich ist. Während einer akuten Psychose ist der Patient fahruntüchtig aufgrund von Realitätsverlust durch Halluzinationen, paranoiden Gedankengängen, Ich-Störung mit Unfähigkeit zu adäquaten Handlungen, Konzentrationsstörungen und Antriebsveränderungen. Ist die akute Psychose in Remission, bleiben oft Antriebs- und Konzentrationsstörungen und eine psychomotorische Verlangsamung bestehen, die eine Fahruntüchtigkeit bewirken können.

Die Schwere und Ausprägung dieser Krankheitsbilder ist von Patient zu Patient verschieden. Im Akutstadium obiger Erkrankungen sind die Patienten in der Regel fahruntüchtig, oft auch nicht in der Lage, sich ans Steuer zu setzen.

Die meisten Untersuchungen an Patienten werden in Kliniken vorgenommen, in denen die schwer Erkrankten behandelt werden. Es ist daher verständlich, dass Laux et al. (10) gefunden haben, dass bei Entlassung nur etwa ein Viertel der Patienten fahrtüchtig waren. Diese Patienten hatten zudem vielfältige Kombinationstherapien, auch mit sedierenden Medikamenten, so dass hierbei keine Rückschlüsse auf die Wirkung der einzelnen Antidepressiva möglich sind.

Es gibt keine Studien, die zu der Frage Stellung nehmen, bei welchen Erkrankungen mit welchen Defiziten beim Autofahren zu rechnen ist. Es liegen nur die allgemeinen empirischen Erfahrungen vor.

Die Antidepressiva werden verordnet, um die Defizite bei den Erkrankungen auszugleichen. Bei einer positiven Wirkung wird sich die Fahrtüchtigkeit gemessen an der Grundkrankheit auf jeden Fall verbessern. Dies muss im Einzelfall geprüft werden. Die Beurteilung, welche Symptome durch die Grundkrankheit und welche eventuell durch Medikamente verursacht werden, ist schwierig. Daher ist es wichtig, die Medikamente hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen zunächst an gesunden Probanden zu testen.

Zu dem Thema Grundkrankheit und Medikamente gibt es eine neue Arbeit von M Gilles et al (20) über die Serumkonzentration von Paroxetin bei depressiven Patienten und deren Ansprechen auf die Therapie. Darin wird beschrieben, dass Paroxetin in ihrer Studie in höherer Dosierung eine schlechtere therapeutische Wirkung erzielt, so dass Defizite und schwerere Unfälle bei hoher Serumkonzentration durch die mangelnde therapeutische Ansprechbarkeit infolge der Grunderkrankung auftreten könnten und nicht durch das Pharmakon. Auch diese Möglichkeit sollte bei der Einzelfallbeurteilung in Betracht gezogen werden.

6.3 Diskussion der Ergebnisse über die Fahrtauglichkeit bei den Antidepressiva der neueren Generation (Tab. 1, 17)

Die Antidepressiva der neueren Generation sind nach ihrer biochemischen Wirksamkeit in 4 Stoffgruppen unterteilt. Die größte Gruppe bilden die Medikamente der SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer). Von den anderen drei Stoffgruppen NARI, SNRI und NASSA gibt es nur je ein Medikament. Neu hinzugekommen ist kürzlich von den SNRI Duloxetin, von dem nur die Fachinformation, aber keine unabhängige Studie vorliegt.

Die einzelnen Medikamente wurden im Hinblick auf Erkenntnisse zur Fahrtüchtigkeit untersucht. Es wurden keine Arbeiten über die Arzneimittelsicherheit und generelle therapeutische Wirkungen hinzugezogen, sondern nur Arbeiten berücksichtigt, die einen speziellen Bezug zur Fahrtüchtigkeit haben, auch hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen.

Es zeigte sich dabei, dass ein fraglicher Unterschied in der Wirkungsweise zwischen männlichen und weiblichen Probanden nicht untersucht wurde. Es wurde lediglich versucht, ein möglichst ausgeglichenes Verhältnis zwischen beiden Geschlechtern in den Versuchsreihen herzustellen, wenn nicht ausdrücklich nur an männlichen Probanden getestet wurde. Forschungen auf diesem Gebiet fehlen.

6.3.1 Diskussion der Fahrtüchtigkeit unter den SSRI

Die SSRI haben die biochemische Gemeinsamkeit, dass sie die Serotoninrückresorption am synaptischen Spalt hemmen und damit eine Serotoninanreicherung im synaptischen Spalt bewirken. Die einzelnen Medikamente haben jedoch noch zusätzliche unterschiedliche biochemische Wirkungen, so dass sie sich in ihrer therapeutischen Wirkung und in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden können. Sie werden daher nicht als Gruppe sondern einzeln betrachtet. Es ist bemerkenswert, wie wenig Untersuchungen es zur Fahrtüchtigkeit gibt. Die Untersuchungen, die vorliegen, beziehen sich überwiegend auf Tests unter Laborbedingungen, die die kognitiven und psychomotorischen Voraussetzungen zur Teilnahme am Straßenverkehr beurteilen, nicht aber die komplexe Verkehrssituation widerspiegeln. Bei den SSRI wird besonders eine leichte Beeinträchtigung der Vigilanz und des Gedächtnisses beobachtet, was unter *Sertralin* durch seinen zusätzlichen dopaminergen Effekt nicht der Fall ist. Von den anderen Stoffgruppen fällt *Mirtazepin* aus dem Rahmen, weil es zu Beginn der Therapie deutliche Leistungsschwächen in allen untersuchten kognitiven und psychomotorischen Bereichen aufweist und damit im Gegensatz zu den anderen neuen Antidepressiva eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit zumindest zu Beginn der Behandlung besteht. Kontrolluntersuchungen zur Fahrtüchtigkeit sind bei allen Medikamenten nötig.

6.3.1.1 Citalopram

Hinsichtlich der Verkehrs- und Alltagssicherheit wurde Citalopram nur von Herberg (25) an 78 Probanden untersucht. Er kam durch zahlreiche Tests zu dem Ergebnis, dass Citalopram die Verkehrstüchtigkeit nicht beeinträchtigt, da es keinerlei negative Wirkungen im kognitiven und psychomotorischen Bereich zeigte. Schmitt J.A.J. et al. (66) fanden dagegen bei 21 Probanden eine leichte Beeinträchtigung der Vigilanz und des Gedächtnisses, während sich die Wahl-Reaktionszeit nach anfänglicher Verzögerung verbesserte. Auch Riedel W.J. et al. (63)

fanden an 24 Probanden eine leichte Verschlechterung der Vigilanz, die aber keinen negativen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit hatte. Weitere Kontrolluntersuchungen gibt es nicht. Ähnliche Befunde wurden jedoch auch bei den anderen SSRI erhoben.

Herberg (27) betont jedoch, dass es keine verbindlichen allgemein gültigen Standards zur Untersuchungsmethodik, Durchführung und Auswertung von Studien zur Alltagssicherheit gibt. Er fand zudem, dass die subjektiv empfundene Müdigkeit, über die berichtet wurde, nicht den Leistungsparametern entsprach. Offenbar konnte sie von den Probanden kompensiert werden. Siehe hierzu auch meine eigenen Beobachtungen.

Es fehlen zu obigen Studien Vergleichsuntersuchungen und Untersuchungen, die der realen Situation im Straßenverkehr noch gerechter werden können.

6.3.1.2 Escitalopram

Das Präparat ist noch nicht lange auf dem Markt eingeführt. Es gibt daher auch nur eine Studie aus der Klinik von Ramaekers (60), die kürzlich veröffentlicht wurde, und Escitalopram gegen Mirtazepin an 19 Probanden testete. Hierbei wurden bei Escitalopram keine Beeinträchtigungen der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten gefunden. Auch der Road-Tracking-Test zeigte keine Abweichungen von der vorgegebenen Ideallinie, so dass von keiner Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit ausgegangen wird.

Auch hierzu fehlen Kontrolluntersuchungen. Die reale Verkehrssituation mit vielen unvorhergesehenen Ereignissen ist bei den obigen Tests zu wenig berücksichtigt.

6.3.1.3 Fluoxetin und Fluvoxamin

Zu Fluoxetin gibt es zahlreiche Untersuchungen, die überwiegend auf Wirksamkeit, Interaktionen, Vergleiche zu den TCAs und Nebenwirkungen abzielen, nicht jedoch spezifisch die Fahrtüchtigkeit testeten. Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich in der letzten Zeit nur Ramaekers et al (59, 61) und Herberg, Nickelsen (25), die keinerlei Veränderungen der Kognition und Psychomotorik fanden, weswegen sie zu der Beurteilung kamen, dass die Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt ist. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Ramaekers et al., die aber auch beobachteten, dass die Aufmerksamkeit während der Behandlung linear leicht abnahm, worin sie jedoch noch keine signifikante Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit sahen.

In einem Review von 9 Doppelblindstudien mit dem SDLP Test zeigte Ramaekers (61), dass in den ersten 1-3 Behandlungswochen keine Änderungen in der Fahrweise bei den Tests der Probanden zu beobachten waren.

Kontrolluntersuchungen zum Nachlassen der Aufmerksamkeit bei Langzeitbehandlung gibt es keine, insbesondere bleibt die Frage offen, wie sich eine solche mögliche Beeinträchtigung bei Langstreckenfahrten über Stunden auswirken wird. Auch andere bezüglich der Fahrtüchtigkeit angelegte Studien fehlen.

Über Fluvoxamin gibt es keine Studien, die sich speziell mit der Fahrtüchtigkeit beschäftigen.

6.3.1.4 Paroxetin

Da das Präparat schon lange auf dem Markt ist, gibt es zahlreiche ältere Studien, die nachweisen, dass keine kognitiven oder psychomotorischen Leistungseinbußen unter der Behandlung zu beobachten waren. Lediglich Schmitt J.A, Ramaekers et al. (67), Schmitt A.J. et al. (69) fanden bei Vigilanztests, dass es eine subchronische Abschwächung der Vigilanz unter Paroxetin gab. Dieser Befund entspricht dem unter Fluoxetin. Schmitt et al. beobachteten auch ein verzögertes Erinnerungsvermögen am 7. und 14. Tag. Sie führten dies auf einen leicht anticholinergen Effekt zurück (Schmitt et al.). Keiner hat die Fahrtüchtigkeit infrage gestellt. Ridout, Hindmarch et al.(62) untersuchten 2003 noch zusätzlich nach dem Standard-on-the-road-Test, der unauffällig verlief. Wie sich die leichten Beeinträchtigungen bei längeren Autofahrten auswirken können, bleibt auch hier unbeantwortet und bedarf weiterer Untersuchungen.

6.3.1.5 Sertralin

Sertralin ist häufig auf seine kognitiven und psychomotorischen Leistungen getestet worden. Es zeigte sich im Gegensatz zu den anderen SSRIs, dass die Vigilanz, das Gedächtnis und die Wortflüssigkeit gegenüber den anderen SSRIs unbeeinflusst bleiben und auch sonst keinerlei kognitive und psychomotorische Leistungsschwächen beobachtet wurden. Dies wird auf den zusätzlich dopaminergen Effekt des Sertralins zurückgeführt, den die anderen SSRIs nicht aufweisen. Praktische Fahrtüchtigkeitsuntersuchungen gibt es keine. Eine sehr interessante Studie wurde 2002 von Michel A. Paul et al. (47) veröffentlicht, die die Pilotentauglichkeit

unter der Behandlung mit Sertralin testeten und außer kognitiven und psychomotorischen Tests auch den Flugsimulator einsetzten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Sertralin die Flugtauglichkeit der Piloten nicht beeinträchtigte. Entsprechende Untersuchungen an einem Fahrsimulator, der die hektische schnelle und rasante Situation im Straßenverkehr mit den ständigen gefährlichen Situationen über lange Strecken einspielt, liegen nicht vor.

