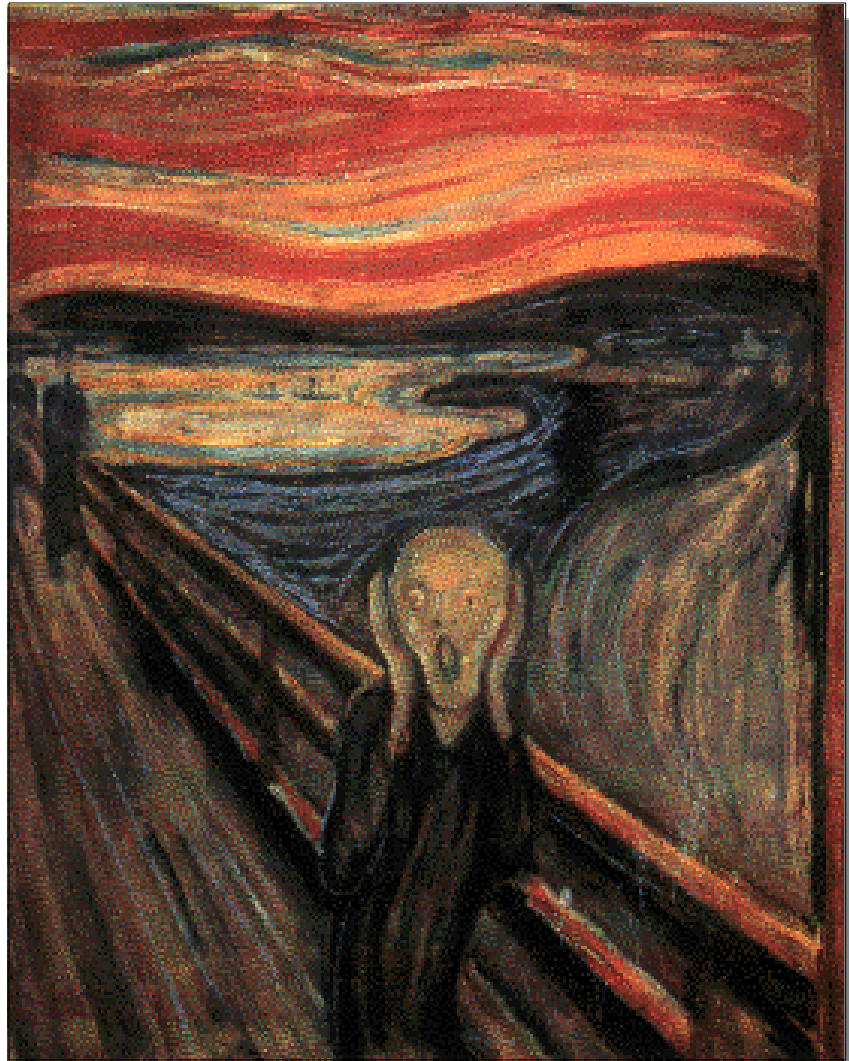


# Tranquillantien



**Edvard Munch** (1863–1944)  
*„Der Schrei“* (1893)

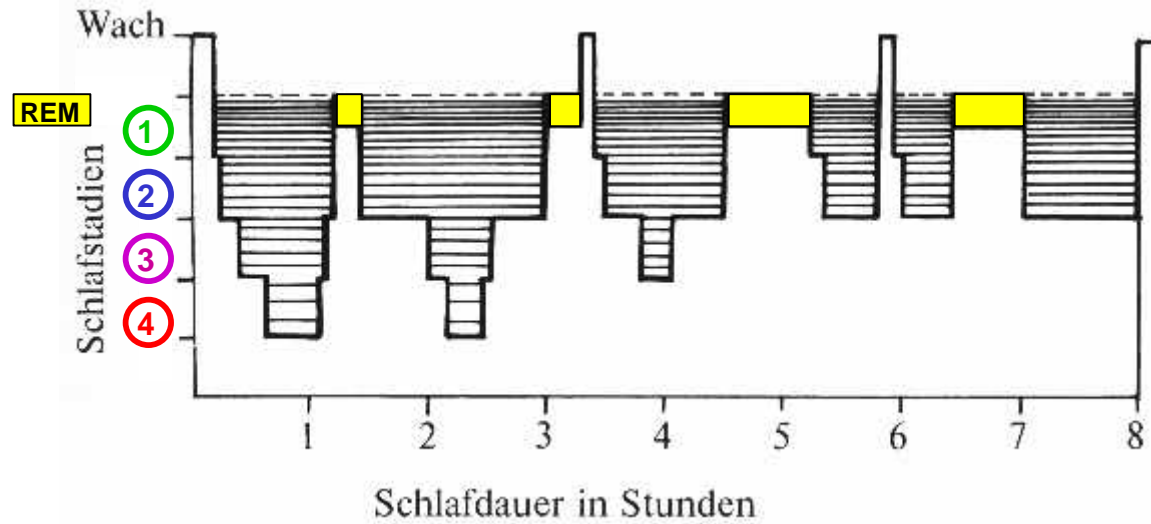
*Nasjonalgalleriet, Oslo*

*T. Griesbacher*  
2000

# Benzodiazepine als Hypnotika

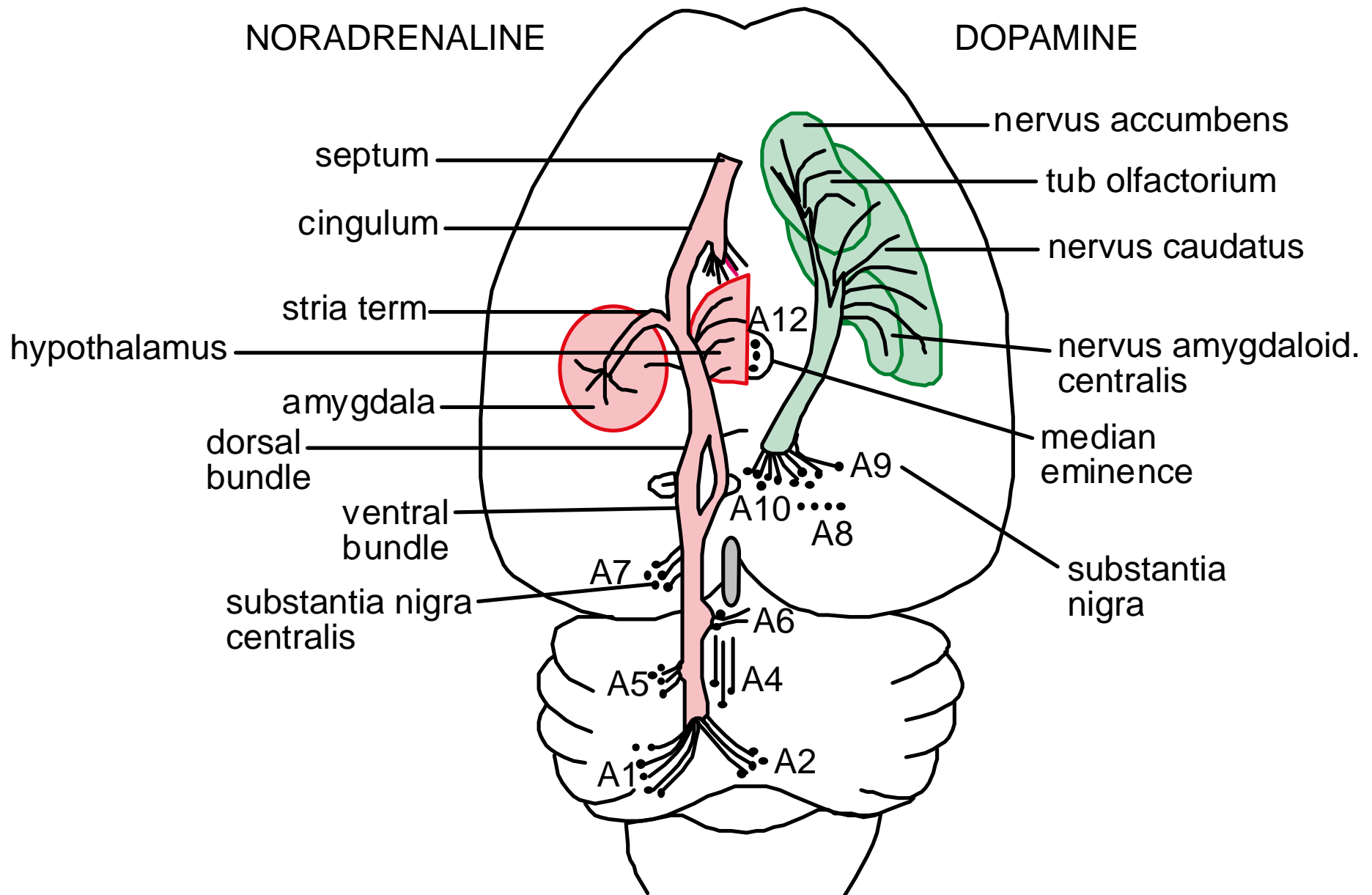
v.a. kurzwirksame Benzodiazepine  
z.B. Triazolam, Brotizolam

od. mittellang wirksame BZDs  
ohne aktive Metaboliten  
z.B. Oxazepam, Temazepam

