

Björn Lemmer

Chrono- pharmakologie

**Tagesrhythmen
und**

Arzneimittelwirkung

2. Auflage

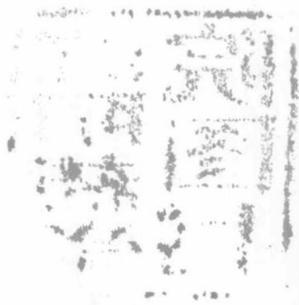
Putzdruck WVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Lemmer
Chronopharmakologie

7

Handwritten text, possibly a title or header, located at the top of the page. The text is faint and difficult to read.



Chronopharmakologie

Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung

Von
Prof. Dr. med. Björn Lemmer, Frankfurt a. M.

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

Mit 102 Abbildungen und 17 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1984

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Lemmer, Björn:

Chronopharmakologie : Tagesrhythmen u. Arzneimittelwirkung /
von Björn Lemmer. – 2., überarb. u. erw. Aufl. –
Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1984.

(Paperback WVG)
ISBN 3-8047-0788-2

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe (durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren) und der Übersetzung, vorbehalten.

© 1984 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Birkenwaldstraße 44, 7000 Stuttgart 1

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Hans Hug, Stuttgart

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Vorwort zur 1. Auflage

Seit Jahrmillionen beeinflußt der durch die Eigenrotation der Erde bedingte Tag-Nacht-Rhythmus und der Zyklus der Jahreszeiten das Leben auf der Erde. So sind neben Jahresrhythmen vor allem 24-Stunden-Rhythmen in physiologischen Funktionen bei allen Lebewesen vom Einzeller bis hin zum Menschen nachweisbar. Während Physiologen und Biologen seit vielen Jahren solchen rhythmischen Phänomenen Beachtung schenken, haben diese Rhythmen in das Denken und die Untersuchungen von Medizinern und Pharmazeuten bisher kaum Eingang gefunden. Eine Ausnahme macht lediglich der Tagesrhythmus in der Plasma-Cortisol-Konzentration und seine Auswirkung auf die therapeutische Verwendung von Corticoiden. Die geringe Berücksichtigung, die 24-Stunden- bzw. zirkadiane Rhythmen in der medizinischen Wissenschaft bislang ge-

funden haben, steht im Gegensatz zu der Fülle weltweit erhobener chronobiologischer und chronopharmakologischer Befunde.

In diesem Buch ist der Versuch gemacht, anhand ausgewählter Beispiele darzustellen, welchen Einfluß Tagesrhythmen in physiologischen Funktionen auf die Dynamik und Kinetik von Arzneimitteln haben. Dies gilt für den therapeutischen Einsatz ebenso wie für die tierexperimentelle Prüfung von Arzneimitteln. Die bisher erhobenen chronopharmakologischen Befunde machen deutlich, daß die Berücksichtigung der zirkadianen Phasenlage bei der Applikation von Arzneimitteln u. U. unerwünschte Arzneimittelwirkungen verringern und den therapeutischen Erfolg verbessern kann.

Frankfurt am Main, im Februar 1983

Björn Lemmer

Ich danke vor allem der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle und personelle Unterstützung (Le 318/1 bis 318/8-4) bei der Durchführung der eigenen chronopharmakologischen Untersuchungen. Auch die Unterstützungen durch die Dr. Paul- und Cilli-Weill-Stiftung und die Riese-Stiftung sei dankend erwähnt.

Vorwort zur 2. Auflage

Im Vorwort zur 1. Auflage vor einem Jahr hatte ich die bisher geringe Berücksichtigung der Chronopharmakologie in der medizinischen Wissenschaft erwähnt. Das große Interesse, das dies Buch im vergangenen Jahr gefunden hat, ist ermutigend und macht diese 2. Auflage notwendig. In ihr sind nicht nur alle Teile des Buches überarbeitet und ergänzt worden, hinzu kam auch ein eigenes Kapitel zur Chronopharmakologie von Psychopharmaka. Natürlich stellt auch die jetzt vorgelegte Auswahl chronopharmakologischer Befunde in ihrer Bedeutung für Pharmazie, Pharmakologie und Medizin nur einen Teil dessen dar, was uns bekannt ist. Die notwendigerweise subjektive Auswahl möge

verdeutlichen, daß offenbar grundlegende biologische Phänomene, wie sie sich in zyklischen Veränderungen aller physiologischen Funktionen widerspiegeln, in der medizinischen Wissenschaft verstärkt berücksichtigt werden sollten, um letztlich die Pharmakotherapie von Erkrankungen verbessern zu helfen.