6.3.2 Diskussion zu den NARI, SNRI und NASSA

Zu **Reboxetin (NARI)** gibt es keine neueren Untersuchungen, die sich mit der Fahrtüchtigkeit beschäftigen. Es wurde lediglich in der Vergangenheit aufgezeigt, dass es keine negativen Effekte auf Kognition und Psychomotorik hat, wodurch die Grundvoraussetzungen zur Fahrtüchtigkeit gegeben sind.

Venlafaxin (SNRI) wurde 1998 bereits von O´Hanlon et al. (52) nicht nur mit einer Testbatterie psychomotorisch und kognitiv untersucht sondern auch mit dem Actual-Driving-Test (SDLP). Es zeigten sich dabei keine Auffälligkeiten. Trick I., Hindmarch et al. (74) bestätigten 2004 die guten kognitiven und psychomotorischen Ergebnisse. Ein weiterer Fahrtstest wurde nicht durchgeführt.

Mirtazapin (NASSA) zeigt von den übrigen neueren Antidepressiva eine deutliche Abweichung. Es beeinflusst am Anfang der Therapie negativ alle kognitiven und psychomotorischen Leistungen, einschließlich des Actual-Driving-Tests (SDLP) (Ridout F, Hindmarch I. et al. (62)). Wingen, Ramaekers et al. (77) wiesen jedoch in einer kürzlich erschienen Arbeit an 18 Probanden nach, dass die anfänglichen Leistungseinbußen am 9. und 16. Tag nicht mehr zu beobachten waren. Hierzu sind sicher noch Kontrolluntersuchungen notwendig. Nach dem heutigen Stand des Wissens ist davon auszugehen, dass die Fahrtüchtigkeit unter Mirtazepin zumindest am Anfang der Therapie beeinträchtigt ist.

.

6.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse der AMSP Studie und der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt (21, Tab. 3,18)

Ein Problem dieser Studie ist für die hiesige Arbeit, dass nach schwerwiegenden Nebenwirkungen gesucht wurde, die während der Behandlung von 1993 – 2001 in 45 deutschsprachigen Kliniken auftraten. Bei sehr ernsten Nebenwirkungen, die lebensgefährlich

werden können, fährt der Patient in der Regel kein Auto. Die Nebenwirkungen werden häufig nach Organsystemen zusammengefaßt und nicht einzeln aufgeführt, was die Beurteilung des einzelnen Medikaments erschwert. Es werden auch überwiegend biochemische Gruppen zusammengefasst. Isoliert erwähnt werden nur Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin und Mirtazapin. Die Nebenwirkungsrate lag etwa bei 0,4 – 0,5 %. Bei Mirtazapin waren das 22 von 4750 Behandelten, ein doch sehr geringer Anteil. Im gesamten Behandlungszeitraum hat noch die Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva überwogen. Es waren immerhin noch 66,5% TZA gegenüber nur 4,5% SSRI und 5,8 % anderen Antidepressiva. Das hat sich in der Zwischenzeit deutlich verschoben: 2001 wurden nur noch 1/3 TZA bei Depressionen eingesetzt. In Bezug auf die Fahrtüchtigkeit können aus dieser Studie keine Schlüsse gezogen werden.

In der Routine des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt traten bei Blutproben Antidepressiva der neueren Generation nur sehr selten auf. In 8774 Blutproben, die in diesem Institut von 2002 – 2004 untersucht wurden, waren nur in 37 Fällen Antidepressiva der neueren Generation enthalten, davon wurden 18 zufällig entdeckt, 17 Personen, die Antidepressiva einnahmen, hatten einen Sachschaden und nur 2 einen Sach/Personenschaden. Die Blutproben, die bei einem Schaden neuere Antidepressiva enthielten, entsprachen nur 0,22 % aller Blutproben. Die Höhen der Blutspiegel zeigten keine Relevanz zu den Schäden. Von Paroxetin hatte ein Verkehrsteilnehmer die Höchstdosierung um das 10 fache überschritten, jedoch keinen Sach- oder Personenschaden verursacht. Die übrigen Dosierungen lagen bis auf zwei leichten Überschreitungen im Normbereich. Es geht aus der Routine nicht hervor, ob die Antidepressiva möglicherweise an einer Unfallursache beteiligt waren.

6.5 Besprechung der Ergebnisse der eigenen Untersuchung (Tab. 4-16, Abb.1-6)

Bei der eigenen Studie waren die weiblichen Patientinnen (71,8%) deutlich stärker repräsentiert als die männlichen (28,2%). Das ist sicher bei den Aussagen über die subjektiv empfundene Fahrtüchtigkeit zu berücksichtigen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten erhielt eine Monotherapie (N=94 =85,5%). Hierdurch konnten Interaktionen oder Additionen der Nebenwirkungen vermieden werden.

Die einzelnen Medikamente sind in den Tabellen isoliert hinsichtlich Alter, Geschlecht der Patienten, Höhe der Dosierung, Nebenwirkungen, Dauer der Nebenwirkungen und Einstellung zur Fahrtüchtigkeit aufgeführt. Unter der geringen Zahl von Kombinationstherapien (N=16, 14,5%) traten in 75% der Fälle keine Nebenwirkungen auf. Die Kombination war offensichtlich synergistisch gewählt.

Insgesamt fühlten sich von 110 Patienten zwanzig (= 18,2%) beim Autofahren beeinträchtigt. Diese Zahl ist erstaunlich, wenn man die Ergebnisse der psychomotorischen und kognitiven Tests betrachtet, bei denen die Antidepressiva der neueren Generation zu keinen kognitiven oder psychomotorischen Leistungsschwächen führten, die die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen könnten. Es wurde jedoch wiederholt beschrieben (Herberg (26)), dass sich die subjektiv empfundene Müdigkeit nicht in den Testergebnissen widerspiegelte. Offenbar sind Kompensationen durch erhöhte kurzfristige Konzentration möglich.

Das Gefühl, beim Autofahren beeinträchtigt zu sein, war bei Patienten mit Monotherapie in abweichender Dosierung (N=12) am häufigsten (N=5 = 41,5%). Davon sind vier (N=4 =33,3%) nicht Auto gefahren. In dieser kleinen Gruppe waren sicher auch die problematischsten Patienten, weswegen die Dosierung vom üblichen Standard abweichend gewählt wurde.

Von den anderen Patienten war auffallend, dass bis auf einzelne Ausnahmen alle weiter Auto fahren, auch wenn sie sich beeinträchtigt fühlten. Andererseits korrelierte die geschilderte Müdigkeit nicht immer mit der Selbstbeurteilung, beim Autofahren behindert zu sein. Offenbar spielte hier das Gefühl der möglichen Kompensation durch erhöhte Konzentration eine Rolle. Es setzten sich allerdings auch Patienten weiter ans Steuer, die sich stark beeinträchtigt fühlten, weil sie auf das Auto angewiesen waren. Man kann davon ausgehen, dass sie im Gegensatz zu alkoholisierten Verkehrsteilnehmern ihre Situation erkennen und entsprechend darauf ihr Fahrverhalten einstellen. Zumindest kann man in der Routine des Instituts für forensische Toxikologie keine erhöhte Unfallgefahr durch die Einnahme von Antidepressiva feststellen.

Die Erfahrung in der Praxis zeigt, dass schwer endogen depressive Patienten in der Regel kein Auto fahren. Sie fühlen sich extrem schlecht und krank, sind antriebsgehemmt, auch bei vorhandener Unruhe, können sich auf nichts konzentrieren und registrieren ihre

Handlungsunfähigkeit. Allerdings gibt es unter den depressiven Krankheitsbildern viele Abstufungen und Unterschiede, so dass manche Patienten auch zu suizidalen Handlungen während einer Autofahrt fähig sind.

6.6 Der ältere Mensch im Straßenverkehr

Bei älteren Menschen muss bedacht werden, ob primär schon Defizite einer Demenz vorliegen, die eventuell durch Medikamente verstärkt werden. Demente Patienten sind fahruntüchtig. Schwierig sind die kognitiven Ausfälle einzuordnen, wenn zu einer primären Demenz eine Depression kommt, die medikamentös behandelt werden muss, was sehr häufig der Fall ist. Werden Defizite durch die Medikamente verbessert oder verschlechtert? Hierzu liegen keine wissenschaftlichen Untersuchungen vor. Das Problem ist umso wichtiger, da immer mehr Senioren Auto fahren. Die Untersuchungen beschränken sich nur auf die Auswirkung der Antidepressiva in verschiedenen Altersgruppen, nicht auf die Interaktion mit den verschiedenen Krankheiten im höheren Alter. Laut Herberg (26) ist die Leistungsfähigkeit durch Alter weit mehr beeinträchtigt als durch Medikamente.

Es gibt nur sehr wenige aktuelle Studien mit älteren Probanden, die sich auf *Paroxetin* (Kerr J.F. et al. (33), P.M. Furlan et al. (18), Schmitt J.A.J. et al. (68), *Sertralin* (PM Furlan et al. (18) und *Venlafaxin* (Trick L. et al. (74) beziehen, und zeigen, dass die genannten Präparate keine negativen Auswirkungen auf die Kognition älterer Menschen haben.

Auch ohne eine Demenz lassen im höheren Alter kognitive und psychomotorische Fähigkeiten nach, wobei der spürbare Beginn des Nachlassens individuell sehr verschieden ist. Diese Defizite werden überwiegend kompensiert durch vorsichtigeren Fahrweise und durch routinierte Reaktionen aufgrund langjähriger Fahrpraxis. Hierdurch ist die Unfallhäufigkeit gegenüber jungen Fahrern nicht größer.

Ein anderes Problem bei älteren Menschen ist die Multimorbidität, so dass nicht nur andere körperliche Erkrankungen wie Diabetes, Herz- Kreislaufstörungen oder Schilddrüsenerkrankungen die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen können, sondern auch vielfache medikamentöse Interaktionen, die bei der Beurteilung berücksichtigt werden sollten, aber längst nicht alle erforscht sind. Ältere Patienten nehmen oft fünf bis zehn verschiedene Medikamente täglich ein. Dabei sind auch additive Wirkungen von Medikamenten möglich.

Siehe hierzu auch die Tabelle der Medikamente, die per se die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen und die Tabellen der einzelnen Antidepressiva mit ihren möglichen Interaktionen (Tab. 2, Tab. 17).

6.7 Die Antidepressiva der neueren Generation im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva

Die neueren Antidepressiva sind im Vergleich zu den alten trizyklischen Antidepressiva wesentlich besser verträglich. Das zeigen zahlreiche Studien. Besonders in der Initialphase der Therapie weisen die trizyklisch wirkenden Medikamente erhebliche Leistungsminderungen in allen Bereichen auf (Kerr J.S. Hindmarch I. (34), Brunnauer A. Laux G. (11), Möller H.J, Laux G. et al. (48), Lane R.M. et al. (39), die bei Fortdauer der Behandlung verschwinden können. Hierbei gibt es jedoch auch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen TZAs. Amitriptylin beispielsweise reduziert die kognitiven Leistungen nur in der ersten Behandlungswoche (Van Laar M.W. et al. (35), Robbe H.W.(64), o`Hanlon (52)), während Doxepin über die gesamte Testdauer (Herberg K.W. (26)) Leistungseinbußen bewirkte. Die bei den neuen Antidepressiva vorkommenden leichten kognitiven Defizite, wie aus den Tabellen ersichtlich ist, sind in der Regel nicht stark genug, um die Fahrtüchtigkeit ernsthaft zu beeinträchtigen. Das wird in den Untersuchungen hervorgehoben. Es fehlen allerdings Untersuchungen über Langstreckenfahrten. Eine Ausnahme hierzu bildet das NASSA Mirtazapin, das in den ersten 9 Tagen erheblich sediert und kognitive Leistungsschwächen verursacht.

7. Die Problematik bei der rechtsmedizinischen Begutachtung

7.1 Allgemeine Kriterien

Laut Herberg (2001) (27) gibt es derzeit noch keine verbindlichen, allgemein gültigen Standards zur Untersuchungsmethodik, Durchführung und Auswertung von Studien zur Alltagssicherheit.