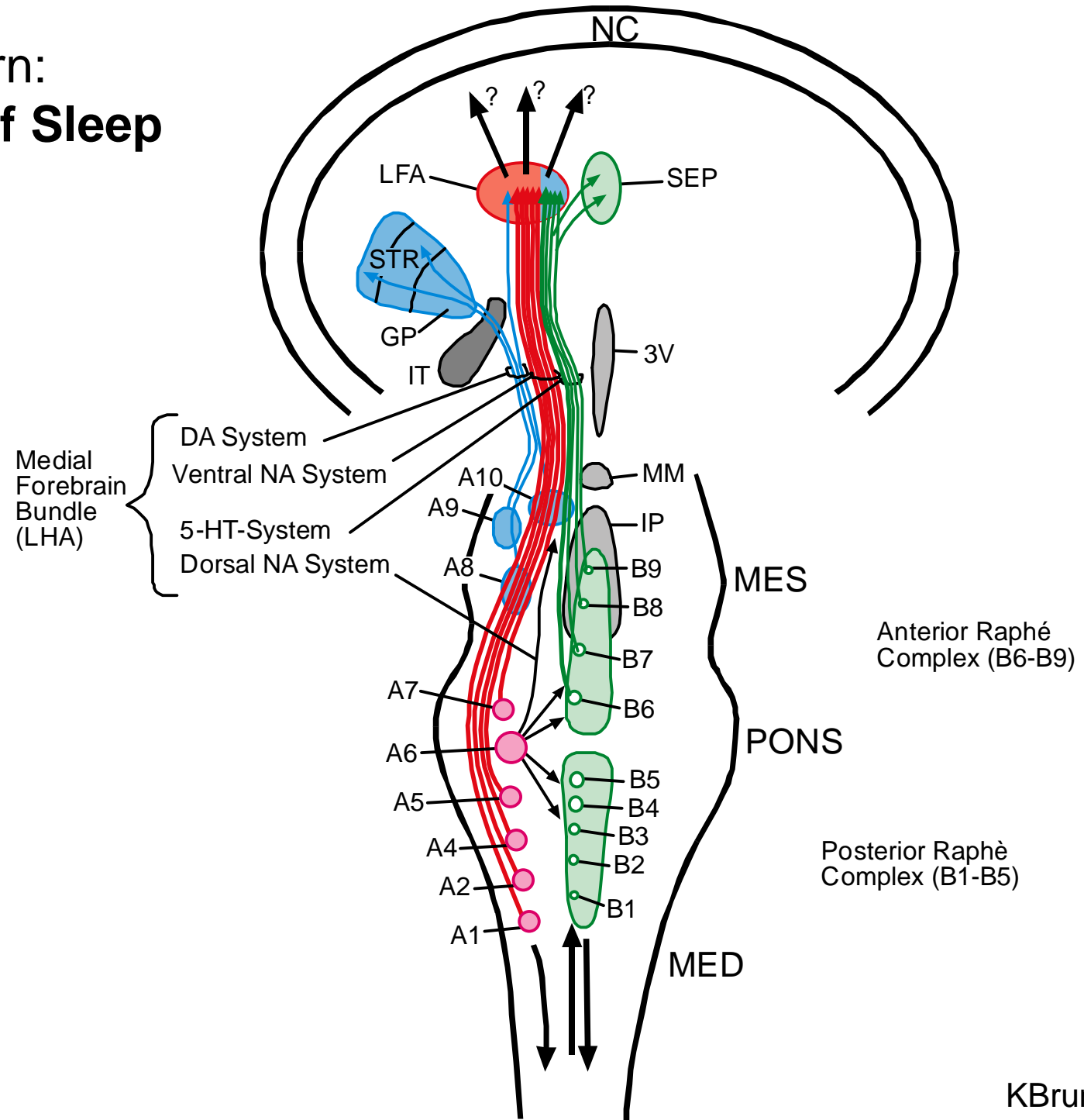


	Benzodiazepine	Chloralhydrat	Barbiturate
②	↑	↑	↑
③	↑	↑	
④		↑	↓↓
REM	↓	(↑)	↓↓
REM-Latenz			↑
REM-Rebound	(+)		++
Toleranz	(+)	(+)	+++

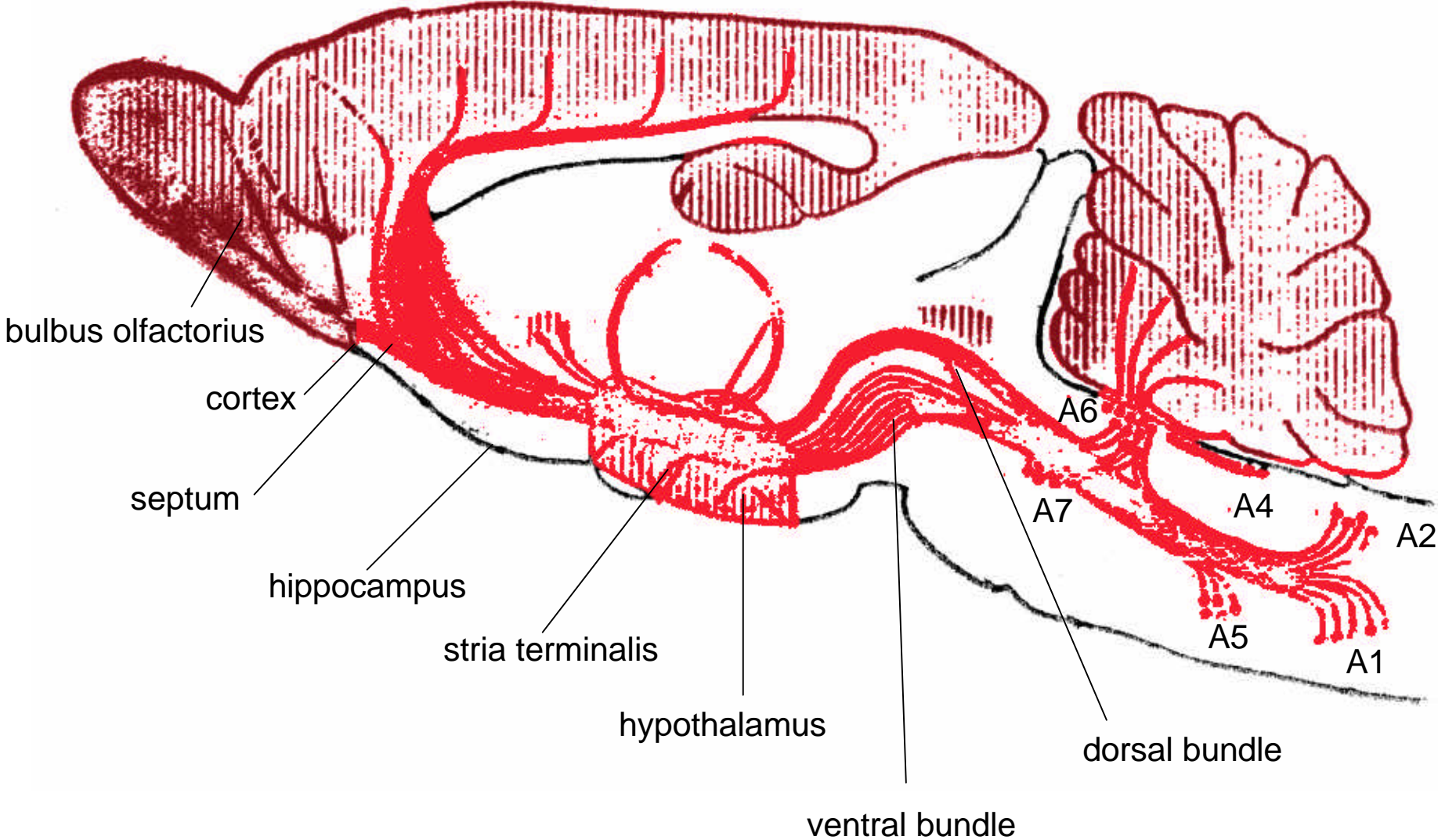
# Horizontal projection of the ascending NA and Da pathways



# Morgane & Stern: Relationship of Sleep



# NORADRENALIN



# **25 Jahre Benzodiazepine**

Dr. Leo Sternbach



## Synonyme und Wirkstoffe

### Synonyme:

Anxiolytika  
Ataraktika  
minor tranquillizer  
Sedativa  
(Hypnotika)