An dieser Stelle sei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft und besonders meinem Verleger, Herrn Dr. Wessinger, für die ermutigende Unterstützung dieses Vorhabens gedankt.

Frankfurt am Main, im Mai 1984

Björn Lemmer

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5	Einleitung	9
<hr/>			
Teil 1 · Chronopharmakodynamik – Tagesrhythmik in der Arzneimittelwirkung		17	
<hr/>			
Schmerzempfindung, Lokalanästhetika und Analgetika	18	Asthma bronchiale und Antiasthmatica	34
Corticosteroide	26	Diuretika	39
Insulin	28	Sedativa – Hypnotika und Psychopharmaka	42
Allergische Reaktionen und Antihistaminika	32		
<hr/>			
Teil 2 · Chronotoxikologie		49	
<hr/>			
Verschiedene Arzneistoffe	49	Röntgenbestrahlung	55
Zytostatika	52		
<hr/>			
Teil 3 · Chronopharmakokinetik		57	
<hr/>			
Resorption von Arzneimitteln	58	Renale Arzneistoffausscheidung	64
Metabolisierung von Arzneimitteln	60	Alkohol	68
<hr/>			
Teil 4 · Chronopharmakodynamik und Chronopharmakokinetik des kardio-vaskulären Systems		71	
<hr/>			
Chronobiologische Grundlagen	71	Chronopharmakologie von Kalium- chlorid	83
Antihypertensiva unter besonderer Be- rücksichtigung der Beta-Rezeptoren- blocker	73	Chronopharmakologie und Angina pectoris	85
<hr/>			
Teil 5 · Chronopharmakologie – Folgerungen und Ausblicke		89	
<hr/>			
Literatur	92	Stichwortverzeichnis	97

Einleitung

Leben ist ohne den Begriff der Zeit nicht denkbar. Will man die physiologische Seite der Zeit in ihren Erscheinungen erfassen, müssen die zeitbedingten Prozesse und die Signale, die die Zeit in bestimmte Abschnitte zergliedern, charakterisiert werden. Dadurch lassen sich Rhythmen der verschiedensten Art beschreiben. Solche zyklischen Prozesse sind nicht nur im Bereich der Physik und Chemie zu beobachten, sondern sind allen Lebewesen vom Einzeller bis zum Menschen eigen. Daß auch beim Menschen physiologische Funktionen periodischen Veränderungen unterliegen, wird den meisten Menschen erst bewußt, wenn Störungen in diesen Rhythmen auftreten, beispielsweise im Rhythmus der Herzstätigkeit und der Atemfrequenz oder auch Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus. Solche Rhythmen können mit einer hohen Frequenz ablaufen (z. B. die im Elektroenzephalogramm [EEG] erfaßbare Hirnaktivität und die im Elektrokardiogramm [EKG] erfaßbare elektrische Aktivität des Herzens mit Frequenzen im Millisekundenbereich sowie die im Minutenbereich ablaufende Atemfrequenz). Da auch Umweltveränderungen zyklisch ablaufen (jahreszeitliche, monatliche Zyklen, Tag-Nacht-Zyklus), ist es nicht erstaunlich, daß eine Reihe von physiologischen Veränderungen im Organismus diese zeitlichen Beziehungen wiederholen. Insgesamt können die rhythmischen Veränderungen als Ausdruck der periodischen Organisation des Organismus angesehen werden, die sich auf subzellulärer und zellulärer Ebene abspielt, bis hin zu komplexen periodischen Regulationsmechanismen des Gesamtorganismus.

Schon im Jahre 1814 legte Virey (1) der Medizinischen Fakultät in Paris eine Doktorarbeit vor, die sich mit dem Phänomen tageszeitlicher Rhythmen beim Menschen und deren Bedeutung für Gesundheit und Krankheit befaßt (Abb. 1). Virey gebraucht sogar schon den Ausdruck „lebende Uhr (l'horloge vivante), die von der Natur erbaut und durch die schnellen Bewegungen der Sonne und unserer Umwelt gesteuert wird“, um den Motor dieser Rhythmen zu charakterisieren. Die Existenz einer solchen „biologischen Uhr“ für den Menschen konnte jedoch erst fast 150 Jahre später nachgewiesen werden (2).

Obwohl somit periodische Veränderungen in physiologischen Prozessen seit langem bekannt sind, hat sich erst in den letzten Jahrzehnten ein neuer Zweig der Wissenschaft, die Chronobiologie, herauskristallisiert, die mit wissenschaftlichen Methoden versucht, rhythmische Phänomene zu erfassen und zu analysieren.

