

UNTERSUCHUNGSDESIGNS ZUR EVALUIERUNG DER WIRKUNG VON PHARMAKA, PFLANZLICHEN PRÄPARATEN UND HOMÖOPATHIKA AUF HERZRATENVARIABILITÄT, SCHLAF UND KOGNITIVE FUNKTIONEN

Garber K ^{1,2}, Siepmann M ^{2,4}, Giacomuzzi S, Mück-Weymann M ^{1,4}

¹ Institut für Verhaltensmedizin und Prävention, Universität für Gesundheitswissenschaften, Med. Informatik und Technik, Hall in Tirol (Österreich)

² Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden (Deutschland)

³ Freie Universität Bozen (Italien)

⁴ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden (Deutschland)

Für die Autoren:

Prof. Mück-Weymann

Institut für Verhaltensmedizin und Prävention

Universität für Gesundheitswissenschaften,

Med. Informatik und Technik

Eduard Wallnöfer Zentrum 1

A-6060 Hall in Tirol (Österreich)

Einleitung

Speziell durch die oft sedierende Wirkung vieler (Psycho-)Pharmaka kann u.a. eine herabgesetzte geistige Aktivität, Konzentrationsschwäche, Benommenheit, Müdigkeit, Gleichgültigkeit gegenüber Außenreizen und/oder eine Verlängerung der Reaktionszeiten auftreten. Nicht immer wird dies in einer Pharmakaentwicklung (Phase III oder IV) systematisch untersucht.

Zusätzlich zu den oben kurz angedeuteten Nebenwirkungen kann es beispielsweise bei schmerzstillenden Präparaten, die z.B. Morphine bzw. Opioide enthalten, auch zu Pupillenverengenden Effekten und im Weiteren zu einer Dunkeladaptation und damit zu einer Verschlechterung des Dämmerungs-, Nacht und Tunnelsehvermögens kommen (Giacomuzzi et al. 2005). Als weitere Wirkungen können sowohl Euphorie und Entspannungsgefühle als auch Dysphorie, Angst und Spannungsgefühle auftreten. Diesbezügliche Studien liegen vor allem aus dem Drogentherapiebereich vor. Eine direkte Übertragung auf Patienten die unter einer Schmerztherapie stehen ist damit allerdings nicht möglich (Christiansen et al. 2008)

Das Thema Fahrtauglichkeit¹ bei Erkrankungen wie M. Parkinson hat beispielsweise erst durch die Diskussion um „Schlafattacken“ wesentliche Aufmerksamkeit in der empirischen Forschung gewonnen,

¹ Unter **Fahrtauglichkeit (= Fahreignung)** wird die Eignung eines Kraftfahrzeugslenkers verstanden. Hierunter fällt ein Mindestalter, die Verkehrszuverlässigkeit, die gesundheitliche Eignung und die fachliche Befähigung.

jedoch finden sich bis dato nur wenige Publikationen zu dieser Problematik (Radford et al. 2004; Kaussner 2007). Auch neueste Untersuchungen zeigen keine Berücksichtigung der einzelnen Medikationen und ihrer Effekte (Kaussner 2007).

Weiters werden auch Psychophysiologische Schlafstörungen vielfach vorwiegend medikamentös behandelt, was oftmals zu Störungen der Wachheit am folgenden Tag führt. Diese Begleiterscheinung ist für den Patienten nicht nur lästig, sondern kann z.B. auch seine Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder seine Konzentrationsfähigkeit am Arbeitsplatz einschränken. Manche Schlafmittel weisen zudem autonome Wirkeffekte auf und können so die autonome neurokardiale Steuerung beeinträchtigen (Siepmann et al, 2002).

Unter **Fahrtüchtigkeit (= Fahrfähigkeit)** verstehen wir die ereignisbezogene und zeitlich begrenzte Fähigkeit, ein Fahrzeug sicher zu führen, basierend auf der momentanen körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit. Die Fahrtüchtigkeit kann wegen psychischen oder somatischen Krankheiten, z.B. ungenügenden Leistungen der Sinnesorgane, Psychosen, psychotropen Substanzen etc., für eine bestimmte Zeitperiode oder zeitlebens aberkannt werden. Untersuchungen zur Beurteilung der Fahrtüchtigkeit werden als Beeinflussungsuntersuchungen bezeichnet.