### Wirkstoffe:

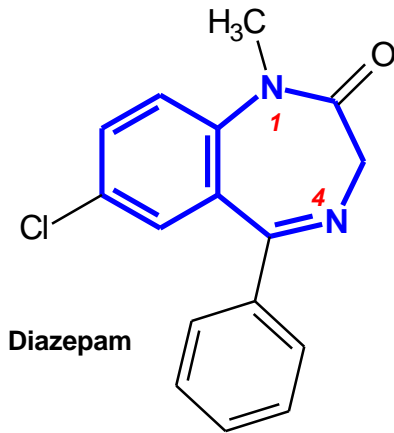
Benzodiazepine  
Meprobamat  
Hydroxyzin  
Kavain  
Buspiron  
(Barbiturate)

### Wirkungen:

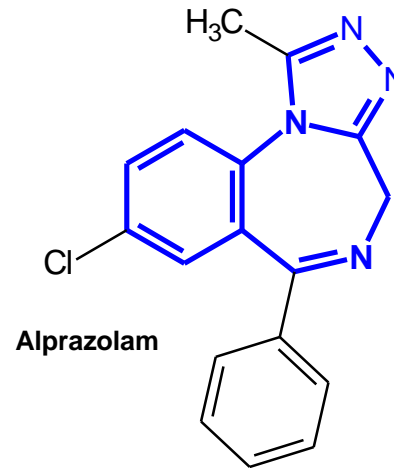
anxiolytisch  
zentral muskelrelaxierend  
sedierend  
antikonvulsiv  
*nicht antipsychotisch*

# Benzodiazepine: Chemie

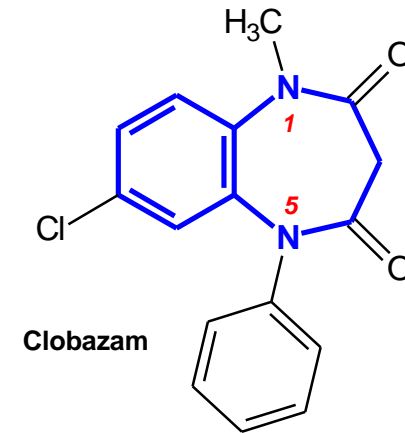
## 1,4-Benzodiazepine



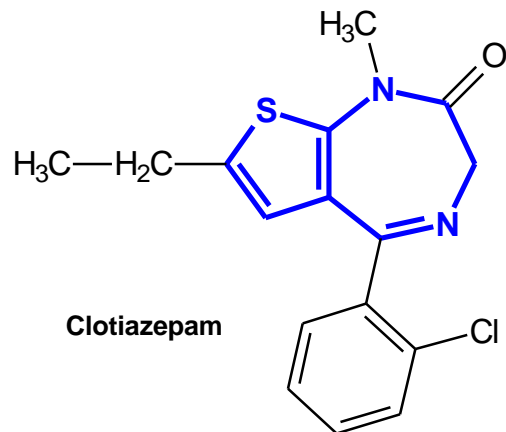
## tetrazyklische 1,4-Benzodiazepine



## 1,5-Benzodiazepin



## 1,4-Thienodiazepine



## tetrazyklische 1,4-Thienodiazepine

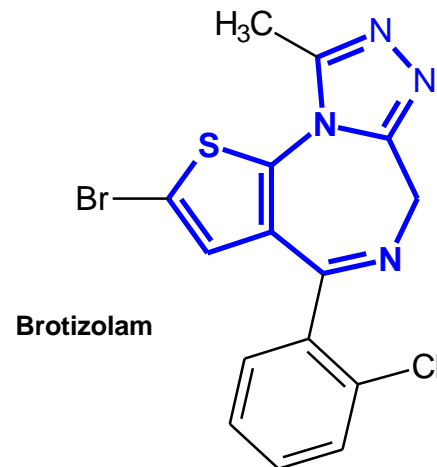
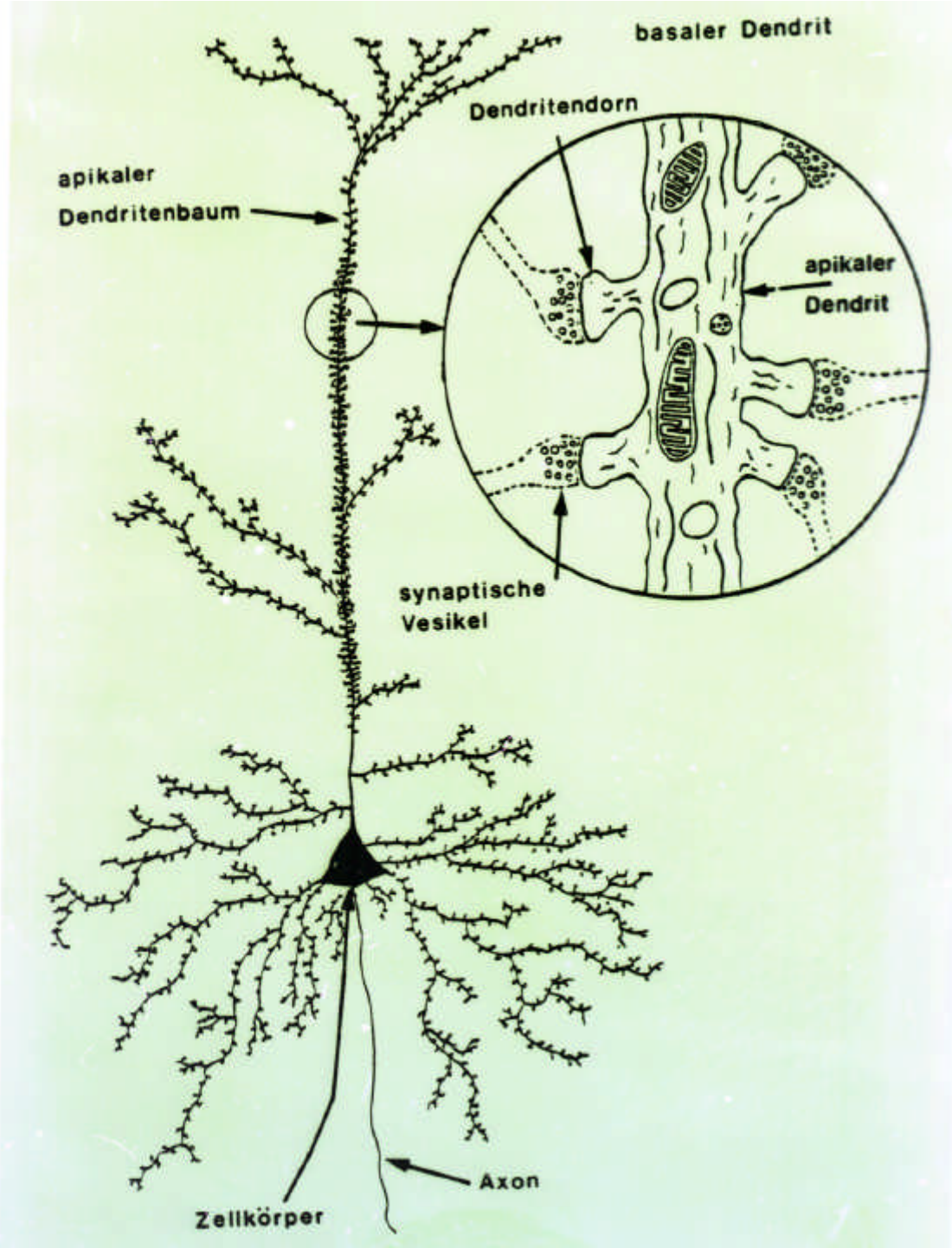
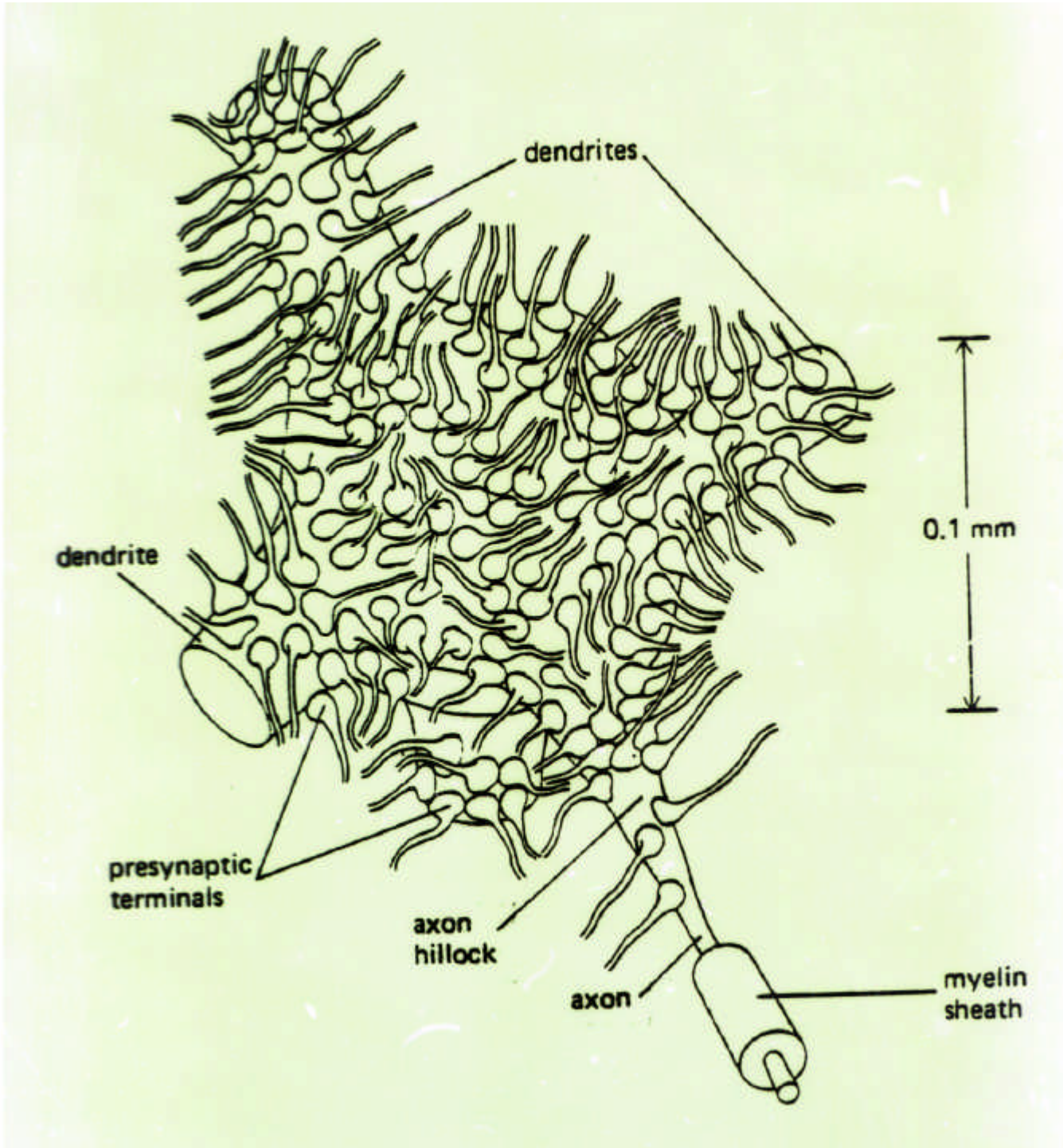




