

# Chronopharmakologie

## Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung

A. Wirz-Justice

Chronobiologie, die Wissenschaft der biologischen Rhythmen, hat in den letzten Jahren einen enormen Zuwachs im Grundlagenwissen und gleichzeitig in der praktischen Umsetzung in die Medizin erlebt (ein ideales Gebiet für die sogenannte «translational research from bench to bedside»). Einer der Gründe für den Erfolg der Chronobiologie ist ihre Multidisziplinarität – von der Ökologie («zeitliche Nische») zur Molekularbiologie, von den Einzellern bis zum Menschen. Zirkadiane Rhythmen, endogene Tagesperiodizitäten, sind ein zentrales Charakteristikum aller Lebewesen. Am eindrücklichsten formulierte C. W. Hufeland die wesentlichen Grundzüge der Chronobiologie schon 1797 in seinem Buch «Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern»: *«Die 24stündige Periode, welche durch die regelmässige Umdrehung unseres Erdkörpers auch allen seinen Bewohnern mitgetheilt wird, zeichnet sich besonders in der physischen Oekonomie des Menschen aus. In allen Krankheiten äussert sich diese regelmässige Periode und alle so wunderbar pünktlichen Termine in unserer physischen Geschichte werden im Grunde durch diese einzelne 24stündige Periode bestimmt. Sie ist gleichsam die Einheit der Natur-Chronologie.»*

Chronobiologische Entdeckungen sind regelmässig in der Jahreshitparade der grossen Durchbrüche in der Zeitschrift «Science» aufgeführt. Wir wissen seit zwanzig Jahren, dass die innere Uhr, der oberste zirkadiane Schrittmacher, in den suprachiasmatischen Kernen (SCN) des Hypothalamus sitzt, und von hier aus ein ganzes Orchester von Körperfunktionen auf den 24-Stunden-Takt dirigiert. Neuerdings hat man solche zirkadiane Oszillatoren in jedem Organ, sogar in jeder Zelle entdeckt. Solche «periphere» Oszillatoren werden normalerweise vom SCN synchronisiert, jedoch mit einem eigenen Takt und eigenem Zeitgeber.

Der wichtigste Zeitgeber für die innere Uhr ist Licht, für die Leber ist es das Essen, für die Muskeln die Aktivität usw. Damit werden die körperlichen und psychischen Symptome nach Schichtarbeit besser verständlich: interne Desynchronisation zwischen immer sich verschiebenden Schlaf-Wach-Zeiten und innere Rhythmen – wie Cortisol und Temperatur –, die sich wegen des «Kampfes der Zeitgeber» nie ganz den neuen Arbeitszeiten anpassen können.

Die Zeitgeberwirkung von Licht wird nicht mittels der klassischen Photorezeptoren

und -pigmente, sondern durch ein neuentdecktes Photorezeptorpigment Melanopsin in der Ganglionzelle der inneren Netzhaut aufgenommen. Die Weiterleitung des Signals erfolgt nicht über die klassischen optischen Bahnen, sondern über eine separate Nervenbahn von der Netzhaut zum SCN. Die rasante Entzifferung des molekularen Uhrwerks, die Entdeckung von bisher 10 «Uhrgenen» – sehr analog in der Fruchtfliege, Maus und im Menschen – zeigt die evolutionäre Wichtigkeit dieser Funktion. Alle Spezies benützen einen ähnlichen Mechanismus mit einer autoregulativ negativen Feedbackschleife mit mehreren Uhrgenen, um einen 24stündigen Rhythmus zu erzeugen [1].

Die Anwendung dieses Wissens kommt bisher hauptsächlich in der Psychiatrie (Lichttherapie für Winterdepressionen, für saisonale Symptome in der Bulimie, bei der Schlaf-Wach-Umkehr in Alzheimers Demenz) und in der Schlafmedizin (Licht oder Melatonin als Zeitgeber für abnorme Schlaf-Wach-Zyklen wie nach Jetlag oder Schichtarbeit, Melatonin bei Blinden) zur Anwendung. Was fehlt, ist die Erkenntnis, dass Chronobiologie in allen Gebieten der Medizin eine wichtige Rolle spielt. Das «Timing» der Medikamenteneinnahmen «dreimal am Tag» ist nicht immer optimal, und wenn wir gezielter behandeln möchten, müssten wir für jedes Arzneimittel und jede Krankheit die Tageszeit finden, bei der das Medikament bei gleicher Dosierung effizienter in der Hauptwirkung und mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist.