Der Glaube, „natürliche“ Substanzen würden im Gegensatz zu synthetischen Pharmaprodukten keine Nebenwirkungen aufweisen, ist weit verbreitet. Vom Patienten werden zur Behandlung von Schlafstörungen deshalb gerne auch Naturheilmittel wie Baldrianpräparate nachgefragt. Auch hierzu liegen oftmals überhaupt keine Untersuchungen der Wirkung auf Herzratenvariabilität, Schlaf und kognitive Funktionen vor (Mück-Weymann et al. 2002).

Damals wie heute wird beispielsweise Johanniskraut innerlich zur Behandlung von verschiedenen gesundheitlichen Problemen eingesetzt (Tschupp 2004). Zwischenzeitlich wurde das *Hypericum perforatum* auch für viele andere Krankheitsbehandlungen und mögliche Weiterentwicklungen diskutiert (Schmidt et al. 2008). Jedoch war bisher die mögliche Einschränkung kognitiver Leistungen unter Therapie Johanniskrautextrakt war bisher auch kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (Siepmann et al. 2002).

Das Ausmaß der psychophysischen Leistungseinbußen jedweder Pharmaka benötigt daher immer eine individuelle und zugleich möglichst standardisierte Beurteilung. Erschwerend zur fachgerechten Beurteilung kommt oft hinzu, dass Studien sehr unterschiedliche Designs zur Messung der Wirkungen auf den Menschen aufzeigen, sodass ein Vergleich mit anderen Präparaten oft schwer bis gar nicht möglich ist.

Besondere Brisanz erhält dieser Themenkomplex durch mögliche rechtliche Folgen, wenn eben entsprechende Tests nachgewiesen bzw. bisher nicht durchgeführt worden sind.

Methoden und Ansätze zur Untersuchung der Auswirkung von Pharmaka auf kognitive Funktionen und Reaktionszeiten

Die meisten Untersuchungen zu diesem Thema wurden bisher vorwiegend im Bereich der Fahreignung gemacht. Die Fragestellungen beziehen sich dabei allerdings nicht immer direkt auf Pharmaka, sondern vielmehr auf verschiedene Patientengruppen.

Die medizinische Untersuchung und die psychologische Exploration mit ihren Testverfahren sind die Hauptmethoden der Fahreignungsdiagnostik. Man betrachtet bisher die Ermittlung von Leistungsfähigkeit und Kompensationsvermögen als Domäne des psychologischen Untersuchungsteils, während die Klärung des Vorliegens von körperlichen Grunderkrankungen, die das Leistungsvermögen nachhaltig beeinträchtigen, als Aufgabe der Medizin angesehen wird². Der konkrete Ablauf

² Die medizinische Untersuchung kann allerdings keine prognostische Aussage machen, sondern lediglich den aktuellen Gesundheitsstatus feststellen. Bei neurologischen Erkrankungen geht es u.a. darum, das Ausmaß einer Beeinträchtigung festzustellen.

einer medizinischen Untersuchung im Rahmen einer Fahreignungsbegutachtung ist natürlich stark abhängig von der jeweiligen Fragestellung.

Die psychologische Exploration nimmt auch international eine bedeutende Rolle ein. Die psychologischen Testverfahren sind insbesondere in der empirischen Forschung zur Fahrtauglichkeit die am häufigsten eingesetzten Verfahren.

Das konkrete Fahrverhalten einer Lenkergruppe ist das Ergebnis eines Zusammenspiels unterschiedlicher Ursachen. Besonders entscheidend ist die fahrergebundene Bedingung, welche sich aus der körperlichen Verfassung, der psychophysischen Leistungsfähigkeit, Haltungen, Einstellungen und der aktuellen Befindlichkeit ergibt. Es gibt heute daher unterschiedliche Testverfahren zur Überprüfung des Fahrverhaltens. Grundsätzlich kann man diese in drei Gruppen einteilen :

- **Reale Fahrproben**

Es liegt auf der Hand, mögliche Auswirkungen von Substanzen und Pharmakas auf das Fahrverhalten durch einen Fahrtest in der realen Verkehrssituation zu messen.