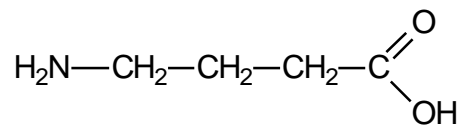
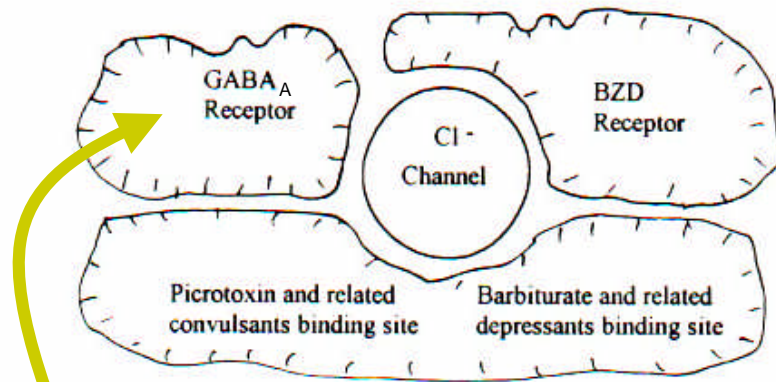
Figure 11. Topography of specific benzodiazepine binding sites in the rat brain (frontal section). Slide-mounted cryostat sections were incubated with the tritiated benzodiazepine receptor blocker, Ro 15-1788, for 40 min at 4°C, washed, rapidly dried and then exposed to LKB ultrofilm® for ten to fourteen days at 4°C. White areas indicate the presence of the bound radioligand; ctx: cerebral cortex, hi: hippocampus, dg: dentate gyrus, gp: globus pallidus, a: lateral amygdala. (Courtesy of Dr. J.G. Richards.)





# Benzodiazepine: Wirkort

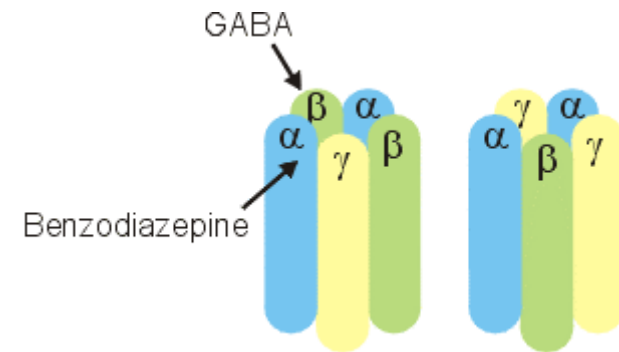
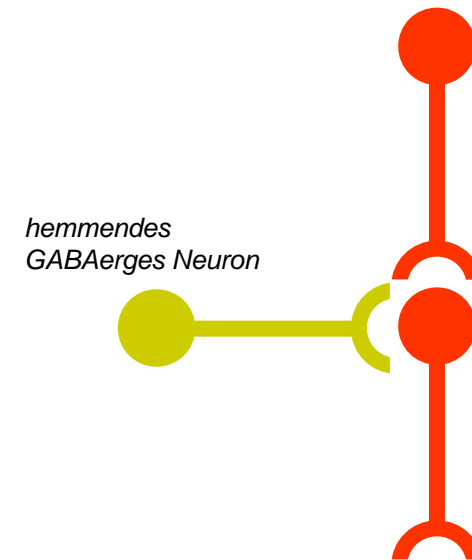
## GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex



**GABA** =  $\gamma$ -Aminobutyric acid  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure

Öffnung des Chloridkanals

Cl<sup>-</sup> - Einstrom, Hyperpolarisation

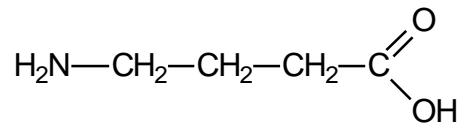
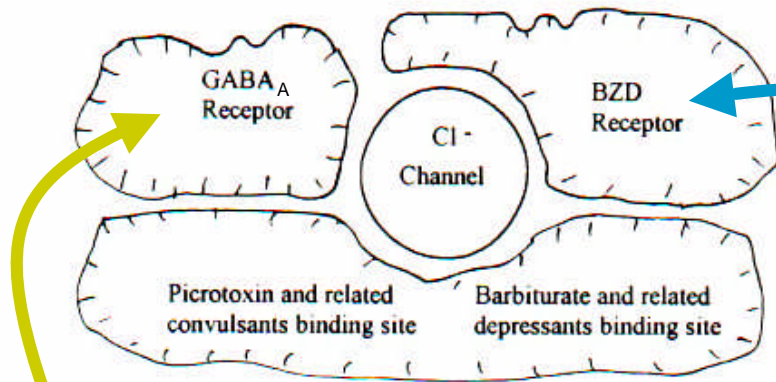


Aufbau aus 5 Unterheiten  
(Typen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ )

Griesbacher, 2000

# Benzodiazepine: Wirkort

## GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex



**GABA** =  $\gamma$ -Aminobutyric acid  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure

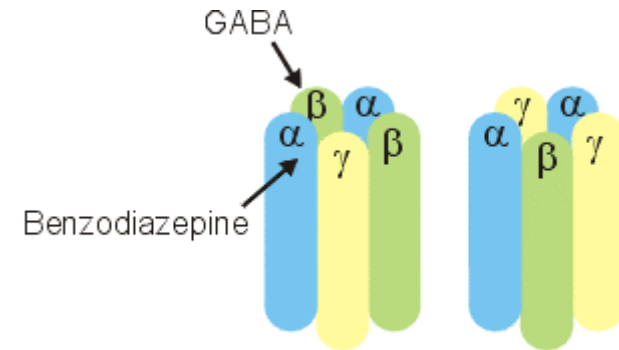
Öffnung des Chloridkanals

Cl<sup>-</sup> - Einstrom, Hyperpolarisation

Benzodiazepine

Öffnungswahrscheinlichkeit  $\uparrow$

hemmendes  
GABAerges Neuron

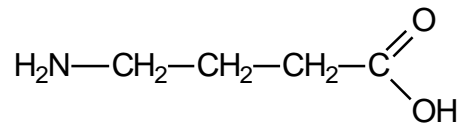
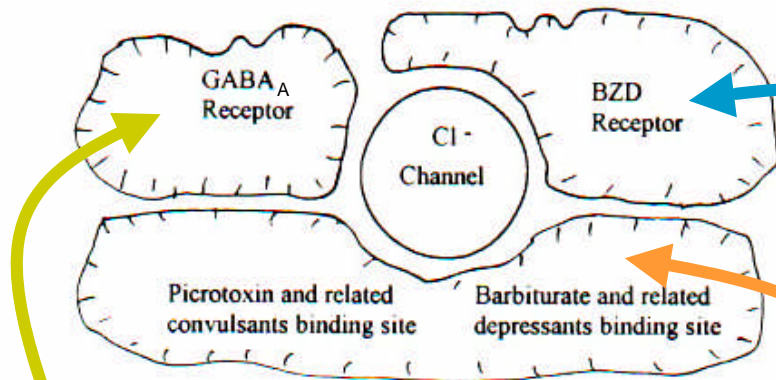