Die physiologische Messung der Zeit, die in vielen Fällen sicher, in anderen wahrscheinlich, durch Oszillationen mit einer Periode von ungefähr 24 Stunden hervorgebracht wird (3), wird häufig als ein „endogener diurnaler Rhythmus“ oder zurückgehend auf einen Vorschlag von Halberg (4, 5) als „zirkadianer“ (circa = etwa; dies = Tag) Rhythmus bezeichnet. Jedoch wird die Bezeichnung „zirkadian“ nicht immer mit der gleichen Bedeutung gebraucht. Korrekterweise sollte diese Bezeichnung auf 24-Stunden-Rhythmen, die bei konstanter Temperatur jedoch in Abwesenheit von Licht-Dunkel-Zyklen erhalten bleiben, beschränkt

ÉPHÉMÉRIDES N^o.37.
DE LA VIE HUMAINE,

Ou Recherches sur la révolution journalière,
et la périodicité de ses phénomènes dans la
santé et les maladies;

THÈSE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris,
le 23 avril 1814,

PAR J. J. VIREY, d'Hortes,

Département de la Haute-Marne,

DOCTEUR EN MÉDECINE;

Ancien Pharmacien en chef de l'hôpital militaire de Paris; Membre
de plusieurs Sociétés savantes; Pharmacien de Paris, etc.

Ἡμεῖς καὶ ἡμετέρας ἐν τοῖς μύθεσι καὶ ἰατρικῇ.

Dies et nox ad summum et minimum considerantur.

ΙΠΠΟΚΡ. Περὶ διαίτης τῶν πρώτων. Βιβλ. Α

Hipp., de *Victus ratione in acut.*, lib. 1.

A PARIS,
DE L'IMPRIMERIE DE DIDOT JEUNE,

Imprimeur de la Faculté de Médecine, rue des Maçons-Sorbonne, n^o 13.

1814.



Abb. 1: Titelblatt der medizinischen Dissertation von J. J. Virey (Paris, 1814) über tageszeitliche Rhythmen und ihre Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit (aus 1).