- **Fahrsimulator**

Die Vorteile von Tests an Fahrsimulatoren gegenüber realen Fahrproben sind das fehlende Unfallrisiko und die bessere Reproduzierbarkeit der Untersuchung unter gleich bleibenden Bedingungen. Der Nachteil beim Fahrsimulator sind die hohen Kosten durch den großen apparativen Aufwand.

- **Psychometrische und verkehrspsychologische Tests**

Die reale Fahrprobe und die Testung am Fahrsimulator erlauben lediglich die Beurteilung komplexer Verhaltensabläufe.

Einzelfunktionen werden aber nicht oder nur mit Schwierigkeit gesehen. Diese Einzelfunktionen werden dabei mit Hilfe von fahrtauglichkeitsrelevanten Leistungsparametern, wie z.B. Reaktionsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeitskontinuität, Auffassungsgeschwindigkeit, optisches und akustisches Orientierungsvermögen, gemessen.

Zu den psychologischen Verfahren der Fahreignungsdiagnostik zählen neben den psychometrischen Leistungstests und der Fahrverhaltensprobe auch spezifische Persönlichkeitstests. Durch Letztere sollen relevante Persönlichkeitseigenschaften (wie z.B. unkritische Selbstwahrnehmung oder

Riskobereitschaft) erfasst werden³. Sie zählen in Österreich und der Schweiz zu den Standardmethoden der Fahreignungsdiagnostik.

Zwar ist eine völlig isolierte Messung der einzelnen Funktionen nicht möglich, da natürlich alle Verfahren Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Verarbeitung und Reaktionen erfordern, entsprechende Tests werden aber so konstruiert, dass die als wesentlich erkannten Leistungsanforderungen jeweils spezifisch in den Vordergrund gestellt werden, während Anforderungen an die anderen Funktionen zurücktreten.

In Österreich hingegen werden im Unterschied zu Deutschland z.T. andere Verfahren verwendet. Dies ist teilweise problematisch für interne Vergleiche. Bereits Golz et al. (2004) stellen fest, dass die zu untersuchenden Merkmalsdimensionen mangels einheitlicher Operationalisierung in den verschiedenen Testsystemen unterschiedlich ausgelegt werden und Tests auf unterschiedlichen theoretischen Konzepten und Operationalisierungen beruhen.

³ Grundsätzlich sollten diese Verfahren nur dann in der Fahreignungsdiagnostik angewandt werden, wenn sie in einer vergleichbaren Situation konstruiert und erprobt wurden. Darüber hinaus sollte ein theoretisch begründeter Zusammenhang zwischen den Fragebogendimensionen und dem Fahrverhalten bestehen, wobei die Dimensionalität an zwei unabhängigen, für die Zielgruppe repräsentativen Stichproben mit verschiedenen Methoden überprüft sein sollte.

Beispiele zur Untersuchung einzelner Pharmaka

Die Untersuchung der spezifischen Wirkung einzelner Pharmaka erfordert wiederum teilweise andere Designs zur Untersuchung bzgl. der Beeinflussung der Wirkstoffe auf den Menschen. Insbesondere ist auch die Art der Medikamentengabe von Bedeutung.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen müssen dann Aussagen über das tatsächliche Beeinflussungen getroffen werden können. Dazu müssen im Wesentlichen drei Voraussetzungen erfüllt sein:

- (1) Relevante Funktionsbereiche müssen klar definiert und operationalisiert sein.
- (2) Zur Erfassung dieser Leistungsfunktionen müssen objektive und reliable Instrumente vorliegen.
- (3) Die so erfassten Leistungsdaten sollten mit dem tatsächlichen Verhalten korrelieren, also valide sein.

Auszugsweise soll nun kurz ein mögliches Vorgehen skizziert werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden bereits teilweise publiziert und stellen eine weitere Wissensbereicherung der Wirkung von verschiedenen Substanzklassen auf unterschiedliche, relevante Lebensbereiche des Menschen dar.