Aufbau aus 5 Unterheiten  
(Typen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ )

Griesbacher, 2000

# Benzodiazepine: Wirkort

## GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex



**GABA** =  $\gamma$ -Aminobutyric acid  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure

Öffnung des Chloridkanals

Cl<sup>-</sup> - Einstrom, Hyperpolarisation

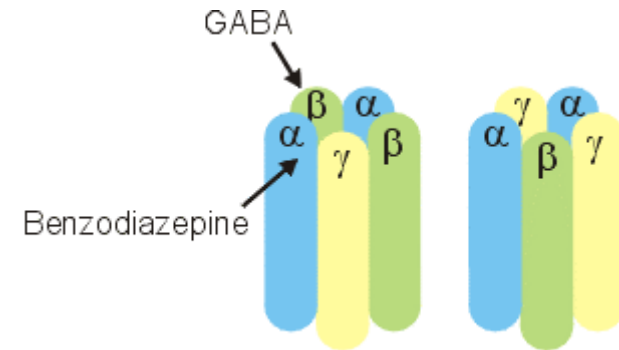
**Benzodiazepine**

Öffnungswahrscheinlichkeit  $\uparrow$

**Barbiturate**

Öffnungsdauer  $\uparrow$

hemmendes  
GABAerges Neuron



Aufbau aus 5 Unterheiten  
(Typen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ )

Griesbacher, 2000

## Benzodiazepine: Einteilung

- selbst unwirksame Substanzen mit metabolischer Aktivierung

z.B. Chlordiazepoxid

- wirksame Substanzen mit wirksamen Metaboliten

z.B. Diazepam

- wirksame Substanzen mit rascher Inaktivierung

z.B. Midazolam

## Benzodiazepine: Einteilung

- selbst unwirksame Substanzen mit metabolischer Aktivierung

z.B. Chlordiazepoxid

- wirksame Substanzen mit wirksamen Metaboliten

z.B. Diazepam

- wirksame Substanzen mit rascher Inaktivierung

z.B. Midazolam

langsamer Wirkungseintritt,  
nicht für akuten Einsatz (Anxiolyse, Schlafinduktion),  
geeignet für Dauertherapie

## Benzodiazepine: Einteilung

- selbst unwirksame Substanzen mit metabolischer Aktivierung

z.B. Chlordiazepoxid

- wirksame Substanzen mit wirksamen Metaboliten

z.B. Diazepam

- wirksame Substanzen mit rascher Inaktivierung

z.B. Midazolam

langsamer Wirkungseintritt,  
nicht für akuten Einsatz (Anxiolyse, Schlafinduktion),  
geeignet für Dauertherapie

schneller Wirkungseintritt, längere Wirkung,  
Kumulationsgefahr

## Benzodiazepine: Einteilung

- selbst unwirksame Substanzen mit metabolischer Aktivierung

z.B. Chlordiazepoxid

- wirksame Substanzen mit wirksamen Metaboliten

z.B. Diazepam

- wirksame Substanzen mit rascher Inaktivierung

z.B. Midazolam

langsamer Wirkungseintritt,  
nicht für akuten Einsatz (Anxiolyse, Schlafinduktion),  
geeignet für Dauertherapie

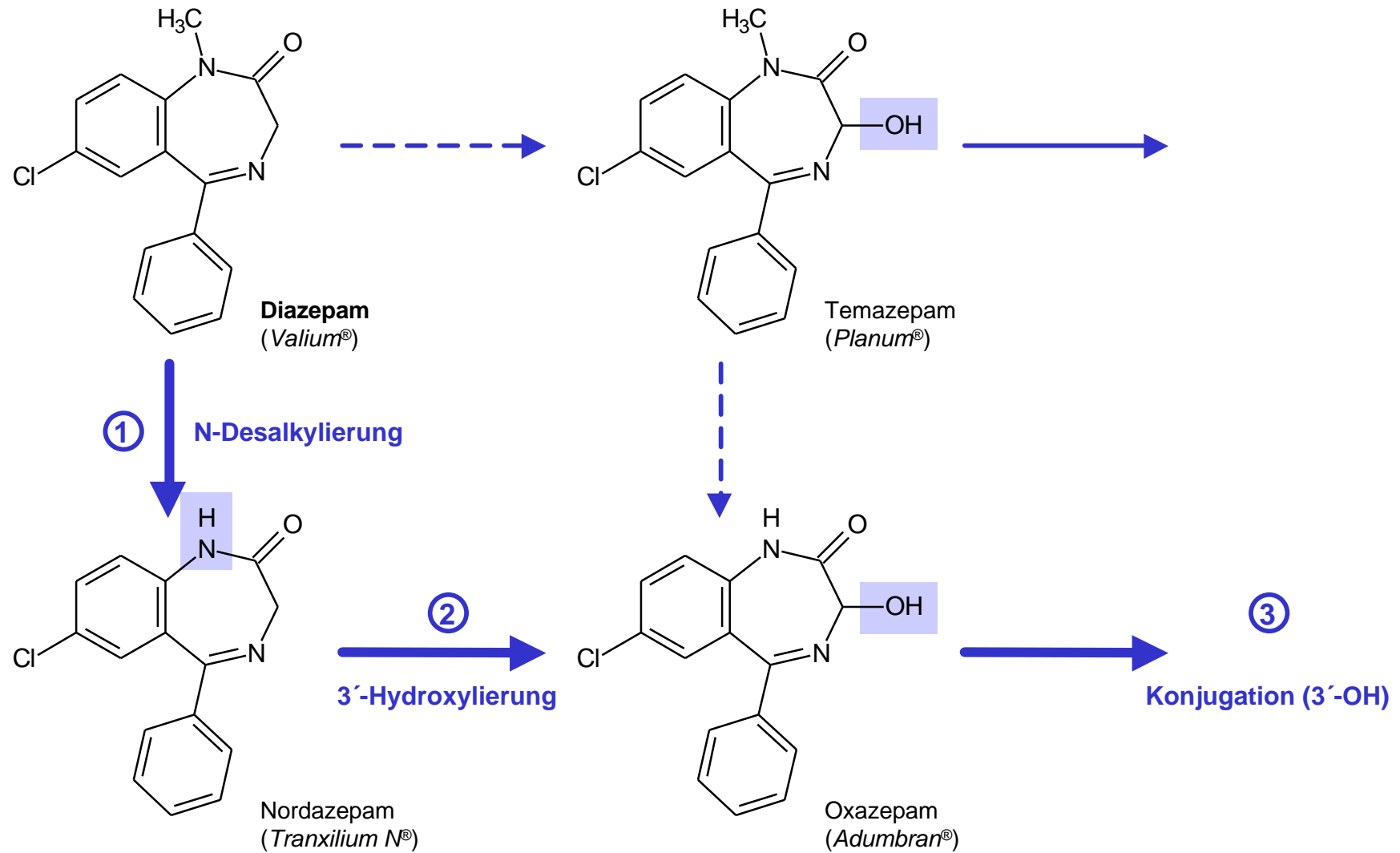
schneller Wirkungseintritt, längere Wirkung,  
Kumulationsgefahr

schneller Wirkungseintritt, kürzere Wirkung,  
geringere Kumulationsgefahr,  
vor allem für akute Effekte,  
Entzugssymptomatik