Um die Nebenwirkung der Medikamente isoliert betrachten zu können, werden die Tests primär an gesunden Probanden unter Laborbedingungen im Doppelblindversuch gegenüber Placebo vorgenommen. Das ist sicher als Basisuntersuchung wichtig. Es fehlen jedoch

weitgehend die Kontrolluntersuchungen an erkrankten Patienten. Die Interaktion von Krankheit, Medikament und persönlichen Umständen bleibt unberücksichtigt. Tests, die der realen Fahrpraxis entsprechen, sind schwer zu erstellen. Sowohl im Fahrsimulator als auch im Test on the road , bei dem die laterale Abweichung von einer Ideallinie gemessen wird, können die vielseitigen Bedingungen des realen Autofahrens nicht erfasst werden.

Der Gesetzgeber vergleicht Medikamente mit der Alkoholwirkung von 0,5 Promille hinsichtlich der kognitiven und psychomotorischen Defizite. Hier liegt sicher ein großer Unsicherheitsfaktor vor, denn die emotionalen Faktoren bleiben unberücksichtigt. Alkohol kann schon in geringen Mengen euphorisierend und enthemmend wirken, wodurch die Selbsteinschätzung vermindert und die Risikobereitschaft erhöht wird. Das ist bei Antidepressiva nicht der Fall. Hierbei ist in der Regel die Selbsteinschätzung erhalten, so dass bei Defiziten Kompensationen möglich sind. Eine Ausnahme bildet nur eine noch akut vorhandene Grunderkrankung oder ein dementer Patient mit stark eingeschränkter Kritikfähigkeit.

Aufgrund dieser Unsicherheiten wird immer wieder betont, dass bei der rechtsmedizinischen Begutachtung der Einzelfall untersucht werden muss.

Hierzu sind folgende Kriterien zur Beurteilung der Fahrtüchtigkeit wichtig:

- Grunderkrankung
- Medikament
- Nebenwirkungen
- Initiale Therapie oder Behandlung im Steady State Stadium
- Dosierung
- Zusatzerkrankungen
- Begleitmedikation
- Mögliche Interaktionen
- Habituelle Einnahme von Hypnotika, Sedativa, Tranquilizer
- Alkoholkonsum
- Blutuntersuchung
- Alter des Patienten
- Primärpersönlichkeit

- Begleitumstände (Langstreckenfahrt, Tageszeit, fremde Umgebung, Ablenkung)
- Wurde der Patient vom Arzt aufgeklärt?
- Konnte der Patient eine fragliche Fahruntüchtigkeit feststellen?

Welche Auswirkungen hat die Grunderkrankung auf das Fahrverhalten? Welches Medikament wurde eingenommen mit welchen möglichen Nebenwirkungen? Ist die Therapie noch im Anfangsstadium, in dem die Nebenwirkungen überwiegend auftreten oder ist bereits das Steady State Stadium erreicht, in dem seltener mit Nebenwirkungen zu rechnen ist? Welche Dosierung wurde eingenommen? Handelt es sich eventuell um eine Überdosierung? Welche Zusatzerkrankungen liegen vor, die möglicherweise alleine eine Fahruntüchtigkeit bewirken (Herzerkrankungen, Diabetes etc.)? Welche Begleitmedikation kann eventuell zu Interaktionen, additiven Nebenwirkungen oder eigener Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit führen? (Siehe hierzu die Tab. 2 solcher Medikamente) Welche Medikamente z.B. Sedativa, Hypnotika, Tranquilizer werden habituell eingenommen und oft nicht bei der Frage nach der Zusatzmedikation aufgeführt? Wie hoch ist der Alkoholkonsum? Hierbei wird vieles dissimuliert, aber durch die Blutuntersuchung konkretisiert. Das Alter des Patienten spielt eine Rolle, bei älteren Fahrern könnte eine Demenz vorliegen, während jüngere männliche Fahrer oft ein aggressives Verhalten im Straßenverkehr zeigen. Es spielt auch die Primärpersönlichkeit eine wichtige Rolle. Ist jemand ängstlich unsicher oder schnell erregbar und aggressiv? In welcher Situation befand sich der Fahrer bei einem Unfall? Die Begleitumstände können Fehlverhalten im Straßenverkehr erklären, z.B. eine Nachtfahrt, eine Langstreckenfahrt, eine monotone oder interessante Umgebung, die ablenkt und vieles mehr. Juristische Fragen, ob der Patient vom Arzt über eine eventuelle Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit aufgeklärt wurde und ob er in der Lage war, seine Beeinträchtigung zu erkennen, sind von Bedeutung.

7.2 Juristische Aspekte

Dem rechtsmedizinischen Gutachter fällt durch seine Beurteilung eine große Verantwortung in strafrechtlicher und versicherungstechnischer Hinsicht zu. Das Strafmaß, der Entzug der Fahrerlaubnis und der mögliche Verlust des Versicherungsschutzes hängen vom Urteil des Gutachters ab. Die Gesetzesvorlagen lassen einen großen Ermessensspielraum in der Beurteilung der Fahruntüchtigkeit unter dem Einfluss von Medikamenten zu. Die individuellen

Faktoren des Verkehrsteilnehmers müssen berücksichtigt werden. Auch die Frage, ob er in der Lage war, seine Beeinträchtigung zu erkennen, spielt strafrechtlich eine entscheidende Rolle.

Von den hier besprochenen Antidepressiva kann gesagt werden, dass sie nach heutigem Wissensstand keine „dem Alkohol vergleichbare berauschende Wirkung“ haben und keine Abhängigkeit hervorrufen können, auch nicht bei Überschreitung der Normdosis. Sie sind daher für den Drogenmarkt uninteressant.

Die Intoxikationssymptome, die vorwiegend im Rahmen von suizidalen Handlungen auftreten, betreffen vor allem körperliche vitale Funktionen und können einhergehen mit Müdigkeit, Somnolenz bis zur Bewusstlosigkeit und möglichen Krampfanfällen, andererseits können auch Agitiertheit und Angstzustände auftreten. Leichte Dosisüberschreitungen verstärken in der Regel nur die bekannten Nebenwirkungen.

Eine sehr wichtige Frage für den rechtsmedizinischen Gutachter ist die Einschätzung der Symptome der Grundkrankheit gegenüber den möglichen Nebenwirkungen der Medikamente. In den Gesetzesvorlagen ist die Beantwortung dieser Frage dem Gutachter überlassen. Es ist zu erwägen, ob die Medikamente die Symptome der Grundkrankheit, die eine Fahruntüchtigkeit bewirkten, verbessert haben und damit eventuell die Fahrtüchtigkeit wiederhergestellt haben, oder ob Restsymptome der Grundkrankheit fortbestehen, die verkehrsrelevant sein können.

Diese Arbeit soll eine Hilfestellung für die Begutachtung der komplizierten juristischen Fragestellungen geben.

8. Tabellen

Neue Studien ab 2000 zu den Antidepressiva der neuen Generation

Medikament	Autoren	Tests	N	Psy	M	Vig	Ko	RZ	FT
Citalopram	Herberg 2001	WT	78 Pr	=	=	=	=	=	=
	Schmitt et al 2002	VT,CRT,MST	21 Pr	+	-	-			
	Riedel et al 2005	VT	24 Pr			-			
Escitalopram	Wingen et al 2005	SDLP,DAT, SRT,DSST, VAS		=	=	=	=	=	
Mirtazapin	Ridout et al 2003	SDLP,CFF, CRT	12Pr	-				-	-
	Wingen et Al 2005	SDLP,DAT,DSST VAS,VVL,SRT	18Pr	- ab	- 9.	- Tag	- alle	- o.B.	-
Paroxetin	Furlan et al 2001	DSST, DAT, PALT,FVRT Tapping	54 Pr ü 64	=	=	=	=	=	
	Schmitt et Al 2002	VT, DAT	21 Pr		-	=			
	Schmitt et al 2001	VT,VVLT, MST	24 Pr		-	=			
	Van Laar et al 2002	DAT,ERP MST			=	=	=		
	Ridout et al 2003	SDLP, CFF, CRT	12 Pr	=		=			=
	Loubinoux et al. 2002	CRT,	6 Pr	=					
Sertralin	Michel et al.2002	CRT,log.D, Flugsim.	19 Pr	=		=	=	=	=
	Schmitt et al 2002	DAT, VT	24 Pr			=		=	
	Schmitt et al 2002	VT, CRT, MST, VAS	24 Pr	=	=	+	=	=	
	Furlan et al 2001	FVRT,DSST, DAT, PALT	54 Pr	=	-	=	=	=	
	Newhouse et al 2000	DSST,MMSE, SLT	236 ab60	=	=	=	+		
	Bondareff et al 2000	DSST,SLT, MMSE,WAIS	210 Pat	=	+	=	+	=	

	Schmitt et al.2001	VVL,VFT. MST	24Pr		=				
	Schmitt et al 2002	VT, DAT	21Pr			+			
Venlafaxin	Trick et al 2004	CCF, MST,	88Pa		=		=	+	

(Tab. 1)

Verkehrsrelevante Stoffgruppen von Medikamenten

Analgetika,
 Antiasthmatika
 Anticholinergika (Broncholytika, Parkinsonmittel-Magen-Darm-Mittel)
 Antidepressiva,
 Antidiabetika,
 Antiadiposita (Appetitzügler-Abmagerungsmittel),
 Antiemetika,
 Antiepileptika,
 Antihistaminika,
 Antihypertonika,
 Antivertiginosa
 Hustenmittel,
 Hypnotika,
 Lokalanaesthetika-Narkosemittel,
 Muskelrelaxantien,
 Neuroleptika
 Ophthalmika,
 Psychostimulationen,
 Spasmolytika,
 Tranquilizer-Sedativa

(Tab. 2)

Therapeutische Blutspiegel der Antidepressiva der neuen Generation

Nach M Schulz, A Schmoltdt

Citalopram 0,01 - 0,2 mg/l
 Fluvoxamin 0,05 - (0,15 – 0,25) mg/l
 Fluoxetin 0,16 - 0,5 mg/l
 Mirtazapin bis 0,3 mg/l
 Paroxetin 0,01 - 0,05 mg/l
 Reboxetin bis 0,3 mg/l (noch nicht genau getestet)
 Sertralin 0,05 - 0,25 mg/l
 Venlafaxin 0,2 - 0,4 mg/l

(Tab. 3)

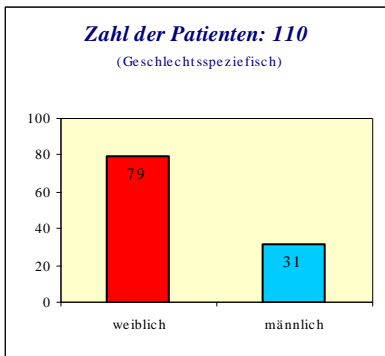
Eigene Untersuchung
Befragung von 110 Patienten

Zusammenfassung eigene Untersuchung

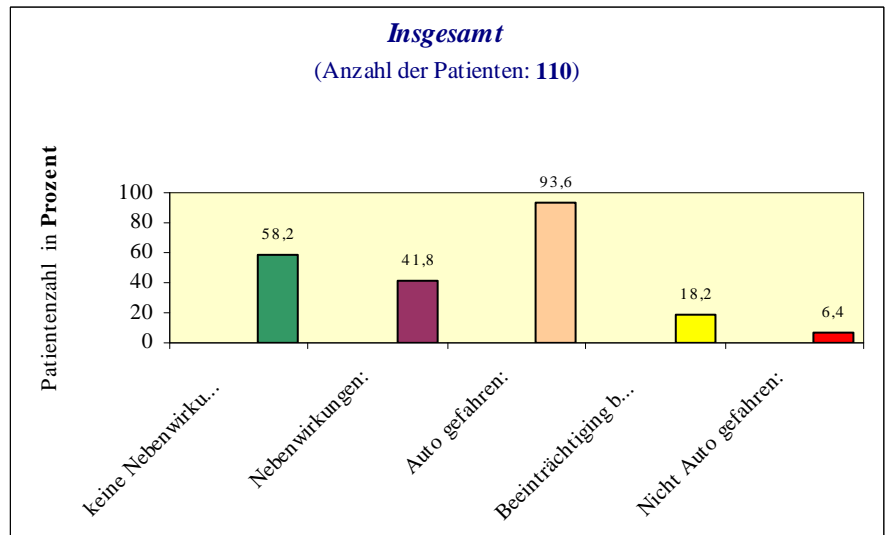
Insgesamt:

Zahl der Patienten:	110	weibl.: 79 (71,8 %)	männl.: 31 (28,2 %)
Keine Nebenwirkungen:	64	(58,2 %)	
Nebenwirkungen:	46	(41,8 %)	
Beeinträchtigung beim Autofahren:	20	(18,2 %)	
Nicht Auto gefahren:	7	(6,4 %)	
Auto gefahren:	103	(93,6 %)	

(Tab. 4)



(Abb. 1)

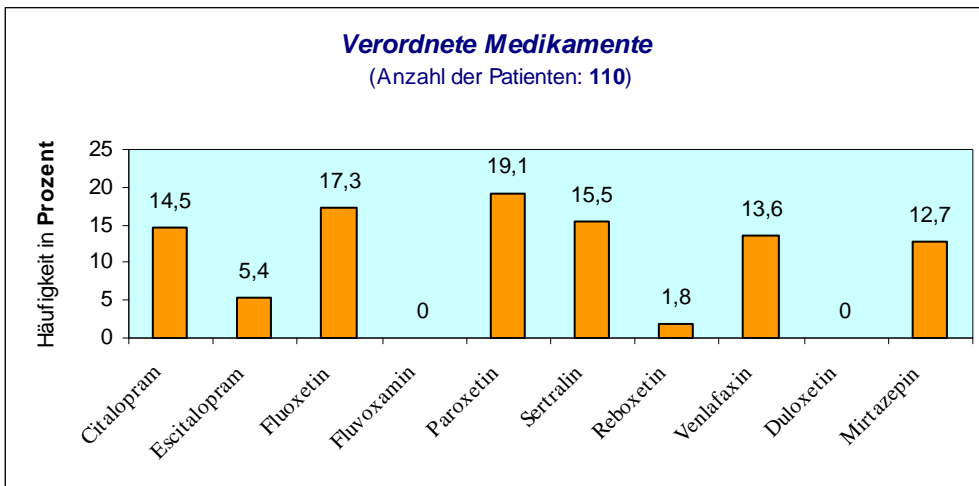


(Abb.2)

Anzahl der verordneten Medikamente:

Citalopram	16	(14,5 %)
Escitalopram	6	(5,4 %)
Fluoxetin	19	(17,3 %)
Fluvoxamin	0	
Paroxetin	21	(19,1 %)
Sertralin	17	(15,5 %)
Reboxetin	2	(1,8 %)
Venlafaxin	15	(13,6 %)
Duloxetin	0	
Mirtazapin	14	(12,7 %)

(Tab. 5)



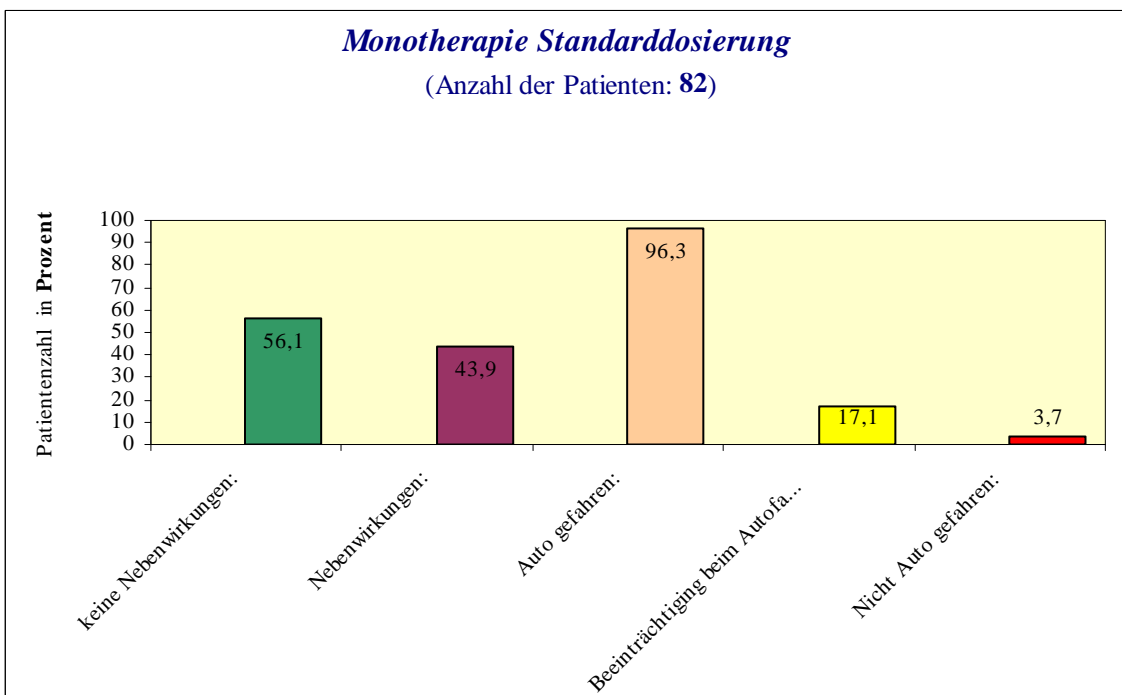
(Abb. 3)

Monotherapie insgesamt: n = 94 (85,5 %)

Monotherapie Standarddosierung:

Zahl der Patienten:	82 (74,6 %)
Keine Nebenwirkungen:	46 (56,1 %)
Nebenwirkungen:	36 (43,9 %)
Beeinträchtigung beim Autofahren:	14 (17,1 %)
Nicht Auto gefahren:	3 (3,7 %)
Auto gefahren:	79 (96,3 %)

(Tab. 6)

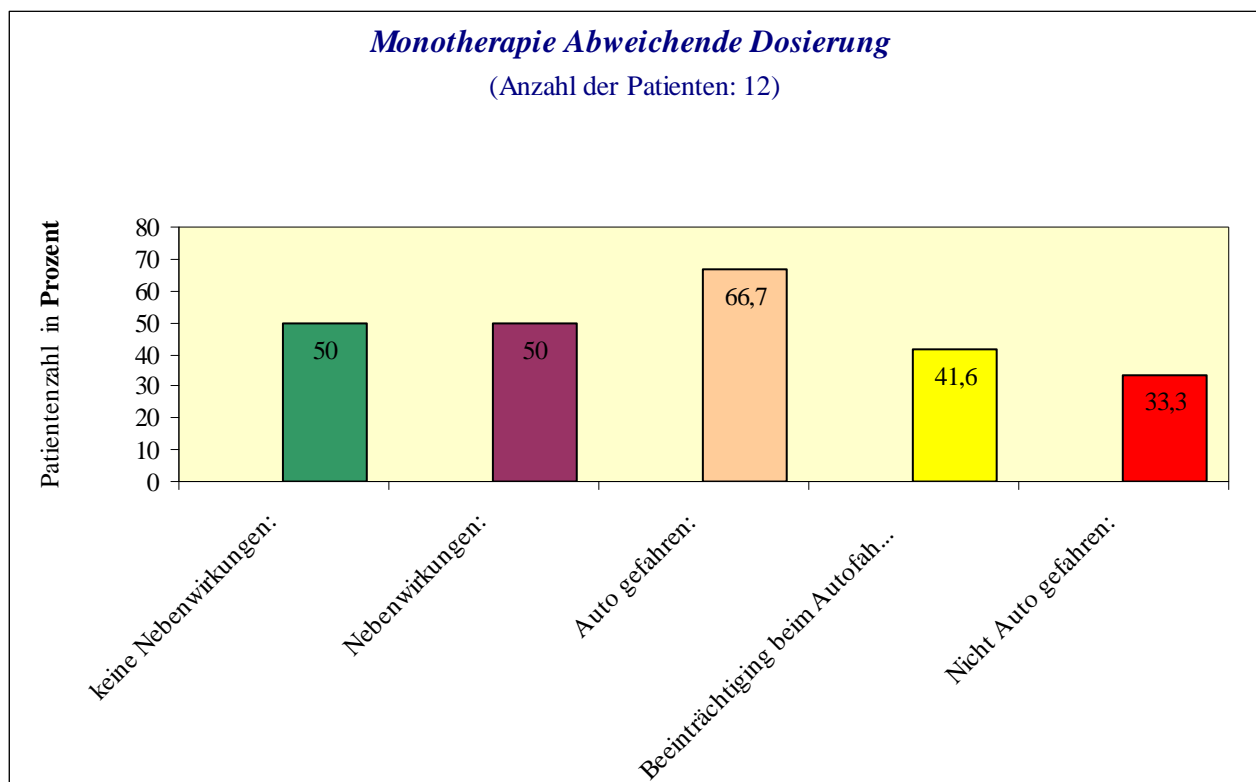


(Abb. 4)

Monotherapie Abweichende Dosierung

Zahl der Patienten:	12	(10,9 %)
Keine Nebenwirkungen:	6	(50 %)
Nebenwirkungen:	6	(50 %)
Beeinträchtigung beim Autofahren:	5	(41,6 %)
Nicht Auto gefahren:	4	(33,3 %)
Auto gefahren:	8	(66,7 %)

(Tab. 7)

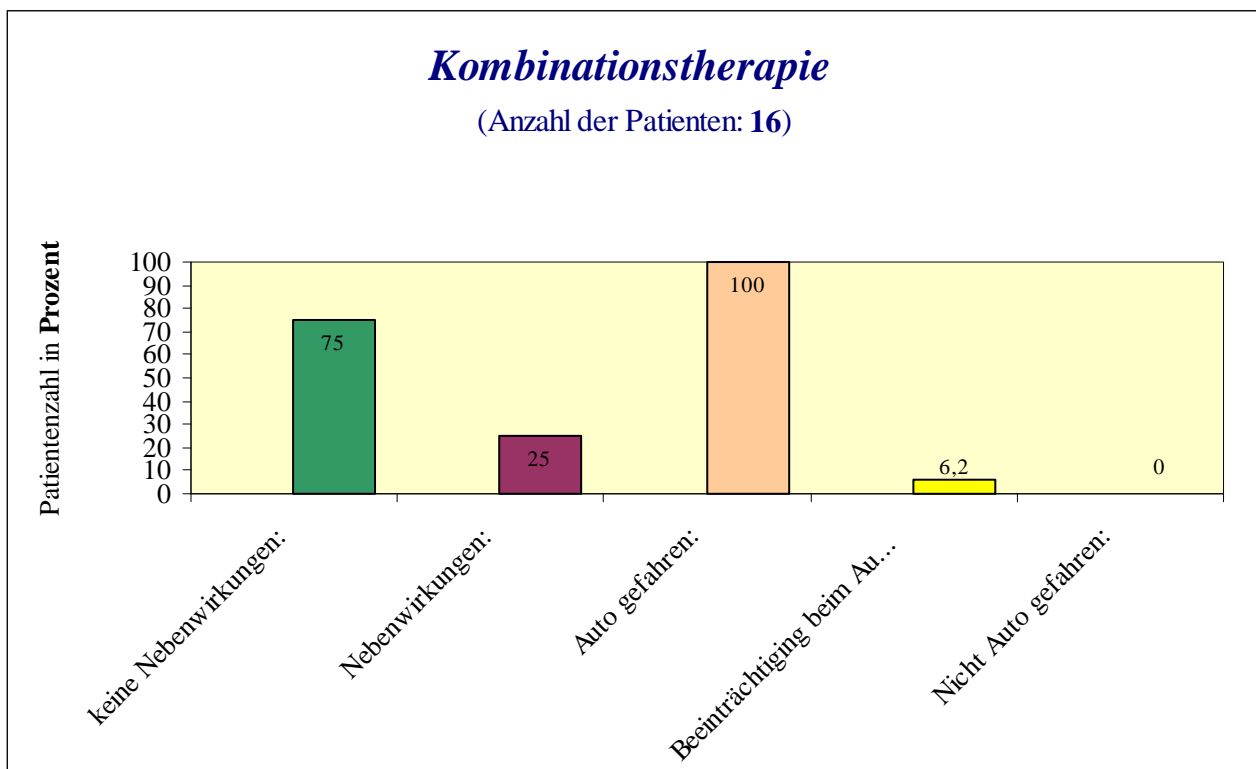


(Abb.5)

Kombinationstherapie

Zahl der Patienten:	16	(14,5 %)
Keine Nebenwirkungen:	12	(75 %)
Nebenwirkungen:	4	(25 %)
Beeinträchtigung beim Autofahren:	1	(6,2 %)
Nicht Auto gefahren:	0	(0,00 %)
Auto gefahren:	16	(100 %)

(Tab. 8)



(Abb 6)

Citalopram: n = 16 = 14,5 %

Alter: 28, 28, 30, 32, 32, 36, 40, 44, 45, 46, 52, 55, 58, 63, 72, 78 Jahre

Geschlecht: 6 fem., 10 masc.