Experimentelle Untersuchung zur kraftfahrtspezifischen Leistungsfähigkeit unter Substitutionsbehandlung

Die im Folgenden skizziert dargestellte Studie wurde konzipiert um zu untersuchen, inwieweit der Effekt einer Opiatsubstitution mit Buprenorphin und retardiertes Morphin sich auf die kognitiv-motorische Leistungsfähigkeit auswirkt und ob sich hierbei, bezogen auf die kraftfahrtspezifischen Leistungsfähigkeit, Vorteile eines Substitutionsmodus erkennen lassen.

Untersucht wurden 27 auf Buprenorphin und retardierte Morphine stabil eingestellte opiatabhängige Patienten. Die Überprüfung auf Einnahme zusätzlicher psychotroper Substanzen erfolgte durch eine Urinabgabe am Tag der Testung. Zusätzlich wurde auch bei jedem Teilnehmer der Atemalkoholwert gemessen. Für die Analytik wurde folgende Auswahl an zentral wirksamen Substanzen getroffen: Alkohol, Amphetamine, Benzodiazepine, Cannabis, Cocain, Methadon und Opiate. Alle Teilnehmenden wurden nach Alter, Ausbildung, Beruf, Dauer des illegalen Opiatkonsums, Substitutionsdauer, Substitutionsmenge, Erfahrung mit anderen Substitutionsmitteln und somatischen Begleiterkrankungen hin untersucht (Giacomuzzi et al., 2005a; 2005b).

Die eingesetzten Verfahren sollten für das Fahrverhalten relevante Merkmale messen. Verwendet wurden hierbei das Wiener Reaktionsgerät (RG), welches Reaktionszeiten auf einfache und komplexe optische bzw. akustische Signale und zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen detektiert. Grundsätzlich geht es dabei um die Frage, wie schnell eine Person auf einen Reiz reagieren kann, also um Zeiten im Millisekundenbereich .

Weiters wurde das Wiener Determinationstest (DT) verwendet. Dies ist ein komplexer Mehrfach-Reiz-Reaktionstest und stellt eine Methode zur Messung der reaktiven Belastbarkeit, Prüfung der Fähigkeit zu anhaltender Mehrfach-Wahl-Reaktion auf schnell wechselnde Reize sowie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen zur Leistungs- und Eignungsdiagnostik.

Durch die fortlaufende Darbietung unterschiedlicher und schnell wechselnder Reize kommt es zu einer großen Belastung für die Versuchsperson.

Der Linienverfolgungstest (LVT), auch Linienlabyrinth-Test (LL) genannt, ist ein visueller Wahrnehmungstest zur Erfassung der konzentrierten, gezielten Wahrnehmung. Der speziell entwickelte Tachistoskop-Test (TT) ist ein computergesteuertes Verfahren, welches die optische Wahrnehmungsleistung und die Auffassungsgeschwindigkeit durch Kurzzeitdarbietung von Bildern, auf denen Verkehrssituationen zu sehen sind, misst. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass weder Verkehrserfahrung noch Regelwissen vorhanden sein müssen.

Mit Hilfe des Leistungstests Cognitrone (COG) wurde die Konzentration und die Aufmerksamkeit erfasst. Es besteht die Möglichkeit, Reize unterschiedlicher Struktur und Komplexität optisch darzubieten und die Reaktionen automatisch zu registrieren. Der Cognitrone ist ein Testverfahren, das es ermöglicht, die Aufmerksamkeitsleistung bei monotonen Situationen zu untersuchen. Das verwendete Zweihand-Koordination (2HAND) diente zur Erfassung technisch-motorischer Fähigkeiten, insbesondere der Auge-Hand- und Hand-Hand-Koordination. Im Mittelpunkt der Testanforderung stehen die sensomotorische Koordination zwischen Auge und Hand und die zwischen linker und rechter Hand.

Die Koordinationsanforderung beider Hände besteht somit darin, linke und rechte Soll-Ist-Abweichungen über das visuelle System anteilig richtig zu erfassen. Ein zusätzlich entscheidender

Faktor ist die Fähigkeit der Vorwegnahme des Bewegungsablaufes. Um den Zusammenhang zwischen Testleistungen, Alter sowie gefahrene Gesamtkilometer und Substitutionsdosis zu untersuchen, wurde eine entsprechende Korrelationsanalyse durchgeführt. Die durchgeführten Untersuchungen zeigten teilweise erhebliche Unterschiede im Fahrverhalten mit leichten Vorteilen für Buprenorphin.