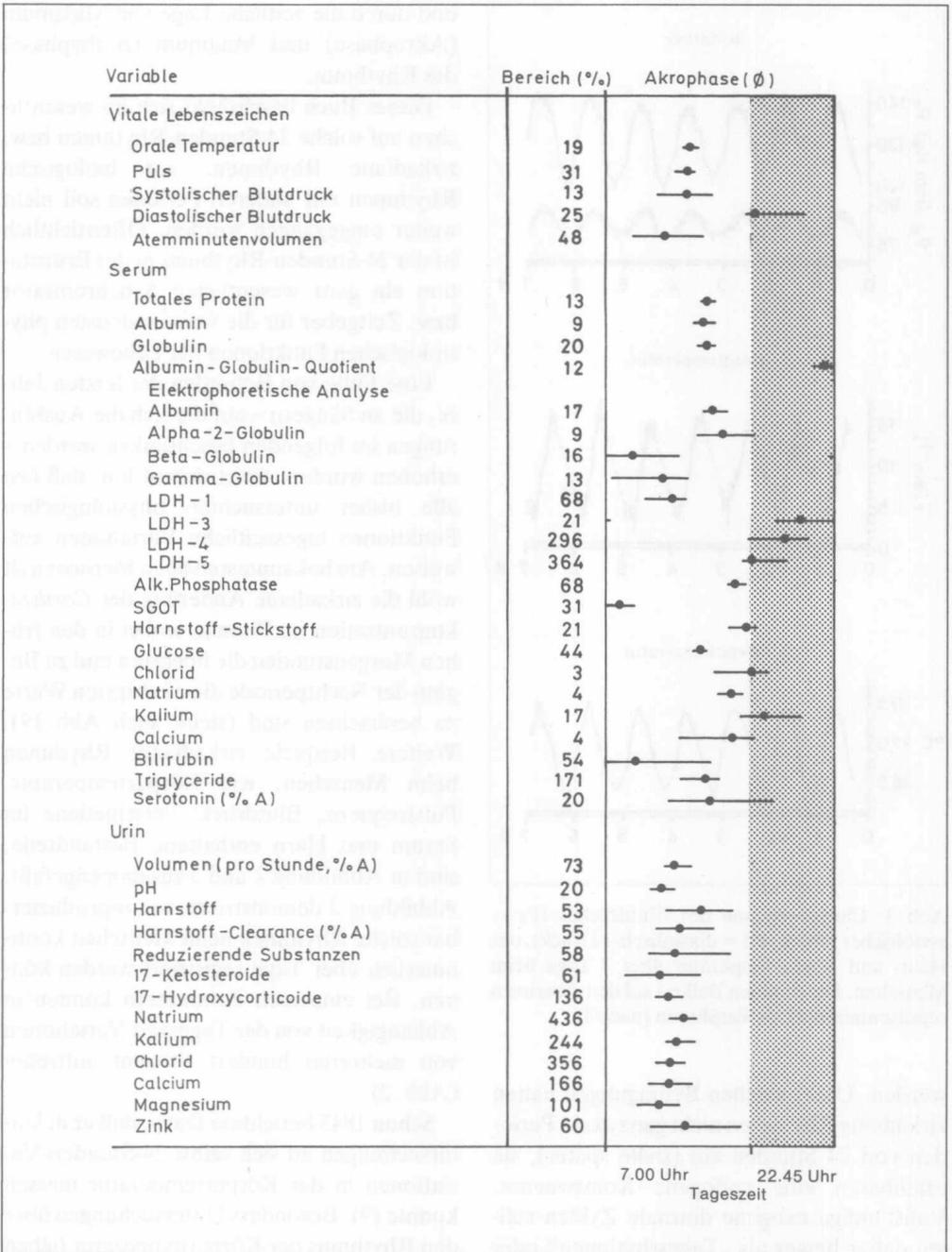


Abb. 2: Chronobiologische Daten bei 13 jungen, gesunden, männlichen Freiwilligen. % Bereich = Änderung vom niedrigsten (= 100%) zum höchsten Wert, Akrophase = Zeitpunkt des Maximums des Rhythmus $\pm 0,95$ Vertrauensgrenzen, körperliche Aktivität von 7.00 bis 22.45 Uhr (nach 7).

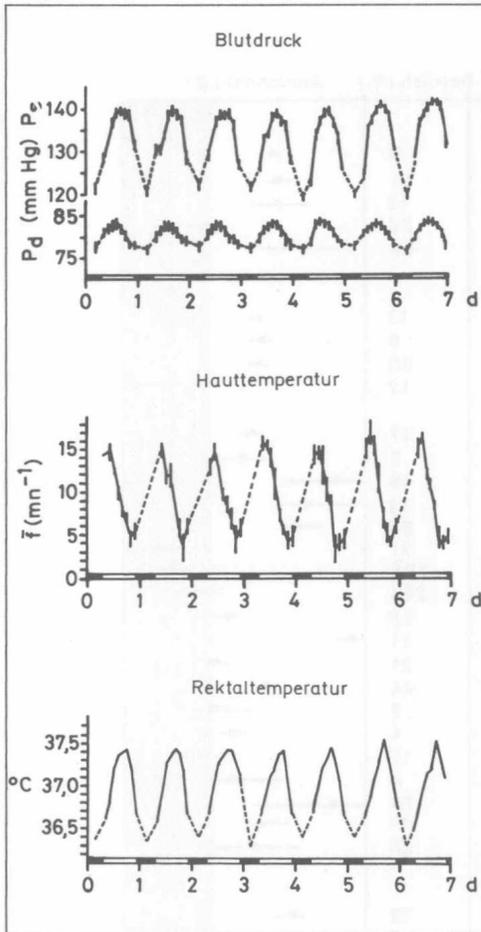


Abb. 3: Chronogramme des Blutdruckes (P_s = systolischer Druck, P_d = diastolischer Druck), der Haut- und Rektaltemperatur über 7 Tage beim Menschen. Die dunklen Balken auf den Abszissen repräsentieren die Schlafphasen (nach 8).

werden. Unter solchen Bedingungen halten zirkadiane Rhythmen nicht ganz exakt Perioden von 24 Stunden ein (siehe später), sie offenbaren eine endogene Komponente. Vollständige exogene diurnale Zyklen sollten daher besser als „Tagesrhythmen“ oder als „24-Stunden-Rhythmen“ bezeichnet werden (6). Charakterisieren läßt sich ein solcher Rhythmus durch die Periodendauer, die bei zirkadianen Rhythmen etwa 24 Stunden beträgt, durch die Größe der Amplitude um einen 24-Stunden-Mittelwert (Mesor)

und durch die zeitliche Lage von Maximum (Akrophase) und Minimum (Bathyphase) des Rhythmus.

Dieses Buch beschränkt sich im wesentlichen auf solche 24-Stunden-Rhythmen bzw. zirkadiane Rhythmen, auf biologische Rhythmen mit anderen Perioden soll nicht weiter eingegangen werden. Offensichtlich ist der 24-Stunden-Rhythmus in der Erdrotation ein ganz wesentlicher Synchronisator bzw. Zeitgeber für die verschiedensten physiologischen Funktionen der Lebewesen.