Dosierung: 20 mg ohne Zusatzmedikation n=14

Nebenwirkungen: keine	n=5	Autof: ja	Beeintr:nein
Müdigkeit	n=3	Dauer 1-4 Wo	Autof :ja Beeintr. nein
Innere Unruhe	n=2	D 1 Wo	Autof:ja Beeintr: ja
Berauschtsein	n=1	D 1 Tag	Autof: ja Beeintr: nein
Herzrasen	n=1	D 4 Wo	Autof:ja Beeintr: nein
Sehstörung	n=1	D 1 Wo	Autof: ja Beeintr: ja
Schlafstörung	n=1	D 10 Tage	Autof:ja Beeintr: nein

10 mg ohne Zusatzmedikation: n=1

Nebenwirkungen ausgeprägt Unruhe Schwindel (78J)Autof:nein Beeintr:ja

10 mg + Doxepin 25 mg n=1

Nebenwirkungen: keine Autof: ja Beeintr: nein

Nebenwirkungsfrei n = 6 = 37,5 %

Nebenwirkungen n = 10 = 62,5 %

(Tab. 9)

Escitalopram: n = 6 = 5,4 %

Alter: 19, 42, 53, 60, 67, 70 Jahre

Geschl: fem: 4 Masc: 2

Dosierung: 10mg, ab 2. Woche 20 mg ohne Zusatzmedikation n=2

Nebenwirkungen: n=1	Konzentrationsstörg	D 4 Wo	Autof: ja	Beeintr: ja
n= 1	keine		Autof:ja	Beeintr:nein

10 mg ohne Zusatzmedikation n=2

Nebenw: keine Autof: ja Beeintr:nein

10 mg und Mirtazapin 15 mg n=1

Nebenw: keine Autof: ja Beeintr:nein

10 mg + Carbamazepin ret 400mg + Reboxetin 4 mg n=1

Nebenw: keine Autof: ja Beeintr: nein

Nebenwirkungsfrei n = 5 = 83,3 %

Nebenwirkungen n = 1 = 16,6 %

(Tab. 10)

Fluoxetin: n = 19 = 17,3 %			
Alter:	19, 20, 30, 33, 37, 38, 39, 40, 43, 45, 45, 45, 46, 46, 46, 47, 53, 54, 56 Jahre		
Geschl:	18 fem. 1 masc.		
Dosierung:	<u>20 mg ohne Zusatzmedikation n=14</u>		
Nebenw:	keine n=6		Autof:ja Beeintr. nein
	Müdigkeit leicht n=3	D 1-3 Wo	Autof:ja Beeintr: nein
	Schlafstörung n=3	D anhaltend	Autof:ja Beeintr: nein
	Unruhe n=1	D 2-3 Wo	Autof:ja Beeintr: nein
	Schwindel n=1	D 4 Wo	Autof:nein Beeintr:ja
	<u>10 mg ohne Zusatzmedikation n=2</u>		
Nebenw:	innere Unruhe n=1	D 1 Woche	Autof:nein Beeintr: ja
	keine n=1		Autof: ja Beeintr:nein
	<u>20 mg + Trimipramin 25 mg n=1</u>		
Nebenw:	keine		Autof: ja Beeintr: nein
	<u>20 mg + Mirtazapin 15 mg n=1</u>		
Nebenw:	Schlafstörung	D:anhaltend	Autof:ja Beeintr:nein
	<u>50 mg +Trimipramin 25 mg n=1</u>		
Nebenw:	keine		Autof:ja Beeintr:nein
Nebenwirkungsfrei	n = 9 = 47,4 %		
Nebenwirkungen	n = 10 = 52,6 %		

(Tab. 11)

Reboxetin: n = 2 = 1,8 %			
Alter:	45, 70 Jahre		
Geschl:	fem: 1 masc: 1		
Dosierung:	<u>4mg + Carbamazepin 400mg + Escitalopram 10 mg</u>		
Nebenwirkungen :	keine		Autof: ja Beeintr: nein
	<u>8mg ohne Zusatzmedikation</u>		
Nebenw:	schwummrig	D: anhaltend	Autof:ja Beeintr:nein
Nebenwirkungsfrei	n = 1 = 50 %		
Nebenwirkungen	n = 1 = 50 %		

(Tab.12)

Paroxetin: n = 21 = 19,1 %

Alter: 23,26,29,29,39,40,42,43,43,44,45,45,45,46,48,52,53,56,57,57,64 Jahre

Geschl: fem: 17 masc:4

Dosierung: 20 mg ohne Zusatzmedikation n= 16

Nebenwirkungen: keine n=12 Autof: ja Beeintr: nein
Müdigkeit n=2 D 4 Wo bis anh. Autof: ja Beeintr: nein
Erregung st. n= 1 D anhaltend Autof: ja Beeintr: ja
Gef.neben sich D anhaltend Autof:ja Beeintr: ja
zu stehen n=1 krankheitsbedingt, verstärkt

10 mg ohne Zusatzmedikation n=2

Nebenwirkungen: Konzentrationsstg D 2 Wo Autof: ja Beeintr: ja
Magendruck D 1Wo Autof: ja Beeintr: nein

40 mg ohne Zusatzmedikation n = 1

Nebenwirkungen: taube Finger,Hände wie gelähmt
krankheitsbedingt D 4 Wo Autof: nein Beeintr:ja

20 mg + Mirtazapin 30 mg n = 1

Nebenwirkung: Schwitzen D: anhaltend Autof: ja Beeintr:nein

20mg + Mirtazapin 15 mg n=1

Nebenw: keine Autof: ja Beeintr:nein

Nebenwirkungsfrei n = 13 = 61,9 %

Nebenwirkungen n = 8 = 38,1 %

(Tab.13)

Sertralin : n = 17 = 15,5 %

Alter : 26, 36, 40, 41, 42, 45, 46, 46, 46, 47, 53, 53, 54, 55, 57, 60, 64 Jahre

Geschl: fem:14 masc: 3

Dosierung: 50 mg ohne Zusatzmedikation n=14

Nebenwirkungen: kein n=7 Autof:ja Beeintr:nein
Benommenh,Übelk n=4 D 1-4 Wo Autof: ja Beeintr: ja
Schwindel n=2 D 2 Wo Autof: ja Beeintr: ja
Verlangsamte Reaktion D 1 Wo Autof:ja Beeintr: nein

150 mg ohne Zusatzmedikation n=1

Nebenwirkungen: keine Autof:ja Beeintr: nein

50 mg + Lorazepam 3 x 0,5 mg n=1

Nebenwirkungen :extreme Müdigkeit D 1 Wo Autof: ja Beeintr: ja

20mg ohne Zusatzmedikation n =1

Nebenw: Schwindel D 10 Tage Autof:nein Beeintr:ja

Nebenwirkungsfrei n = 8 = 47,1 %

Nebenwirkungen n = 9 = 52,9 %

(Tab. 14)

Venlafaxin: n = 15 = 13,6 %

Alter: 27, 40, 41, 45, 45, 46, 48, 55, 56, 56, 60, 64, 69, 68, 78 Jahre

Geschl.: fem: 10 masc: 5

Dosierung: 75 mg ret. Ohne Zusatzmedikation n=9

Nebenwirkungen: keine n=7

Konzentrstörg n=1 D 1Wo

Verlangsamung n=1

kognitiv u.psychomot. D 2 Mon.

Autof: ja Beeintr:nein

Autof: ja Beeintr: ja

Autof: ja Beeintr: ja

75 mg ohne Zusatzmedikation n=3

Nebenwirkungen: keine n=2

Konzentrationsstg n=1 D anh.

Fragl. krankheitsbedingt

Autof: ja Beeintr: nein

Autof: ja Beeintr: ja

75 mg ret. + Mirtazapin 30 mg n=1

Nebenwirkungen: keine

Autof: ja Beeintr: nein

75 mg ret. + Lorazepam 1-2 x 0,5 mg n=1

Nebenwirkungen: keine

Autof: ja Beeintr: nein

75mg ret. + Trimipramin 25 mg n=1

Nebenwirkungen: keine

Autof: ja Beeintr: nein

Nebenwirkungsfrei n = 12 = 80 %

Nebenwirkungen n = 3 = 20 %

(Tab. 15)

Mirtazapin: n = 14 = 12,7 %

Alter: 28, 39, 44, 45, 45, 45, 55, 59 64, 65, 65, 67, 76, 78 Jahre

Geschl: fem: 9 masc: 5

Dosierung: 30 mg ohne Zusatzmedikation n=9

Nebenwirkungen: keine	n=6		Autof: ja	Beeintr: nein
Konzentrationsstg:	n=1	D anh.	Autof: nein	Beeintr: ja
Benommenheit:	n=1	D anh	Autof: nein	Beeintr: ja
Konzentrationsstg				
+ Verlangsamung	n=1	D 1 Wo	Autof: ja	Beeintr: ja

30 mg + Venlafaxin ret 75 mg n=1

Nebenwirkungen: keine Autof: ja Beeintr: nein

30 mg + Trimipramin 25 mg n=1

Nebenwirkungen: keine Autof: ja Beeintr: nein

15 mg ohne Zusatzmedikation n =2

Nebenwirkungen: keine n=2 Autof: ja Beeintr: nein

15 mg + Fluoxetin 20 mg n=1

Nebenwirkungen: Müdigkeit D: anhaltend Autof: ja Beeintr: nein

Nebenwirkungsfrei n = 10 = 71,4 %

Nebenwirkungen n = 4 = 28,5 %

(Tab. 16)

Medika- ment	Anwendungs- bereiche	Do- sis	Max Blut- Spie- gel	Steady state	Eli. halb wert szeit	Interaktion mit Benzodiaze- pinen	Inter- Aktion mit Alkohol	Interaktionen	Nebenwirkungen mit Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit	Verkehrs- tüchtigkeit
Citalopram SSRI	Depressive Störung Panikstörung	10- 60 mg	nach 3 Std	nach 1 -2 Wo	1,5 Tage	nein	nein	MAO-Hemmer serotonerg wirkende Medikamente	Sehstörung,Schlafstörung, Somnolenz,Unruhe,Angst Agitiertheit,Apathie, Verwirrtheit, Aggression,Krampfanfälle	ja
Escitalopra m SSRI	Depressive St Angststörung Pstörung	10- 20 mg	nach 4 Std	nach 1 Wo.	30 Std.	keine Angaben	nein	MAO Hemmer, serotonergwirkende Medikamente,Flecamid, Propafenon,Metoprolol, TZAs,Risperidon, Thioridazin,Haloperidol	Schlaflosigkeit,Schläfrig- keit,Schwindel,Müdigkeit, Verschwommensehen, Tremor, Bewegungs- störungen,Krampfanfälle, Serotonin-Syndrom, Halluzinationen, Manie,Verwirrtheit, Erregung, Ängstlichkeit, Depersonalisation,Panik- attacken, Nervosität	ja
Fluoxetin SSRI	Depression, Zwangsstörg, Bulimie	20- 60 mg	nach 6-8 Std	nach 4-5 Wo	16 Tage	Incompati bel mit Alprazolam, Bromaze- pam, Mida zolam, Tri- azolam	nein	MAO-Hemmer, serotonerge Med., Carbamazepin, TZAs, orale Antikoagulantien Lithium	Sehstörung, Schwindel, Schlafstörung, Beeinträchtigung von Kon zentration u.Kognition, Panikattacken, Depersonalisation, Unruhe, Halluzination, manische Reaktion, Ver- wirrung, Agitiertheit, Angst, Krampfanfälle	ja