Bei etwa einer Untersuchung der Wirkung von Johanniskraut erfolgte in einer Studie eine Standardbehandlung mit 570mg des Hypericumextrakts Helarium Hypericum (Bionorica, Nürnberg) in zwei Einzeldosen zu je 285 mg. Die entsprechenden Messungen erfolgten hierbei an den Tagen 0, 7d und 14d. Hierbei wurden vorwiegend junge Patienten für die Studie ausgewählt (19 bis 30 Jahre, Durchschnittsalter 25.8 Jahre), um das Risiko für autonome Funktionsdefizite zu minimieren, die häufig im höheren Lebensalter auftreten (Mück-Weymann et al 1999; Mück-Weymann 2000).

Vor den psychophysiologischen Tests waren die Patienten angehalten, während einer Adaptationsphase von 15 Minuten eine Reihe von Fragebögen zur Befindlichkeit auszufüllen. Die Patienten wurden u.a. dabei aufgefordert sich an einen bereitgestellten Laptop zu setzen, um auch Tests zu Aufmerksamkeit- und Vigilanzprüfung durchzuführen.

Ermittelt wurden dabei, zusätzlich zur Herzratenvariabilität mittels 3-Kanal-EKG-Ableitung, die Reaktionsfähigkeit auf unterschiedliche optische und akustische Reizdarbietungen. Dieses wurde unter Zuhilfenahme der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (kurz TAP) bewerkstelligt und auf einem bereitgestellten Laptop dargestellt. Schließlich wurden an allen drei Messtagen mittels der psychologischen Fragebögen STAI (State-Trait-Angstinventar; KÖPS (Fragebogen für

körperliche, psychische und soziale Symptome) und der Beschwerdeliste von Zerssen die psychosozialen Parameter der jeweils untersuchten Patienten ermittelt. Speziell im Rahmen eines Go/ No-go-Test sollte die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht-adäquaten Reaktion überprüft werden. Der Untersuchungsansatz zielte darauf, die Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit zu prüfen, das heißt die Fähigkeit zur Zurückweisung irrelevanter, eventuell automatisch verarbeiteter Reiz Aspekte. Eine Beeinträchtigung dieser Fähigkeit führt zu einem „focused attention deficit“.

Das verwendete Testverfahren KOEPS (Fragebogen für **k**örperliche, **p**sychische und **s**oziale Symptome) eignet sich in besonderer Weise zur Diagnostik in der psychosomatischen Medizin, da es als Selbstratinginstrument typische Krankheits-Symptome auf körperlicher, psychischer und sozial-interaktioneller Ebene erfasst und einfach und allgemeinverständlich zu handhaben ist. Die Auswertung erfasst die einzelnen Skalen zur körperlichen, psychischen und sozial-kommunikativen Beeinträchtigung, sowie eine Gesamtskala. Die Skalen weisen überaus gute Reliabilitäten im Sinne der internen Konsistenz und der Stabilität auf. Eine vorläufige Normierung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht stammt aus umfangreichen Untersuchungen an ca. 500 gesunden „Normalpersonen“.

In einer weiteren Studie erhielten 20 Patienten mit primärer Insomnie Baldrian-Extrakt-Dragees (Sedonium®) in einer durchschnittlichen abendlichen Dosierung von 600 mg/die über mindestens 14 Tage (Mück-Weymann et al., 2002).

Vor und 14 Tage nach Behandlungsbeginn sollten verschiedene Skalen zu Schlafqualität und bio-psycho-sozialer Befindlichkeit sowie eine autonome (Herzratenvariabilität) und kognitive (Gedächtnis, Reaktionszeit) Funktionsdiagnostik untersucht werden.

Ausschlusskriterien für diese Untersuchung stellten das diagnostizierte Vorliegen von Erkrankungen dar, die sich direkt auf das vegetative Nervensystem auswirken konnten wie zum Beispiel neurologische Erkrankungen und auch Gefäßerkrankungen.