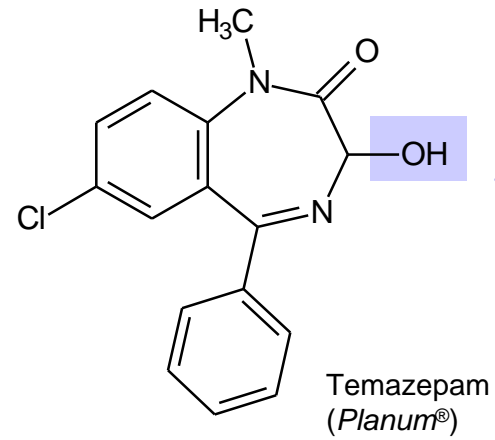
## Benzodiazepine: Halbwertszeiten

		$T_{1/2}$	Substanz	Metabolit
Midazolam	<i>Dormicum</i> <sup>®</sup>		1,5–2,5 h	–
Triazolam	<i>Halcion</i> <sup>®</sup>		2–5 h	–
Brotizolam	<i>Lendormin</i> <sup>®</sup>		4–7 h	–
Oxazepam	<i>Adumbran</i> <sup>®</sup>		6–12 h	–
Temazepam	<i>Planum</i> <sup>®</sup>		6–24 h	
Clonazepam	<i>Rivotril</i> <sup>®</sup>		25–40 h	–
Nitrazepam	<i>Mogadan</i> <sup>®</sup>		20–48 h	–
Flunitrazepam	<i>Rohypnol</i> <sup>®</sup>		10–20 h	20–30 h
Clobazam	<i>Frisium</i> <sup>®</sup>		10–30 h	30–90 h
Diazepam	<i>Valium</i> <sup>®</sup>		20–40 h	30–90 h
Flurazepam	<i>Dalmadorm</i> <sup>®</sup>		1,5 h	40–250 h

# Eliminierungstypen: Diazepamtyp

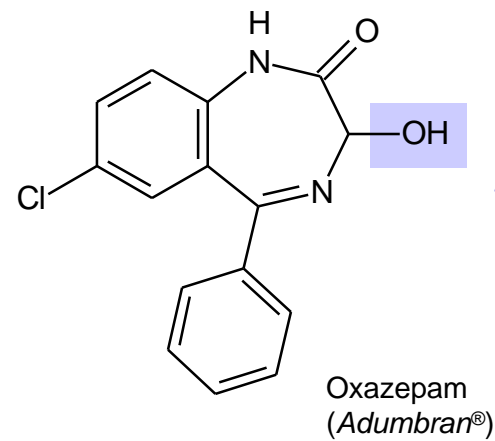


## Eliminierungstypen: Oxazepamtyp

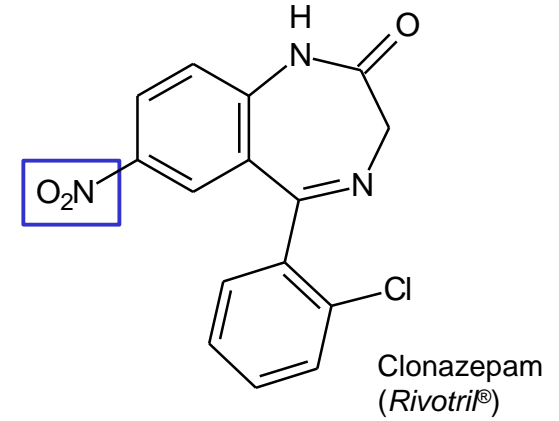
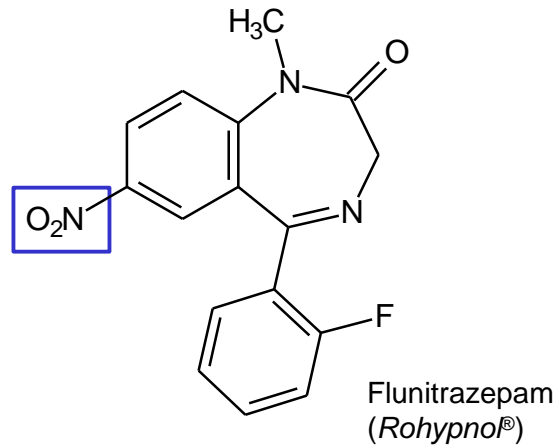
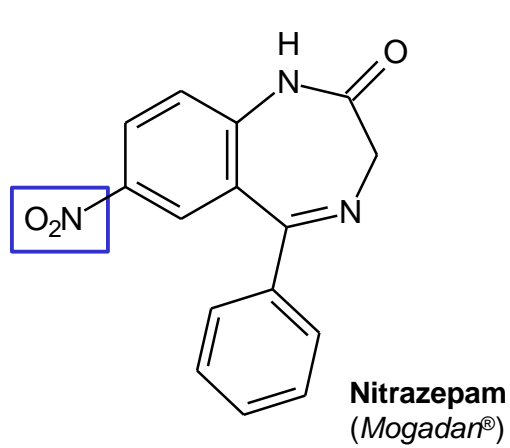


①

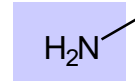
Konjugation (3'-OH)



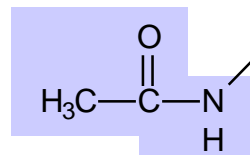
# Eliminierungstypen: Nitrazepamtyp



① **Reduktion**

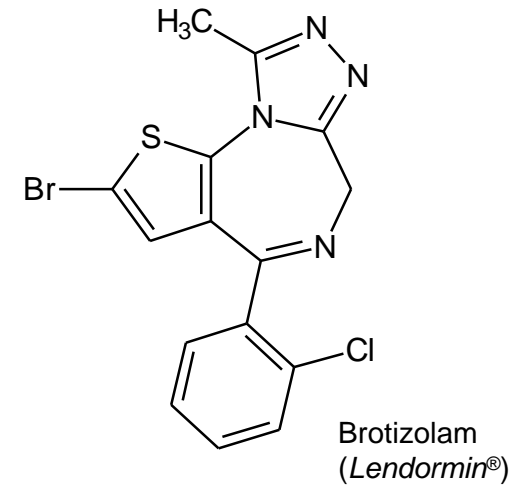
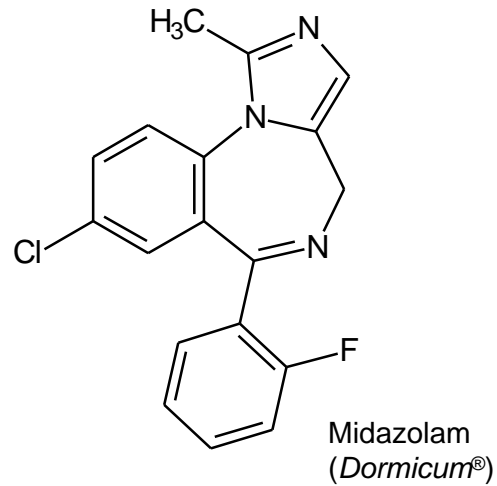
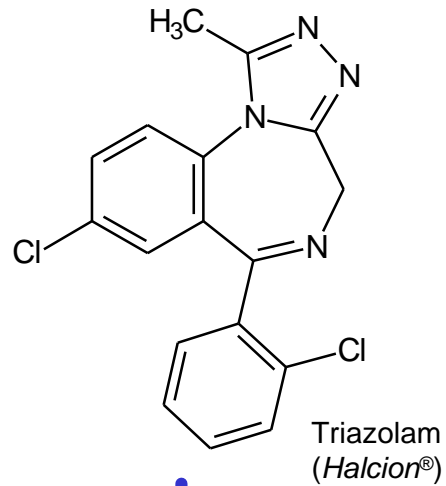


② **Acetylierung**

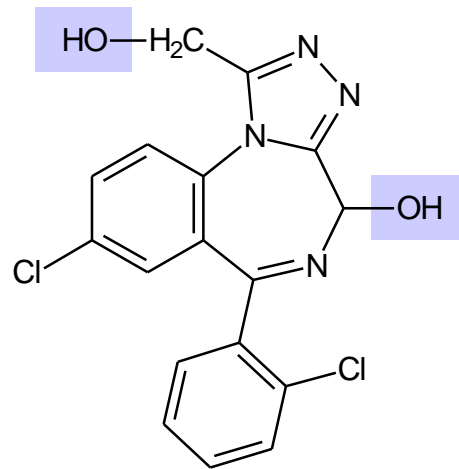


parallel Metabolisierung  
vom Diazepamtyp  
bei Flunitrazepam

## Eliminierungstypen: tetrazyklische BZD



① Hydroxylierung



② Konjugierung

## Benzodiazepine: Halbwertszeiten

		$T_{1/2}$	Substanz	Metabolit
Midazolam	<i>Dormicum</i> <sup>®</sup>	1,5–2,5 h		–
Triazolam	<i>Halcion</i> <sup>®</sup>	2–5 h		–
Brotizolam	<i>Lendormin</i> <sup>®</sup>	4–7 h		–
Oxazepam	<i>Adumbran</i> <sup>®</sup>	6–12 h		–
Temazepam	<i>Planum</i> <sup>®</sup>	6–24 h		–
Clonazepam	<i>Rivotril</i> <sup>®</sup>	25–40 h		–
Nitrazepam	<i>Mogadan</i> <sup>®</sup>	20–48 h		–
Flunitrazepam	<i>Rohypnol</i> <sup>®</sup>	10–20 h		20–30 h
Clobazam	<i>Frisium</i> <sup>®</sup>	10–30 h		30–90 h
Diazepam	<i>Valium</i> <sup>®</sup>	20–40 h		30–90 h
Flurazepam	<i>Dalmadorm</i> <sup>®</sup>	1,5 h		40–250 h

Wirkdauer:

(?)