Fluvoxamin SSRI	Depression Zwangsstörung	50-300 mg	3 – 8 Std	10-14 Tage		Triazolam, Alprazolam, Diazepam	nein	MAO-Hemmer, serotonerge Med., TZAs Clozapin, Olanzapin, Theophyllin, Methadon, Koffein, Thioridazin, Omeprazol, Propanolol, Ropinirol, Phenytoin, Carbamazepin, Antikoagulantien, ASS	Kopfschmerzen, Agitation, Angst, Schlafstörung, Nervosität, Somnolenz, Tremor, Ataxie, Verwirrtheit, Halluzinationen, EPS Konvulsionen, Manie	ja
Paroxetin SSRI	Depression, Angststörungen, Zwangsstörungen, posttraumat. Belastungsstörungen	20-50 mg		7-14 Tage	1 Tag	keine Interaktion mit Diazepam, Oxazepam, Alprazolam	nein	MAO-Hemmer, serotonerge Med., Thioridazin, TZAs, Perphenazin, Risperidon, Propafenon, Metoprolol, Procyclidin, Flecainid	Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Ver- schwommensehen, EPS, Verwirrtheit, Agitiertheit, Krampffälle, manische Reaktion, Tremor,	ja
Sertralin SSRI	Depression	50-200 mg	4,5-8,4 Std	nach 1 Wo	26 Std	keine Inter- aktion mit Diazepam, Alprazolam	nein	MAO-Hemmer, sero- tonerge Medikamente, Sumatriptan, Lithium	Tremor, Somnolenz, Schlaf- losigkeit, Agitiertheit, Angst, Halluzinationen, Manie, aggressive Reaktion, Psychose, epileptische Anfälle	ja
Reboxetin NARI	Depression	4-12 mg	2 Std	5 Tage	13 Std.	Keine Interaktion mit Lorazepam	nein	MAO-Hemmer, Ergot- alkaloid Derivate, Ery- thromycin, Fluvoxamin, Ketokonazol, Nefazo- don	Schlaflosigkeit, Schwindel Akkommodationsstörungen, aggressives Verhalten	ja
Venlafaxin SNRI	Depression Angststörung	75-150 mg	2,1-2,4 Std ret: 4-4,6 Std	5-9 Std	5-11 Std	Keine Int. mit Diazepam, Alprazolam	nein	MAO- Hemmer, serotonerge Präparate, Haloperidol, Warfarin, Clozapin, Metoprolol	Schwindel, Schlafstörung, Nervosität, Sedierung, Zittern, Apathie, Halluzi- nationen, Agitiertheit, Krampfanfälle, Manie	ja

Duloxetin SNRI	Depression	60- 120 - mg	6 Std		8-17 Std	Keine Angaben	Keine Anga- ben	MAO-Hemmer, serotonerge Medikamente	Schlaflosigkeit,Schwindel Schläfrigkeit,Tremor,	ja
Mirtazepin NASSA	Depression	15- 45 mg	2 Std	4 Tage	20- 40 Std	ja	ja	MAO-Hemmer, Cimetidin, Carbamazepin	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Manie, Krampfanfälle, Tremor, restless-legs-Syndrom	nein

(Tab. 17) - Eigene tabellarische Zusammenfassung der wichtigen Eigenschaften der einzelnen Antidepressiva der neueren Generation mit Relevanz zur Verkehrstüchtigkeit auf der Basis der Fachinformationen.

lfdNr	Delikt	Flucht	Fluoxetin	Citalopram	Doxepin	Nordoxepin	Trimipramin	Nortrimipramin	Amitriptylin	Nortriptylin	Clomipramin	Norclomipramin	Mirtazapin	Paroxetin	Reboxetin	Sertralin	Opipramol	Maprotilin
44/02	VU mit Sachschaden	nein	0,73															
49/03	VU mit Sachschaden	ja	0,35															
35/04	VU mit Sachschaden	nein	0,23															
37/03	VU mit Sachschaden	ja	0,15															
02/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein	0,13															
24/02	VU mit Sachschaden	ja	0,13															
28/02	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein	0,13															
55/04	VU mit Sachschaden	ja	0,11															0,14
20/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein	0,09															
14/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein	0,08		0,02	0,03												
03/04	kein Eintrag	nein	0,07		0,09	0,13												
21/02	VU mit Sachschaden	ja	0,03															
01/02	VU mit Sachschaden	nein	0,02															
50/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein	0,02															
15/03	VU mit Sachschaden	ja		0,22														
23/03	VU mit Sachschaden	ja		0,18			0,09	0,02										
63/04	VU mit Sachschaden	ja		0,12														
60/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein		0,10														
16/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein		0,09														
11/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein		0,06														
53/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein		0,06														
48/04	VU mit Person-/Sachschaden	nein		0,04									0,14					
40/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein		0,03														
13/04	VU mit Sachschaden	nein		0,02														
27/04	VU mit Sachschaden	nein			0,11	0,04												
67/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein			0,04	0,07								0,53				
18/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein			0,03													
42/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein			0,02	0,05												
45/02	VU mit Sachschaden	ja			0,02													
12/02	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein			0,01													
64/02	VU mit Sachschaden	ja			0,01													
69/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein					0,18	0,08										
09/04	VU mit Sachschaden	nein					0,08	0,03								0,02		
46/04	VU mit Sachschaden	ja					0,07	0,03										
10/04	VU mit Sachschaden	nein					0,053	ca. 0,03										
34/03	VU mit Sachschaden	ja					0,03	0,02										
08/03	VU mit Sachschaden	ja					0,02											
30/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein					0,02											
19/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein					0,01	0,02				0,02	0,13					
59/03	VU mit Sachschaden	ja							0,17	0,31								
58/03	VU mit Sachschaden	ja							0,05	0,02								
57/02	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein							0,04	0,01								
36/02	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein									0,03	positiv						
32/03	VU mit Sachschaden	nein										0,05						
33/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein										0,02						
54/04	kein Eintrag	nein											ca. 0,01					
47/04	VU mit Sachschaden	nein											0,52					
07/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein											0,026					
51/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein												ca. 0,01				
68/03	VU mit Sachschaden	ja												0,18				
70/03	VU mit Sachschaden	ja												0,02				
61/04	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein													0,15			
26/02	VU mit Sachschaden	nein													0,08			
05/03	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein													0,069			
31/02	folgenlose Trunkenheitsfahrt/Drogen/Med.	nein														0,01		
22/04	VU mit Sachschaden	nein															0,23	
65/04	VU mit Sachschaden	ja																0,05

9. Literaturverzeichnis

1. Agelink MW, Ullrich H, Baumann B, Strum S, Majewski T. Effects of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, on sympathetic and parasympathic outflow to the heart: preliminary data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Sep;163(2):151-6. Epub 2002 Jul 19.
2. Akin A, Chaturvedi AK. *Aviat Space Environ Med*. 2003 Nov; 74(11): 1169-76
3. Allen D, Lader M. Interactions of alcohol with amitriptyline, fluoxetine and placebo in normal subjects. *Int clin psychopharmacol*. 1989 Jan; 4 Suppl 1:7-14
4. Apelland Z, Gedde-Dahl T, Dietrichson T. Serotonin syndrome with fatal outcome caused by selective serotonin reuptake inhibitors. *Tiidsskr Nor Laegeforen*. 1999 Feb 20; 119(5):647-50
5. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Verlag 2002.
6. Blanke J. Antidepressive Medikation und Fahrtauglichkeit. *Münch. Med. Wschr*. 1997;139 Nr.33/34 S.478-80
7. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparison of Sertraline and Nortriptyline in the Treatment of Major Depressive Disorder in Late Life. *Am J Psychiatry* 2000;157:729-36.
8. Bremer S, Meyer v. L. Medikamente und Straßenverkehr. So bleiben Sie und Ihr Patient auf der sicheren Seite. *Fortschritte der Medizin* 2003; Nr. 23 : S 28 – 32
9. Brunnauer A, Geiger E, Laux G, Glaser T, Soyka M, Möller H-J. Fahrsimulation und psychomotorische Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten. Ergebnisse einer klinischen Untersuchung mit Flupentixol, Risperidon und Haloperidol. *Psychopharmakotherapie* 2005; Heft 3: S. 91-96
10. Brunnauer A, Laux G. Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva. *Psychiat Prax* 2003; 30 Supplement 2: S. 102- 105
11. Calvo G, Garcia-Gea C, Luque A, Morte A, Dal-Re R, Barbanoj M. Lack of pharmacologic interaction between paroxetine and alprazolam at steady state in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Jun; 24(3):268-76.
12. Christensen M, Tybring G, Milhara K, Yasiu-Furokori N, Carillo JA, Ramos SI, Andersson K, Dahl ML, Bertilsson L. Low daily 10-mg and 20-mg doses of

- fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Mar;71(3):141-52.
13. Cornelius JR, Bukstein OG, Birmaher B, Salloum IM, Lynch K, Poll GS, Clark D. Fluoxetine in adolescents with major depression and alcohol disorder: an open-label trial. *Addict Behav.* 2001 Sept-Oct;26(5):735-9.
 14. Dalfen AK, Stewart DE. Who develops severe or fatal adverse drug reactions to select serotonin reuptake inhibitors? *Can J Psychiatry.* 2001 Apr ;46(3):258-63
 15. Ebert D. *Psychiatrie systematisch.* Uni-Med Verlag AG. 1997.
 16. Fairweather DB, Ashford J, Hindmarch I. Effects of fluvoxamine and dothiepin on psychomotor abilities in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996 Feb;53(2):265-9
 17. Finkel S, Richter E, Clary C. Comparative Efficacy and Safety of Sertraline Versus Nortriptyline in Major Depression in Patients 70 and Older. *Int Psychogeriatr* 1999; 11:85-99.
 18. Furlan PM, Kallan MJ, Have TT, Pollock BG, Katz I, Lucki I. Cognitive and Psychomotor Effects of Paroxetine and Sertraline on Healthy Elderly Volunteers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:429-38.
 19. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother,* 1998 Jun; 32(6):692-8
 20. Gilles M, Deuschle M, Kellner S, Shams M, Krumm B, Härtter S, Heuser I, Hiemke C. Paroxetine Serum Concentrations in Depressed Patients and Response To Treatment. *Pharmacopsychiatry* 2005; Heft 38: S. 107 – 146
 21. Grabe HJ, Wolf T, Gratz S, Laux G. The influence of polypharmacological antidepressive treatment on central nervous information processing of depressed patients: implications for fitness to drive. *Neuropsychobiology* 1998; 37(4): 200-4
 22. Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Ahonen J, Neuvonen PJ. Fluvoxamine drastically increases concentrations and effects of tizanidine: a potentially hazardous interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Apr;75(4):331-41
 23. Grohmann R, Müller-Oerlinghausen B, Rüter E. 25 Years of Drug Surveillance in Psychiatry. *The AMSP System. Pharmacopsychiatry* S1 2004: S.1 – 88
 24. Harten van J, Stevens LA, Raghoebar M, Holland RL, Wesnes K, Cournot A. Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Oct;52(4):427-35.