Zur objektivierbaren Betrachtung der Schlafqualität wurden verschiedene normierte klinische Fragebögen und Messskalen verwendet werden. Die Untersuchung und Beurteilung einer Veränderung der Schlafqualität unter Therapie mit Baldrianextrakt wurde u.a. etwa mittels der „Stanford Sleepiness Scale (SSS)“ untersucht. Um Aussagen über den Wachheitszustand am Morgen und die Tagesmüdigkeit zu treffen, wurde eine visuelle Analogskala „VIS-M“ verwendet.

Die Stanford Sleepiness Scale (SSS) ist ein Selbstratinginstrument, das den Grad der Schläfrigkeit (bzw. Wachheit) mittels sieben verschiedener Items beschreibt. Mit diesem Instrument lässt sich sehr einfach und effizient ein Trend während dem Zeitraum der Studie messen.

Als Instrument zur Erfassung der morgendlichen Wachheit in dieser Studie wurde die „Visuelle Analogskala zur Erfassung von Schlafqualität (VIS-M)“ (CIPS – Colegium Internationale Psychiatriae Sclarum) verwendet. Durch 10 Fragen werden die Zeitspannen zwischen dem Zubettgehen, dem Löschen des Lichts, dem Einschlafen, Aufwachen und endgültigen Aufstehen dokumentiert. Des Weiteren werden auftretende Schlafunterbrechungen abgefragt. Kernstück des Fragebogens, der nach dem Frühstück ausgefüllt werden musste, sind zwei Fragen, die jeweils auf einer nicht unterteilten Analogskala zu beantworten sind. Durch markieren mit einem senkrechten Strich auf einer Linie zwischen zwei gegensätzlichen Aussagen erfolgt eine sehr individuelle und

dynamische Beantwortung. Somit ist auch mit diesem Instrument eine Verlaufsbeurteilung innerhalb klinischer Untersuchungen objektivierbar.

Die neurokardialen Messungen wurden in Ruhe und während Taktatmung (6 Atemzüge pro Minute) mittels EKG-genauen Messungen der Herzratenvariabilität (HRV) durchgeführt. Hierfür setzten wir das System Advantage® (Polar Instruments, Finnland) ein.

Die HRV spiegelt autonome Regelprozesse am Herzen und an peripheren Gefäßen (z.B. Änderung des Vagotonus am Herzen, sympathisch vermittelte Tonusänderungen akraler Gefäße), Änderungen der Kontraktilität des Herzens (z.B. sympathisch vermittelte Zunahme bei „körperlicher Belastung“) oder von Hormonspiegeln (z.B. erhöhte Noradrenalin- oder Cortisolspiegel bei „Stress“) ebenso wider wie morphologische Schädigungen autonomer Nervenfasern (z.B. bei diabetischer Neuropathie). Somit kann man die Herzratenvariabilität als einen unspezifischen Globalindikator für psycho-neuro-kardiale Prozesse bzw. „bio-psycho-sozialer Fitness“ verstehen (Mück-Weymann, 2002).

Diskussion

Die Entwicklungszeit neuer Pharmaka kann beträchtlich verkürzt werden, wenn für den Menschen schädliche Nebenwirkungen schon frühzeitig im Entwicklungsprozess erkannt werden. Akute Toxizität kann im Rahmen der präklinischen Prüfung von neuen Medikamenten relativ sicher und schnell identifiziert werden. Die Vorhersage von Nebenwirkungen auf kognitive Leistungen, Schlaf und Reaktionszeiten hingegen ist schwieriger und basiert bis heute auf keinen standardisierten Vorgängen.

In dem vorgestellten Projektdesign wurde gezeigt, dass Wirkungen und Nebenwirkungen bestimmter Pharmaka standardisiert in wesentlichen Bereichen im Vorfeld zu untersuchen sind. Dabei sollen die physiologischen Verhältnisse und realen Gegebenheiten bestmöglich simuliert werden. In der Folge soll eine Screening-Plattform entwickelt werden, die eindeutige Voraussagen über die Wirkungen und Nebenwirkungen hinsichtlich kognitive Leistungen, Reaktionszeiten, Schlaf und Herzraten ermöglicht.

Bei fast allen Arzneistoffen muss mit Nebenwirkungen, das heißt, mit Wirkungen neben (=außer) der Hauptwirkung gerechnet werden (Lopez et al. 2006). Dies geht so weit, dass man sogar davon ausgehen kann *"wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat."* Ebenso haben insbesondere auch, wie allgemein bekannt, so genannte pflanzliche Präparate und Homöopathika Nebenwirkungen.