Eine Fülle von Befunden der letzten Jahre, die an Säugern – auf die sich die Ausführungen im folgenden beschränken werden – erhoben wurden, weist darauf hin, daß fast alle bisher untersuchten physiologischen Funktionen tageszeitliche Variationen aufweisen. Am bekanntesten beim Menschen ist wohl die zirkadiane Änderung der *Cortisol*-konzentration im Plasma, wobei in den frühen Morgenstunden die höchsten und zu Beginn der Nachtperiode die niedrigsten Werte zu beobachten sind (siehe auch Abb. 19). Weitere Beispiele zirkadianer Rhythmen beim Menschen, wie Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Blutdruck, verschiedene im Serum und Harn enthaltene Bestandteile, sind in Abbildung 2 und 3 zusammengefaßt. Abbildung 3 demonstriert, wie reproduzierbar solche Rhythmen beim Menschen kontinuierlich über Tage registriert werden können. Bei einzelnen Parametern können in Abhängigkeit von der Tageszeit Variationen von mehreren hundert Prozent auftreten (Abb. 2).

Schon 1845 berichtete Davy, daß er in Untersuchungen an sich selbst 24-Stunden-Variationen in der Körpertemperatur messen konnte (9). Besonders Untersuchungen über den Rhythmus der Körpertemperatur haben die endogene Natur zirkadianer Rhythmen deutlich werden lassen. An 138 Personen im Alter von 5 Tagen bis 44 Jahren ließ sich zeigen, daß auch solche Rhythmen einem Reifungsprozeß unterliegen, da der beim Erwachsenen zu beobachtende zirkadiane

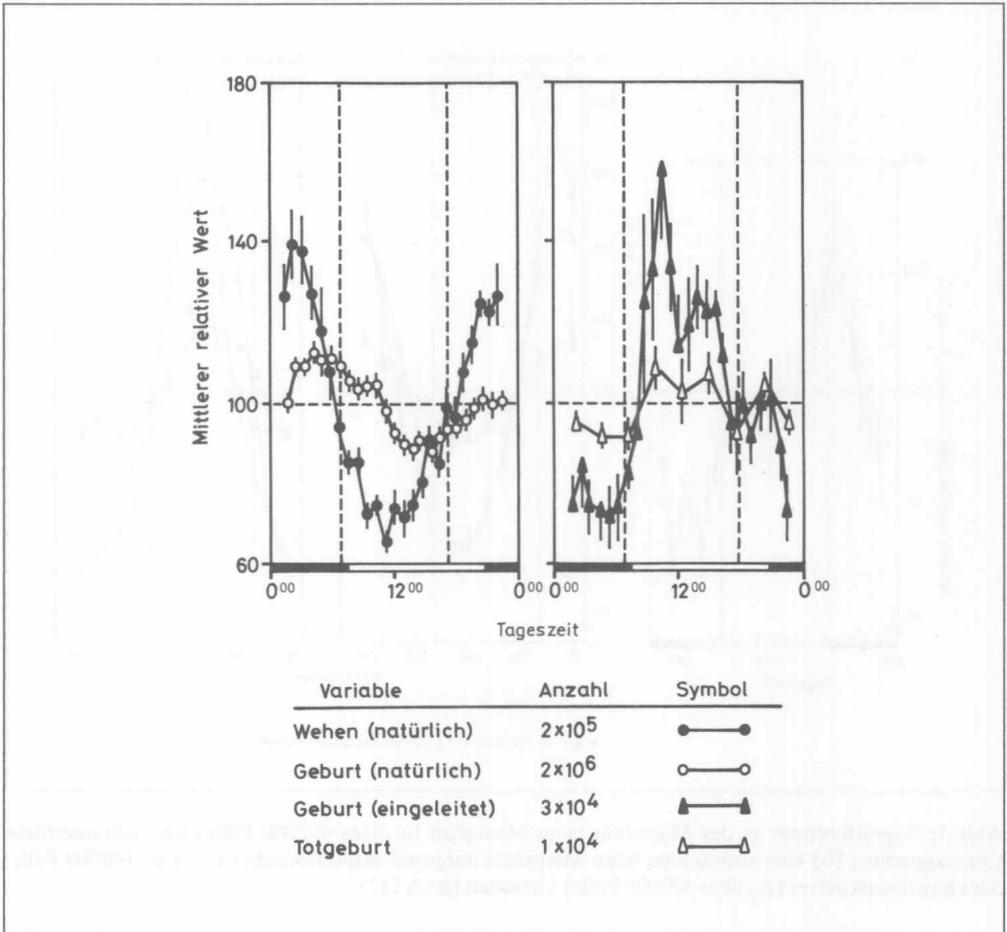


Abb. 4: Zirkadiane Chronogramme von Wehenbeginn und Geburtseintritt beim Menschen. Der Beginn der spontanen Wehen und die natürlichen Geburten treten häufiger zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens auf, eingeleitete Geburten und Totgeburten haben ihr Maximum hingegen am späten Morgen (nach 11).