25. Herberg KW, Nickelsen T. Einflüsse von Fluoxetin mit und ohne gleichzeitige Gabe von Alkohol auf sicherheitsbedeutsame Leistungen. Studie zur ,Frage der Verkehrssicherheit bei antidepressiver Therapie. *Der Kassenarzt* 1992;4:38-44.
26. Herberg KW. Antidepressiva und Verkehrssicherheit. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1994; 62 Sonderheft 1 S.24-28.
27. Herberg KW. Verkehrs- und Alltagssicherheit bei Medikation mit Citalopram. Analyse der sicherheitsrelevanten Leistungsfähigkeit bei 14-tägiger Einnahme von täglich 20 mg und 40 mg. *Psychopharmakotherapie.* 2001; 8. Jahrgang Heft 2.
28. Hindmarch I. The effects of antidepressants on psychomotor function with particular reference to reboxetine. *Eur Neuropsychopharmacology* 1997;7 Suppl.1 (!)/) S17-S21.
29. Hindmarch I, Bhatti JZ: Psychopharmacological effects of sertraline in normal, healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35(2):221-3.
30. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000 Nov;15(6):305-18.
31. Hindmarch I, Shillingford J, Shillingford Ch. The Effects of Sertraline on Psychomotor Performance in Elderly Volunteers. *J Clin Psychiatry* 1990 Dec;51:12 Suppl B:34-6.
32. Hyttel J. Comparative pharmacology of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). *Nord J Psychiatry Suppl.* 30/1993.
33. Kerr JS, Fairweather DB, Mahendran R, Hindmarch I. The effects of paroxetine, alone and in combination with alcohol on psychomotor performance and cognitive function in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol.* 1992 Nov;7(2):101-8.
34. Kerr JS, Hindmarch I. Citalopram and other antidepressants: Comparative effects on cognitive function and psychomotor performance. *Journal of serotonin research.* 1996. 3: 123-29
35. Laar van MW, Volkerts ER, Verbaten MN, Trooster S, van Megen HJ, Kenemans JL. Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Aug;162(4):351-63. Epub 2002 Jun 05.
36. Lader M, Melhuish A, Frcka G, Fredericson Overo K, Christensen V. The effect of citalopram in single and repeated doses and with alcohol on physiological and psychological measures in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31(2):183-90.

37. Laine K, Anttila M, Heinonen E, Helminen A, Huupponen R, Maki-Ikola O, Reinikainen K, Scheinin M. Lack of adverse interactions between concomitantly administered selegiline and citalopram. *Clin Neuropharmacol* 1997 Oct; 20(5):419-33.
38. Lam YW, Alfaro CL, Ereshefsky L, Miller M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone. *Clin Pharmacol*. 2003 Nov; 43(11):1274-82.
39. Lane RM, O'Hanlon JF. Cognitive and psychomotor effects of antidepressants with emphasis on selective serotonin reuptake inhibitors and the depressed elderly patient. *German Journal of Psychiatry* 1999; Sept 7; ISSN 1433-1055.
40. Lane RM. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 Dec;11 Suppl 5:31-61
41. Lasher TA, Fleishaker CJ, Steenwyk RC, Antal EJ. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991;104(3):323-7.
42. Laux G, Brunbauer A, Geiger E. Effects of Antidepressive Treatment on Psychomotor Performance Related to Car Driving. *Int J of Neuropsychopharmacology* 2002; Volume 5, Supplement 1: S. 193
43. Laux H, Brunbauer A. Alltagstauglichkeit von Antidepressiva. *Verkehrssicherheit/Fahrttauglichkeit. Psychopharmakotherapie* 2005; Supplement 13 Zu Heft 4: S. 36 – 38
44. Linnoila M, Stapleton JM, George DT, Lane E, Eckardt JM. Effects of fluvoxamine, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *Clin Psychopharmacol*. 1993 Jun;13(3):175-80.
45. Loubinoux I, Pariente J, Rascol O, Celsis P, Chollet F. Selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine modulates motor behavior through practice. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose study in healthy subjects. *Neuropsychologia*. 2002;40(11):1815-21.
46. Luo H, Richardson JS. A pharmacological comparison of citalopram, a bicyclic serotonin selective reuptake inhibitor, with traditional tricyclic antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; Spring;8(1):3-12
47. Michel AP, Gary Gray, Lnge M. The Impact of Sertraline on Psychomotor Performance. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:964-70.

48. Möller H-J, Adli M, Laux G, Müller N, Schmitt J, unter Mitwirkung einer Expertengruppe „Kognitive Störungen bei Antidepressivabehandlung“. Kognitive und psychomotorische Effekte von Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung von SSRIs. *Psychopharmakotherapie* 2004; Heft 1: S. 15 – 21
49. Mörike K, Gleiter CH. Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit durch Arzneimittel. *Internist* 2002;43:889-898
50. Müller W E. Neue Erkenntnisse zur Pharmakologie von Antidepressiva. Sind die Substanzunterschiede therapeutisch relevant. *Psychopharmakotherapie* 2005; Supplement 13 zu Heft 4: S.59-68
51. Newhouse PA, Krishnan K, Doraiswamy P, Richter E, Batzar E, Clary C. A Double-Blind Comparison of Sertraline and Fluoxetine in Depressed Elderly Outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000;61:559-68.
52. O`Hanlon J, Robbe H, Vermeeren A, Leeuwen van C, Danjou P. Venlafaxine`s Effects on Healthy Volunteers` Driving, Psychomotor, and Vigilance Performance During 15-Day Fixed and Incremental Dosing Regimens. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Jun ;Vol18 No3.
53. O`Dell LE, George FR, Ritz MC. Antidepressant drugs appear to enhance cocaine-induced toxicity. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2000 Feb;8(1):133-41
54. Oberpichler-Schwenk H. Depression bei Berufstätigen- die kognitive Funktion im Mittelpunkt. *Psychopharmakotherapie extra*. 2003; 10. Jahrgang Nr.14
55. Pacher P, Ungvari Z, Kecseti V, Furst S. Review of cardiovascular effects of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, compared to tricyclic antidepressants. *Curr Med Chem* 1998 Oct;5(5):381-90.
56. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S, Gips M, Bialer M. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1994 Nov;56(5):471-6.
57. Pullen R. (Psychotropic drugs and automobile driving ability of elderly patients) (article in German). *Versicherungsmedizin*. 1999 Jun 1;51(2):71-4
58. Ramaekers JG, Ansseau M, Muntjewerff ND, Sweens JP, O`Hanlon JF. Considering the P 450 cytochrome system as determining combined effects of antidepressants and benzodiazepines on actual driving performance of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12 (3): 159-69

59. Ramaekers JG, Muntjewerff ND, O'Hanlon JF. A comparative study of acute and subchronic effects of Dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. *Br J Clin Pharmacol.* 1995 Apr;39(4):397-404.
60. Ramaekers JG, Wingen M, Andersen HF, Bothmer J, Langer S. Effects of Escitalopram and Mirtazapine on actual driving and psychomotor performance in healthy subjects. Presented at the 24 th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. 2004 Paris 20.-24. June.
61. Ramaekers JG. Antidepressants and Driver Impairment: Empirical Evidence From a Standard On-The-Road Test. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1 S. 20 – 29
62. Ridout F, Meadows R, Johnsen S, Hindmarch I. A placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performance. *Hum Psychopharmacol.* 2003 Jun;18(4):261-9.
63. Riedel WJ, Eikmans K, Heldens A, Schmitt JA. Specific serotonergic reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after subchronic treatment. *J Psychopharmacol.* 2005 Jan; 19(1):12-20
64. Robbe HW, O'Hanlon JF. Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995 Mar;5(1):35-42.
65. Schmitt J, Kruizinga M, Teunisse S, Riedel W. SSRI Effects on Vigilance and Cognition (Poster). 39nd Annual NCDEU Meeting 1999 June 01-04, Boca Raton/Fl.
66. Schmitt J, Riedel WJ. Acute and subchronic influence of sertraline and citalopram on vigilance and other cognitive functions (Poster). 42nd Annual NCDEU Meeting, 2002 June 10-13, Boca Raton/Fl.
67. Schmitt JA, Ramaekers JG, Kruizinga MJ, van Boxtel MP, Vuurman EF, Riedel WJ. Additional dopamine reuptake inhibition attenuates vigilance impairment induced by serotonin reuptake inhibition in man. *J Psychopharmacol.* 2002 Spt;16(3):207-14.
68. Schmitt JAJ, Kruizinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *J of Psychopharmacology* 2001; 15(3):173-79
69. Schmitt JAJ, Ramaekers JG, Kruizinga MJ, van Boxtel MPJ, Vuurman EFPM, Riedel MJ. Additional dopamine reuptake inhibition attenuates vigilance impairment induced by serotonin reuptake inhibition in man. *J of Psychopharmacology* 2002; 16(3) 207-214
70. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentration of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 2003; Heft 58 :S. 447-474

71. Sennef C, Timmer CJ, Sitsen JM. Mirtazepine in combination with amitriptyline: a drug-drug interaction study in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol.* 2003 Mar;18(2):91-101.
72. Soyka M, Dittert S, Gartenmeier A, Schäfer M. Fahrtüchtigkeit bei der Therapie mit antidepressiven Medikamenten. *Versicherungsmedizin* 1998; Apr. 1; 50(2):59-66
73. Soyka M, Kagerer S, Gartenmaier A. Übersicht und Kommentar zu den aktuellen Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 511-8
74. Trick L, Stanley N, Rigney U, Hindmarch I. A double-blind, randomized, 26-week study comparing the cognitive and psychomotor effects and efficacy of 75 mg (37,5 mg b.i.d.) venlafaxine and 75 mg (25 mane, 50 mg nocte) dothiepin in elderly patients with moderate major depression being treated in general practice. *J Psychopharmacol.* 2004 Jun;18(2):205-14.
75. Turnheim K. (Adverse effects of psychotropic drugs in the elderly)(Article in German). *Wien Klin Wochenschr.* 2000 May 5;112(9):394-401
76. Wilson SJ, Bailey JE, Alford C, Weinstein A, Nutt DJ. Effects of 5 weeks of administration of Fluoxetine and dothiepin in normal volunteers on sleep, daytime sedation, psychomotor performance and mood. *J Psychopharmacol.* 2002 Dec; 16 (4) :321-31
77. Wingen M, Bothmer J, Langer S, Ramaekers J. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine and placebo: a crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 436-43

10. Abkürzungen

AD	Antidepressiva
ADR	Adverse Drug Reaction
AMSP	Arzneimittel Sicherheit in der Psychiatrie
ART90	Act and react system
BAK	Blutalkoholspiegel
BM	Bundesministerium
CFF	critical fusion frequency
CRT	Choice Reaction Time
DAT	Devided attention Test
DSST	Digit Symbol Substitution Test
ERP	Event relatet brain potentials
Flugsim	Flugsimulation
FT	Fahrtüchtigkeit
FVRT	Free verbal recall Test
Ko	Kognition
Log D	logisches Denken
M	Memory, Gedächtnis
MAO	Monoaminoxidase
MMSE	Mini Mental State
MST	Memory scanning Task
N	Zahl
NAD	Neue Anidepressiva
NARI	Selektive-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
OAD	Andere Antidepressiva
Pa	Patienten
PALT	Paired associate learning Task
Pr	Proband
Psy	Psychomotorik
RZ	Reaktionszeit
SDLP	Standard on the road Test
SLT	Shopping List Talk
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SRT	Syntactical reasoning Test
SRT	Syntactical Reasoning Test
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VAS	Visual analogue scales
VFT	Verbal Fluency Test
Vig	Vigilanz
VT	Vigilanztest
VVL	Visual verbal learning Test
WAIS	Wechsler adult intelligence Scale
WF	Wortflüssigkeit
WT	Wiener Testsystem
ZNS	Zentralnervensystem

11. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Antidepressiva der neueren Generation im Hinblick auf ihre Relevanz für den Straßenverkehr untersucht. Die Notwendigkeit der Arbeit ergab sich dadurch, dass trotz der relativ guten Verträglichkeit der neuen Antidepressiva wenig Wissen über ihre mögliche Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit von Verkehrsteilnehmern vorhanden ist. Der rechtsmedizinische Gutachter wird bei Verkehrsdelikten jedoch aufgefordert, den möglichen Einfluß von Medikamenten auf die Fahrtüchtigkeit aufgrund wissenschaftlicher Fakten darzulegen. Seine Beurteilung hat wesentliche strafrechtliche und versicherungsrechtliche Konsequenzen.