kurz

$T_{1/2}$  2–6 h

mittel

$T_{1/2}$  6–24 h

lang

$T_{1/2}$  >20 h

## Benzodiazepine: therapeutische Verwendung

- *nichtpsychotische* Angst-, Spannungs- oder Unruhezustände
- Einschlafstörungen  
(v.a. mit emotionaler Grundlage)
- Anästhesie: Prämedikation,  
Narkotikaverstärkung
- Epilepsie

## Benzodiazepine: therapeutische Verwendung

- *nichtpsychotische* Angst-, Spannungs- oder Unruhezustände
- Einschlafstörungen (v.a. mit emotionaler Grundlage)
- Anästhesie: Prämedikation, Narkotikaverstärkung
- Epilepsie



kurz  
mittel  
lang

## Benzodiazepine: therapeutische Verwendung

- *nichtpsychotische* Angst-, Spannungs- oder Unruhezustände
- Einschlafstörungen (v.a. mit emotionaler Grundlage)
- Anästhesie: Prämedikation, Narkotikaverstärkung
- Epilepsie



kurz  
mittel  
lang

### CAVE:

- **Benzodiazepinabhängigkeit !**
- Kumulation
- „Hangover“-Phänomen
- „Rebound“-Phänomen
- Muskelrelaxation
- Fahruntüchtigkeit
- neurologische Symptome
- anterograde Amnesie

## Benzodiazepine: therapeutische Verwendung

- *nichtpsychotische* Angst-, Spannungs- oder Unruhezustände
- Einschlafstörungen (v.a. mit emotionaler Grundlage)
- Anästhesie: Prämedikation, Narkotikaverstärkung
- Epilepsie



kurz  
mittel  
lang

### CAVE:

- **Benzodiazepinabhängigkeit !**
- Kumulation
- „Hangover“-Phänomen
- „Rebound“-Phänomen
- Muskelrelaxation
- Fahruntüchtigkeit
- neurologische Symptome
- anterograde Amnesie

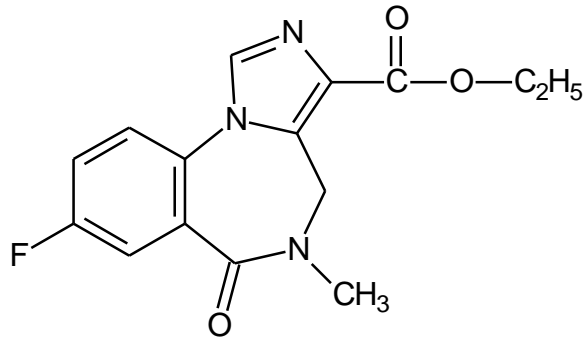
### KI:

- Myasthenia gravis
- spinale und zerebrale Ataxien
- Schlafapnoe-Syndrom
  
- Schwangerschaft  
(„Floppy infant“-Syndrom)

WW: zentral dämpfende Arzneimittel

# Antagonist

## Flumazenil



kompetitiver Antagonist

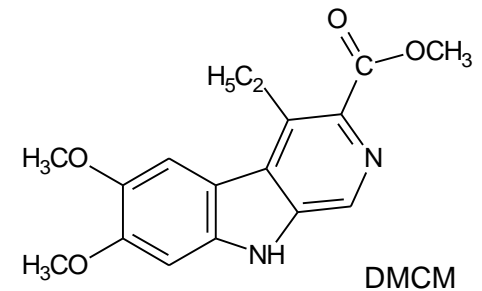
Hemmung von BZD-Agonisten (und inversem Agonist)

$T_{1/2}$  1 h

Abschwächung der BZD-Wirkung: 0,3–0,6 mg i.v.

Aufhebung der BZD-Wirkung: 0,5–1,0 mg i.v.

BZD-Vergiftung: bis 5 mg i.v.  
(evtl. wiederholt)

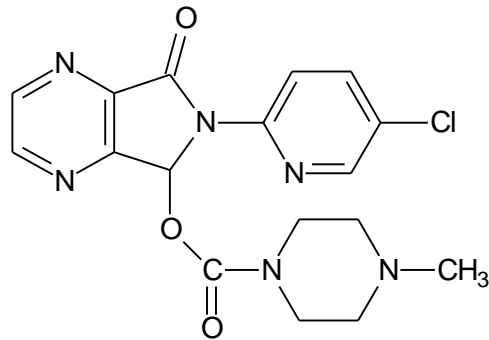


inverser Agonist

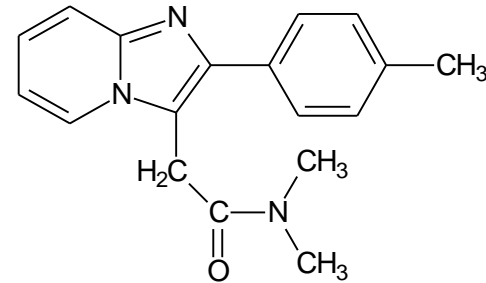
Abschwächung der GABA-Wirkung  
angstauslösend, krampffördernd

# benzodiazepinartig wirkende Substanzen

Zopiclon



Zolpidem



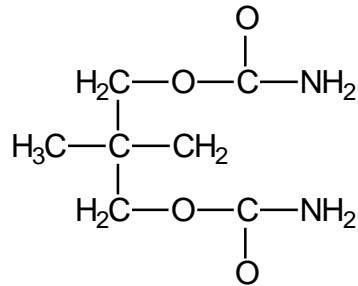
chemisch keine Benzodiazepine  
Wirkung benzodiazepinartig (GABA<sub>A</sub>-Rezeptor)

sedativ-hypnotisch, anxiolytisch,  
muskelrelaxierend !, antikonvulsiv

Ein- und Durchschlafstörungen ( $T_{1/2}$ : 5 bzw. 2,5 h)  
geringeres Abhängigkeitspotential ?

## andere Tranquillantien

### Meprobamat

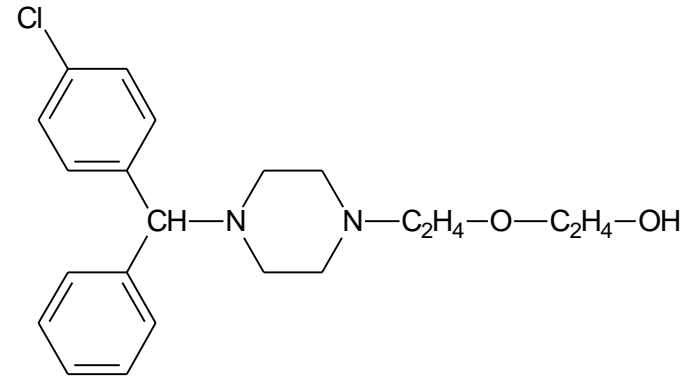


benzodiazepinartig / bariburatartig  
Bindungsstelle nicht bekannt

hepatische Enzyminduktion  
Abhängigkeit, Vergiftung

keine Dauertherapie,  
zuerst Benzodiazepine

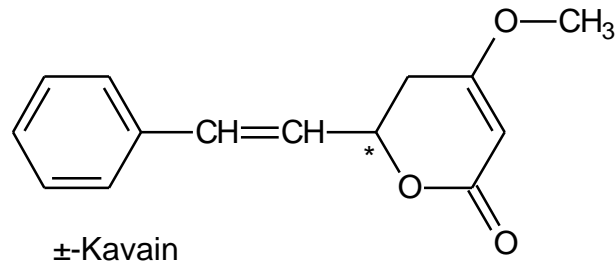
### Hydroxin



H<sub>1</sub>-antihistaminisch,  
adrenolytisch, anticholinerg,  
antiemetisch, spasmolytisch,  
analgetisch, hypotensiv,  
sedierend > anxiolytisch

## andere Tranquillantien

### Kavain



standardisierte Extrakte aus Kavawurzeln  
oder synthetisches Kavain

Mechanismus unklar  
Wirkung ähnlich Meprobamat und Benzodiazepinen

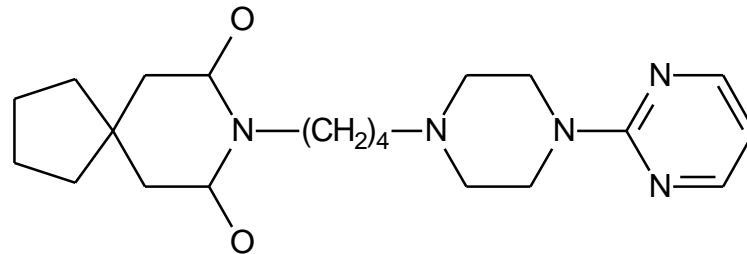
Verstärkung der Wirkung von Alkohol etc.