Rhythmus in der Körpertemperatur in Hinsicht auf seine Phase und seine Amplitude erst nach etwa dem siebten Lebensjahr erreicht wird (10). Diese wenigen Beispiele machen deutlich, daß die tageszeitlichen Änderungen um einen 24-Stunden-Mittelwert nicht lediglich als „physiologische Schwankungen“ anzusehen sind, wie sie häufig aus Unkenntnis bezeichnet werden.

Abbildung 4 und 5 machen deutlich, daß Beginn und Ende des menschlichen Lebens, d. h. Geburten- und Sterbehäufigkeit, in ih-

ren Häufigkeitsverteilungen 24-Stunden-Rhythmen aufweisen (11). Während der natürliche Eintritt der Wehen und die natürliche Geburt ein Häufigkeitsmaximum zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens haben, zeigen medizinisch eingeleitete Geburten ein Häufigkeitsmaximum am späten Morgen (Abb. 4)! Der Tod tritt statistisch gesehen häufiger um 6 Uhr morgens auf (Abb. 5a). Darüber hinaus unterliegen Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer oder respiratorischer Ursachen auch einer jahres-

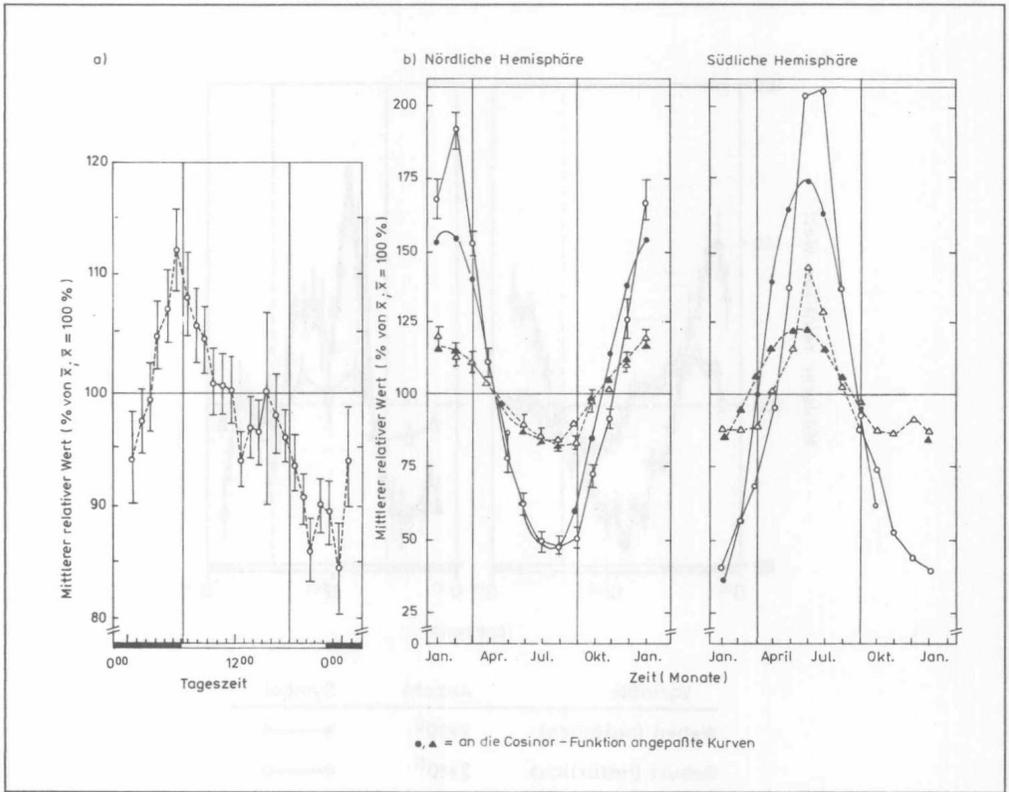


Abb. 5: Tagesrhythmus in der Mortalität beim Menschen (a, über 432000 Fälle) und jahreszeitliche Chronogramme (b) von Todesfällen beim Menschen aufgrund respiratorischer (o, über 140000 Fälle) oder kardiovaskulärer (Δ , über 420000 Fälle) Ursachen (nach 117).

zeitlich unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung mit erhöhten Mortalitätsraten in den Wintermonaten (Abb. 5b). Daher verhalten sich die jahreszeitlichen Rhythmen in der nördlichen und südlichen Hemisphäre spiegelbildlich zueinander (Abb. 5b).