Die juristischen Voraussetzungen für die Teilnahme am Straßenverkehr und die Anforderungen an die Verkehrsteilnehmer in der heutigen Verkehrssituation werden in der Einleitung der Arbeit erörtert.

Die Problemstellung beinhaltet nicht nur die Darlegung der komplexen, von vielen Komponenten abhängigen Beurteilungslage der sachverständigen Rechtsmediziner, sondern auch die Beschreibung der vielfältigen kognitiven und psychomotorischen Leistungsanforderungen an die Kraftfahrer. Hinzu kommt die schwierige, aber geforderte, Selbstbeurteilung der Fahrtüchtigkeit durch die Verkehrsteilnehmer, die in einer eigenen Befragung von 100 Patienten untersucht und erörtert wurde. Die angeführte Routineerhebung des Instituts für forensische Toxikologie der Universität Frankfurt gibt Auskunft über die Häufigkeit des Vorkommens und über die Blutkonzentrationen von neuen Antidepressiva.

Die grundsätzliche Wirkungsweise der einzelnen Antidepressiva wurde beschrieben. Diese werden in 4 große Gruppen mit verschiedenen biochemischen Reaktionen unterteilt: SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), SNARI (Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), SNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) und NASSA (Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva). Die einzelnen Medikamente dieser Gruppen werden detailliert nach folgenden Kriterien untersucht: der biochemischen Wirkung, mit ihren möglichen verkehrsrelevanten Nebenwirkungen, ihren Interaktionen mit anderen Medikamenten und nach ihrer Bearbeitung in Studien zur Verkehrsrelevanz in der neueren internationalen wissenschaftlichen Literatur. In der eigenen Erhebung wird der Frage nach den Nebenwirkungen der Antidepressiva in der Praxis und der Frage der Selbstbeurteilung der Patienten über ihre Fahrtüchtigkeit nachgegangen.

Die aufgezeigte Routine des Instituts für forensische Toxikologie gibt über die bei Blutkontrollen gefundenen Präparate und deren Blutspiegel Auskunft.

Bei den neueren Antidepressiva mit Ausnahme von dem NASSA Mirtazapin wird von den Pharmafirmen angegeben, dass sie die Fahrtüchtigkeit in der Regel nicht beeinflussen. (Ausnahmen behalten sich die Pharmafirmen immer vor). In Tests wurde jedoch durchaus bei den SSRIs Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin eine Beeinträchtigung der Langzeitvigilanz und des Gedächtnisses gefunden, die auf die serotonerge Stimulation zurückzuführen sind. Ob hierdurch in der realen Fahrsituation die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt ist oder Defizite kompensiert werden können, ist eine offene Frage. In der eigenen Untersuchung wurde hierzu festgestellt, dass Patienten durchaus über fraglich verkehrsrelevante Nebenwirkungen klagten, aber der Meinung waren, ihre Fahrtüchtigkeit sei nicht beeinträchtigt, weswegen sie sich ans Steuer setzten.

Es zeigte sich, dass es nur wenige Studien gibt, die die einzelnen Medikamente in Bezug auf ihre Verkehrsrelevanz testeten. Es wurden überwiegend die kognitiven und psychomotorischen Leistungen unter Einnahme der Medikamente durch computergestützte Tests untersucht. Es gibt noch keine Studien von Antidepressiva an einem Fahrsimulator mit Einspielung von möglichen akuten Ereignissen im Straßenverkehr. Der Fahrtstest auf der Strasse, bei dem die laterale Abweichung von einer Ideallinie gemessen wird, korreliert nicht mit den Studiotests. Auch korreliert eine subjektiv empfundene Müdigkeit nicht mit den computergestützten Tests. Die Aussagen über die Fahrtüchtigkeit unter Medikamenten werden überwiegend nach den Testergebnissen über kognitive und psychomotorische Beeinflussungen durch die Medikamente getroffen. Alle diese Tests sind nicht sensitiv genug, um die reale Situation im Straßenverkehr zu erfassen, geben jedoch Hinweise auf die Wirkungsweise der Medikamente.

Daraus ist die äußerst schwierige Situation für den begutachtenden Sachverständigen zu erkennen. Es gibt keine generellen Grenzwerte der Blutkonzentrationen der verschiedenen Medikamente, bei denen, wie bei Alkohol, eine Fahruntüchtigkeit vorliegt. Die Einzelfallbeurteilung ist unumgänglich. Hierbei müssen diverse personenbezogenen Faktoren, die für die Teilnahme im Straßenverkehr wichtig sind, erfasst werden. In der Diskussion werden diese Faktoren erörtert und aufgelistet. Diese müssen in Beziehung gesetzt werden zu den möglichen Nebenwirkungen der Medikamente. Andererseits muß auch berücksichtigt

werden, dass durch die Medikamente eine Fahrtüchtigkeit wiederhergestellt werden kann, die durch die Grunderkrankung infrage gestellt war.

Diese Arbeit soll dem Rechtsmediziner wissenschaftlich fundierte Fakten liefern, die er für eine Begutachtung verwerten kann.

12. Summary

This thesis presents a study about the new generation of antidepressants and their relevance for safety in road traffic. Despite the fact that these new antidepressants are quite ageable for most patients, little is known about their impact on the ability to operate a vehicle. In the case of a traffic offences the forensic medical expert will nevertheless be asked to explain the possible impact of medical drugs on driving ability based on scientific facts. Their assessment will have major consequences for the prosecution and on how insurance companies will handle the case.

The legal requirements for being considered fit to drive and the consequent demands placed on road users will be discussed in the preamble of this thesis.

The scope of the problem includes not only the analysis of the complex legal situation in which the forensic medical experts find themselves but also a description of the various cognitive and psychomotor requirements a motorist must be able to perform to be considered fit to drive.

In addition we need to look at the difficult, but necessary self evaluation of fitness to drive as reported by the road users themselves. This thesis presents and discusses the results of an original survey amongst 100 patients performed by the author. The cited routine survey performed by the Institute for Forensic Toxicology at the University of Frankfurt/Main provides information about the new generation of antidepressants regarding their frequency of occurrence and their traceability in terms of concentrations.

The basic pharmacological effect of the individual antidepressants is described. They will be divided into four major groups according to their different bio-chemical reactions:

SSRIs (selective serotonin re-uptake inhibitors)

SNARIs (selective noradrenaline re-uptake inhibitors)

SNRIs (selective serotonin noradrenaline re-uptake inhibitors)

NASSAs (nor-adrenergic and specific serotonergic antidepressants).

The individual drugs in these categories are examined in detail according to the following criteria:

- Their biochemical effect, including possible side effects that might influence fitness to drive
- their interactions with other medications
- according to the results of current studies regarding antidepressants and driving published in international scientific literature.

The author's own survey explores the side effects of antidepressants in everyday life and the issue of the patients' self-evaluation of their fitness to drive. The statistical survey cited by the Institute for Forensic Toxicology pinpoints the type and frequency of medications and their concentration as found in routine blood tests.

The pharmaceutical producers state that the new generation of antidepressants, with the exception of NASSA Mirtazapin, will usually not influence the patient's fitness to drive (the pharmaceutical companies reserve the opinion that there may be exceptions). Studies, however, have found that SSRIs Citalopram, Fluoxetine and Paroxetine can impair long-term vigilance and memory. This can be ascribed to serotonergic stimulation. Whether this impacts the fitness to drive under real driving conditions or whether these deficits can be compensated for, remains an open question. The author's survey observes that the patients were complaining about general side effects that could impair their fitness to drive. Yet the patients felt that they were fit to drive and actually continued to do so.

It became clear that only few studies have been conducted so far that actually tested individual antidepressants in relation to their effect on the fitness to drive. Predominantly these studies examine the cognitive and psychomotor performance through computer based tests. There are no studies testing antidepressants using a driving simulator, which would present the patient with realistic acute traffic situations. A driving test measuring the standard deviation from an ideal lateral position performed on an actual street does not correlate with tests in a laboratory setting. Nor does a subjectively reported feeling of fatigue correlate with objective computer-based tests. The statements about fitness to drive under the influence of medications are predominantly derived from test results about the cognitive and psychomotor effects of these medications. None of these tests are sensitive enough to cover a real situation on the road although they can be indicators for the general effects these drugs may display.

Therefore the forensic medical expert is faced with a very challenging situation. General guidelines regarding a critical level in the blood concentration do not exist for medications that could impair the fitness to drive in the way that there is for alcohol. A case-by-case evaluation is necessary. We need to consider a number of factors, also related to the individual person, which contribute to them being considered fit to drive. The discussion section will list and elaborate on these factors. These factors need to be correlated with the possible side effects of the individual antidepressant. On the other hand we need bear in mind that the ability to drive may very well have been restored after having been impaired by the underlying illness.

This thesis aims to provide the forensic medical expert with scientifically based facts that they may use in an assessment procedure.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Susanne Beatrice Drissler
Geburtsdatum: 16.12.1962
Geburtsort: Frankfurt/M
Familienstand: verheiratet; 3 Kinder geb. 11/1996, 08/1998, 02/2000
Eltern: Dr. med. Werner Wenzel
Dr. med. Ingeborg Drissler-Klein

Schulbildung

1969 – 1973 Grundschole; Friedrich-Ebert-Schole, Bad Homburg
1973 – 1982 Gymnasium; Kaiserin-Friedrich-Schole, Bad Homburg
27. 5. 1982 Abitur
12.10.82 – 6.2.83 Krankenpflegepraktikum; Innere Medizin Kreiskrankenhaus
Bad Homburg
12.1.83 -31.3.83 Schwesternhelferinnenkurs Rotes Kreuz Bad Homburg
April - Sept. 83 Italienische Sprachkurse; Ausländeruniversität
Perugia, Italien

Studium

1983 – 1987 Medizinstudium in Padua , Italien
1987 – 1992 Weiterführung des Medizinstudiums an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität in Frankfurt/M
06.05.1992 3. Staatsexamen

Berufliche Entwicklung

Juli 1992- Dezember 1993 Ärztin im Praktikum in der Neurologischen Klinik
Tannenwaldalle in Bad Homburg
01.01.1994 Approbation als Ärztin
Jan. 1994 – August 1994 Assistenzärztin im Psychiatrischen Krankenhaus Heppenheim
Sept. 1994 – Dez. 1998 Assistenzärztin in der Psychiatrischen Klinik Waldkrankenhaus
Köppern in Friedrichsdorf
30.09.1996-30.06.1997 und
17.06.1998-31.12.1998 Unterbrechung der ärztlichen Tätigkeit wegen Mutterschutz und
Erziehungsurlaub
10.6.1998 Facharztprüfung und Anerkennung als Ärztin für Psychiatrie
1996 – 1999 Berufsbegleitende Weiterbildung in tiefenpsychologisch
fundierter Psychotherapie an der Psychotherapie-Weiter-
bildungsstätte Marburg/Kassel/Gießen
14.12.1999 Anerkennung als Ärztin für Psychiatrie und Psychotherapie
Seit 1. April 1999 selbständige ärztliche Tätigkeit in psychiatrischer Gemeinschafts-
praxis in Bad Homburg
März 2004 Beginn der Dissertation

Susanne Drissler Hamelstr. 22 61350 Bad Homburg

Susanne Drissler

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die im Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M
zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel
„Untersuchung zur verkehrsmedizinischen Relevanz der Antidepressiva der
neueren Generation – Auswertung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur“
in dem Institut für forensische Toxikologie unter der Betreuung und Anleitung
von Herrn Prof. Dr. G. Kauert ohne sonstige Hilfe selbst
durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen Hilfsmittel
benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen
Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.
Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation
eingereicht.

Bad Homburg, den 01.06.2006

Jusanne Düssel