*Piper methysticum*  
Kavastrauch

## andere Tranquillantien

### Buspiron

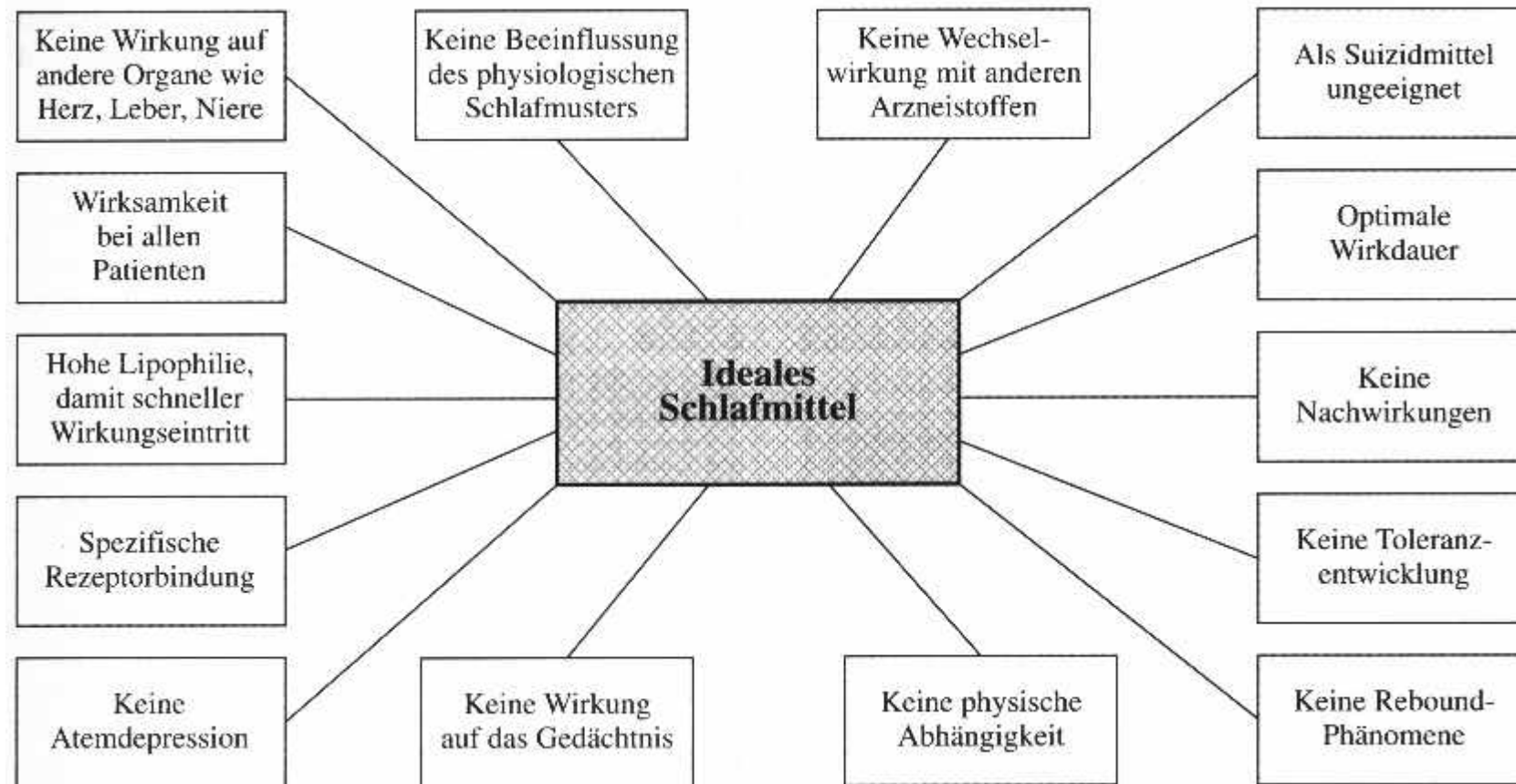


partieller Agonist an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren  
(präsynaptische Autorezeptoren),  
kein Angriff an GABA-Rezeptoren

anxiolytisch,  
*nicht* sedativ,  
*nicht* muskelrelaxierend,  
*nicht* antikonvulsiv,  
*nicht* narkosepotenzierend

langsamer Wirkungseintritt (1–3 Wochen)  
keine Abhängigkeit ?  
schlechte Wirkung nach Benzodiazepinen

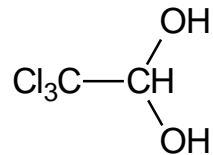
# Hypnotika



**Das ideale Schlafmittel gibt es nicht !**

## andere Hypnotika

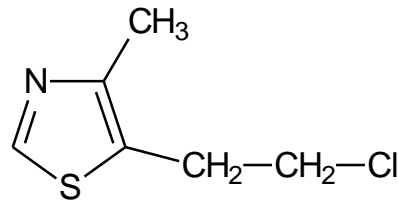
### Chloralhydrat



geringer Einfluss auf REM-Schlaf  
gut hypnotisch  
aktiver Metabolit Trichlorethanol

geringe therapeutische Breite !  
(Toleranz)  
(Abhängigkeit)  
schleimhautreizend  
überadditive Wkg. mit Alkohol

### Clomethiazol



hypnotisch  
antikonvulsiv  
muskelrelaxierend

atemdepressiv  
hypersekretorisch  
zerebrale Durchblutung ↓  
Abhängigkeit !  
Reservehypnotikum, Alkoholentzug

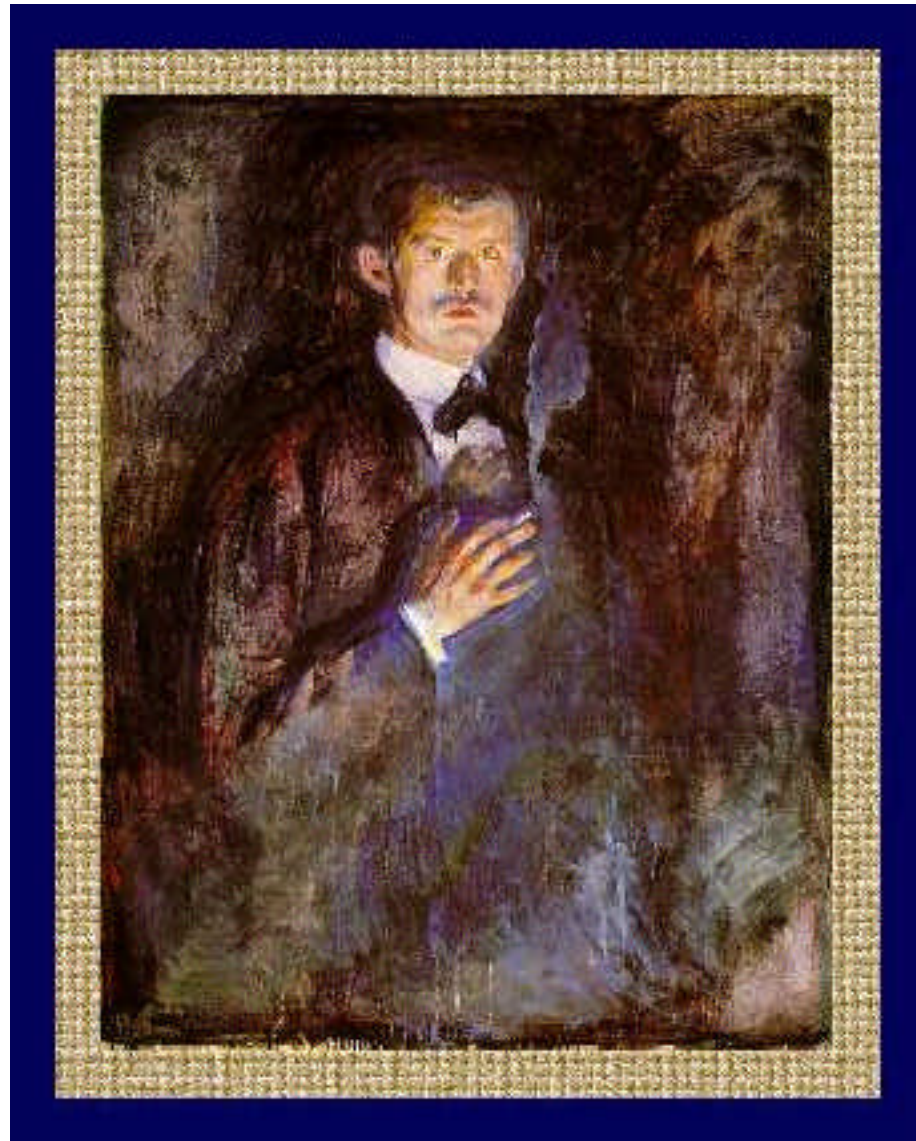
### H<sub>1</sub>-Antihistaminika

Diphenhydramin  
Doxylamin

vegetative (atropinartige NW)

### Promethazin

H<sub>1</sub>-Antihistaminikum  
Neuroleptikum



**Edvard Munch** (1863–1944)  
Selbstportrait (1895)

*Nasjonalgalleriet, Oslo*