Inwieweit einzelne mit einem Tagesrhythmus ablaufende Phänomene bzw. physiologische Funktionen unmittelbar von Einflüssen der Umwelt abhängig sind oder inwieweit es sich um sogenannte endogene Rhythmen handelt, ist wie bereits erwähnt im Einzelfall nicht immer einfach zu entscheiden. Die Tatsache, daß ein Phänomen zyklisch abläuft, läßt nicht den Schluß auf einen endogenen Rhythmus zu. So können bei Mensch und Tier die während eines Tages immer zum

gleichen Zeitpunkt eingenommenen Mahlzeiten oder die nächtliche Nahrungsaufnahme bei Ratten und Mäusen einen 24-Stunden-Rhythmus in der Resorption von Substanzen über den Magen-Darm-Trakt aufweisen, der bei Änderung des Zeitpunktes der Nahrungsaufnahme verschwindet. Auf Beispiele solcher rein exogener Rhythmen wird später eingegangen werden. Andere Rhythmen wie Schwankungen in der Körpertemperatur und im Schlaf-Wach-Rhythmus bleiben jedoch erhalten, auch wenn bekannte äußere Synchronisationsfaktoren wie der Wechsel zwischen Tag und Nacht, Information über die Tageszeit oder soziale Kontakte fortfallen. Sie sind somit „echte“ zirkadiane Rhythmen. Dies hat Aschoff und seine

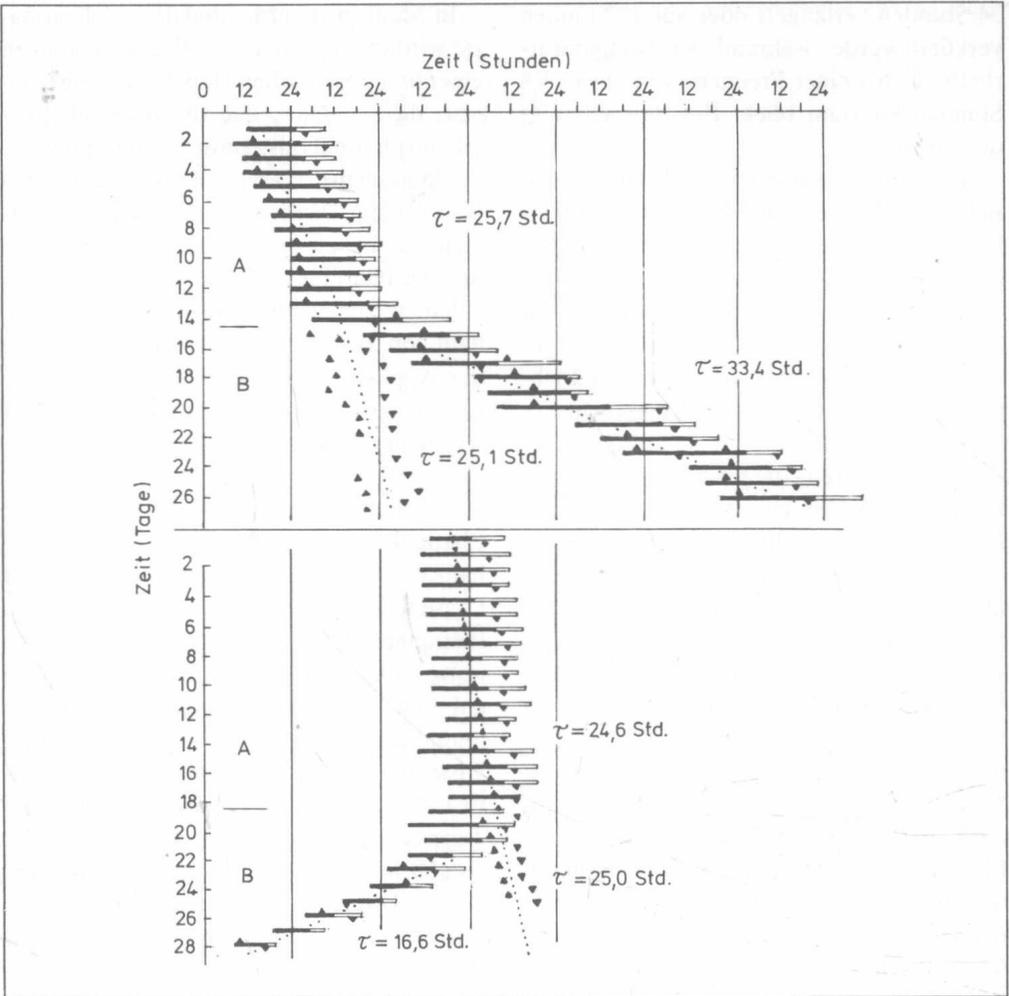


Abb. 6: Zirkadiane Rhythmen von Aktivität und Ruhe (schwarze und weiße Balken) sowie der Rektaltemperatur (Dreiecke über und unter den Balken für die Maxima und Minima) bei 2 Versuchspersonen, die einzeln in der Isolierkammer unter konstanten Bedingungen gelebt haben. Abschnitt A: interne Synchronisation; Abschnitt B: interne Desynchronisation. τ = zirkadiane Periode (14).