Speziell auch Psychopharmaka gehören heute mitunter zu den am meisten verordneten Medikamenten und werden nahezu von jedem Arzt routinemäßig eingesetzt (Benitez et al. 2008).

Wohl keine andere Arzneimittelgruppe ist wie die Psychopharmaka Gegenstand einer so kontroversen und emotionalen öffentlichen Debatte. Ebenso wichtig ist hierzu eine genaue Kenntnis der Nebenwirkungen.

In den Industrienationen expandiert derzeit ein Markt, der uns alle zu Kunden machen wird, egal, ob wir das wollen oder nicht. Fast alle Arzneimittel haben unerwünschte Nebenwirkung. Da Nebenwirkungen Wohlbefinden und kognitive sowie Leistungsfunktionen beeinträchtigen können, muss der pharmazeutische Unternehmer zumindest in Grundzügen im Vorfeld testen und darf nicht darauf hoffen, dass mögliche Nebenwirkungen vom Anwender gemeldet werden und anschließend nur im Beipackzettel aufzuführen sind. Durch die Expansion des Marktes wachsen auch die Schadensansprüche der Konsumenten der Präparate. Der behandelnde Arzt wird aufgrund seiner Kenntnisse zwar das geeignete Mittel für Ihren Fall ausgewählt haben, das Auftreten von (unbekannten) Hauptnebenwirkungen aber nicht verhindern bzw. bei Nichtwissen ebenso nicht einschätzen können.

Literatur

Benítez CI, Smith K, Vasile RG, Rende R, Edelen MO, Keller MB. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jan;16(1):5-13

Christiansen S, Perez-Bouza A, Schälte G, Hilgers RD, Autschbach R. Selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jan;27(1):86-92

Giacomuzzi SM, Ertl M, Vigl A, Riemer Y, Günther V, Kopp M, Pilsz W, Haaser W. Driving capacity of patients treated with methadone and slow-release oral morphine. *Addiction*. 2005a Jul;100(7):1027.

SM Giacomuzzi, W Haaser, L Pilsz, Y Riemer (2005b). Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Science International*, 152(2-3); 323-324.

SM Giacomuzzi, M Pavlic, M Ertl, S Ebmer, Y Riemer, H Hinterhuber (2005c). Buprenorphine maintenance treatment: Effects of dose on the patients psychical and physical condition. *Pharmacopsychiatry*, 38; 243.

Golz, D., Huchler, S., Jörg, A. & Küst, J. (2004). Beurteilung der Fahreignung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 15 (3), 157-167.

Kaussner, Y. (2007). Fahrtauglichkeit bei M. Parkinson. Dissertation, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg. <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2007/2250/>

El-Qutob López D, Morales Rubio C, Cervera Aznar R, Pelaez Hernández A. Allergic reaction after ingestion of orange blossom pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(2):140-1.

Mück-Weymann M, Kaltwasser A, Lukesch J. Johanniskraut und vegetatives Nervensystem: Effekte einer beliebten Heilpflanze. Lage: Jakobs, 1999.

Mück-Weymann M. Autonome Funktionskreise in Psychosomatik und Psychiatrie. [Autonomic Functional loops in Psychosomatic Medicine and Psychiatry]. Lage; Verlag Hans Jacobs, 2000.

Mück-Weymann M, Vergin M, Weymann U, Pöhlmann K, Joraschky P, Löw T: Beeinträchtigt das standardisierte Baldrianpräparat LI 156 autonome und kognitive Funktionen. *PPMP Psychother Psychosom Med Psychol* (2002) 2, 107.

Radford, K. A., Lincoln, N. B. & Lennox, G. (2004). The effects of cognitive abilities on driving in people with Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, 26 (2), 65-70.

Siepmann-M; Krause-S; Joraschky-P; Mück-Weymann-M; Kirch W: The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: a comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. Br J Clin Pharmacol. 2002 Sep;54(3):277-82

Tschupp C. Johanniskraut. Hypericum perforatum L. Veroff Schweiz Ges Gesch Pharm. 2004 Jan; 26:1-547