Arbeitsgruppe (z. B. 2, 12–15) in vielen Untersuchungen am Menschen überzeugend dokumentiert. In Experimenten an Freiwilligen, die bis zu mehreren Wochen isoliert von allen Zeitgebern aus der Umwelt in einer Isolierkammer lebten, konnte er nachweisen, daß die Körpertemperatur und der subjektiv von den Probanden eingehaltene Wechsel in körperlicher Aktivität und Ruhe in ihren Rhythmen freiliefen (Abb. 6). Dabei wichen die Frequenzen dieser Rhythmen

nicht nur gering nach unten oder oben von einem exakten 24-Stunden-Rhythmus ab, es trat auch das Phänomen der internen Desynchronisation auf. Darunter versteht man, daß vorher phasensynchron laufende Rhythmen wie die Körpertemperatur und der Schlaf-Wach-Rhythmus bei Freilaufen dieser Rhythmen plötzlich mit unterschiedlichen Frequenzen weiterlaufen, so daß beispielsweise der Schlaf-Wach-Rhythmus bei einzelnen Probanden mit einer Frequenz von

34 Stunden verlängert oder auf 18 Stunden verkürzt wurde, während der Temperaturrhythmus bei einer Frequenz von etwa 24,8 Stunden konstant blieb. Ein Beispiel zeigt die Abb. 6.

Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß sich auch Wochen nach Umkehr der Licht-Dunkel-Verhältnisse einige Rhythmen z. B. in der Aktivität einzelner Enzyme der Rattenleber nicht umsynchronisieren lassen (16). Auch Tumorzellen, wie bei Mäusen gezeigt, können sogenannte anarche Rhythmen aufweisen, die sich nicht umsynchronisieren lassen (z. B. 17).

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß zyklischen Abläufen in physiologischen Funktionen offensichtlich eine große Rolle in der Synchronisation des gesamten Organismus zukommen, die somit auch der Aufrechterhaltung von Wohlbefinden und Gesundheit dienen. Damit kommt solchen Rhythmen auch eine Bedeutung zu, wenn Lebensgewohnheiten umgestellt werden müssen, z. B. beim Schichtarbeiter (z. B. 18, 19) oder wenn sich Umweltbedingungen ändern, wie beim Ost-West- und West-Ost-Flug über mehrere Zeitzonen. Inwieweit bei Schichtarbeitern oder dem fliegenden Personal aufgrund der Änderung der physiologischen Rhythmen dieser Personen die Wirkungen von Arzneimitteln beeinflußt werden bzw. inwieweit Arzneimittel den Prozeß der Synchronisation und Resynchronisation solcher Rhythmen modifizieren können, ist noch kaum untersucht.

In Medizin, Pharmakologie und Pharmazie wird im allgemeinen stillschweigend von einer homöostatischen Hypothese ausgegangen, die annimmt, daß die pharmakologischen (pharmakodynamischen und pharmakokinetischen), therapeutischen, aber auch die toxischen Wirkungen eines Arzneimittels zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Applikation des Pharmakons konstant seien, also unabhängig vom Applikationszeitpunkt innerhalb von 24 Stunden, unabhängig vom Tag der Applikation in einem Monat und auch unabhängig von der Jahreszeit. Aufgrund der oben erwähnten periodischen Organisation des Organismus ist hingegen zu erwarten, daß bei Mensch und Tier die Gabe eines Pharmakons zu verschiedenen Zeiten innerhalb von 24 Stunden, also zu verschiedener Phasenlage des zu untersuchenden oder zu therapierenden Systems, vor allem quantitative, aber auch qualitative Auswirkungen auf den pharmakologischen Effekt haben muß. Schon Virey (1814) erwähnte in seiner Dissertation, daß Medikamente wie Hypnotika, Narkotika und Opiate nicht zu jeder Tageszeit gleichermaßen indiziert seien (1). Es soll im folgenden an einigen Beispielen aus der Human- und Tierpharmakologie gezeigt werden, daß die homöostatische Hypothese der Arzneimittelwirkung vielfach widerlegt worden ist. Damit hat sich aufbauend auf den chronobiologischen Befunden vor allem in jüngster Zeit ein neuer Zweig in der Medizin entwickelt, die *Chronopharmakologie*.