Mit dieser Thematik befasst sich die «Chronopharmakologie» [2]. Einer der Weltexperten in diesem Bereich ist Björn Lemmer, Professor für Pharmakologie an der Fakultät für klinische Medizin in Mannheim. Sein farbiges, bilderreiches und klar geschriebenes Handbuch, jetzt in der 3. Auflage ergänzt mit dem neuesten Wissen aus Grundlage und Klinik, ist das Lehrbuch der Wahl für alle Wissbegierigen, die sich fragen: wie soll ich meine Asthmapatientin am besten behandeln, gibt es ein optimales Zeitfenster für Onkostatika, welche Tageszeit ist für die Medikamentenverabreichung bei Patienten mit Bluthochdruck am wirksamsten? Dieses Buch belegt eindrücklich, dass die Pharmakokinetik (das Verhalten des Arzneistoffes im Körper) und die Wirkungen (Pharmakodynamik) von Arzneimitteln unter dem Aspekt der zeitlichen Struk-

1 Eine ausgezeichnete, ausführliche und leicht verständliche Einführung in der Chronobiologie findet sich im kürzlich (bisher nur auf englisch) erschienenen Buch von Foster RG, Kreitzman L. *Rhythms of Life. The Biological Clocks that Control the Daily Lives of Every Living Thing.* London: Profile; 2004. 288 Seiten. ISBN 1-86197-235-0.

2 Lemmer B. *Chronopharmakologie. Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung.* 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2004. 180 Seiten. ISBN 3-8047-1304-1

### Korrespondenz:

Prof. Anna Wirz-Justice, PhD  
Psychiatrische Universitätsklinik  
Zentrum für Chronobiologie  
Wilhelm Klein-Strasse 27  
CH-4025 Basel

E-Mail: [anna.wirz-justice@unibas.ch](mailto:anna.wirz-justice@unibas.ch)

Internet: [www.chronobiology.ch](http://www.chronobiology.ch)

turierung des Organismus zu betrachten sind. Fortschritte in dieser Richtung sind zu verzeichnen, indem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die Tagesrhythmik bei der Verordnung von bestimmten Medikamenten mitberücksichtigt (Tab. 1).

Der Text ist kurz und informativ, herrlich aufgeheitert mit historischen Beispielen wie das Beispiel von C. W. Hufeland oben, oder wie mit dem Beispiel von Caelius Aurelianus in seinem 1722 veröffentlichten Buch über «Das tiefe Atmen sowie Keuchen, das die Griechen Asthma nennen»: «Dieses Leiden belastet und ausserdem erdrückt es die Männer mehr als die Frauen, und die Alten mehr als die Jungen [...] in Winter und in der

Nacht mehr als am Tage und im Frühling.». Schon Virey erwähnte 1814 in seiner Dissertation, dass Medikamente wie Hypnotika, Narkotika und Opiate nicht zu jeder Tageszeit gleichermaßen indiziert seien.

Für den eiligen Leser sind die Kapitel nach Funktionsgebieten gegliedert. Einer kurzen Einleitung der Begriffe der Chronobiologie und -pharmakologie folgt eine eindruckliche Beschreibung der Chronopharmakokinetik. Resorption, Verteilung, Metabolisierung, und renale Ausscheidung unterliegen alle einem 24-Stunden-Rhythmus – auch konstante Infusionen können keinen konstanten Blutspiegel erzeugen (z.B. i.v. Cisplatin ergibt doppelt so hohe Plasmakonzentrationen von 5-Fluorouracil in der Nacht als am Tag). Die klinische Medizin profitiert von einem guten Wissensstand bezüglich Antiasthmatica, Antihistaminika, Lokalanästhetika und Analgetika. Die morgendliche Häufung kardialer Ereignisse ist vor allem durch die Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie des dadurch gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauchs verursacht. Deshalb können Antihypertensiva mit unterschiedlichen Angriffspunkten in der Blutdruckregulation zu bestimmten Tageszeiten unterschiedlich stark auf den Blutdruck wirken (siehe Beispiele in Tabelle 2). Auch der Magen-Darm-Trakt ist in allen seinen Funktionen ausgeprägt tagesrhythmisch organisiert, so dass H<sub>2</sub>-Blocker wirksamer sind bei abendlicher, Protonenpumpenhemmer bei morgendlicher Gabe. Die klinischen Beispiele sind stets untermauert mit Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien, und die vielen Abbildungen erlauben ein rasches Verständnis der Materie.

Wir wissen immer noch sehr wenig über die Chronopharmakologie der meisten Medikamente – schliesslich würde die Untersuchung des tageszeitlichen Wirkungsprofils von Medikamenten eine Erhöhung der notwendigen vor-klinischen Studien durch die pharmazeutischen Industrie bedeuten, mit der entsprechenden Verteuerung der Arzneimittelkosten. Zudem, wenn wir die Tageszeit der maximalen Wirkung eines Medikamentes kennen würden, wäre die gleiche Wirkung mit geringeren Dosierungen zu erzielen auch nicht im Interesse des wirtschaftlichen Profits. Nichtsdestoweniger hilft Chronopharmakologie den Patienten, besonders da, wo ein enges Dosisfenster zwischen therapeutischer und toxischer Dosis besteht, wie bei den Zytostatika. Dieses überschauliche Handbuch gibt jeder Medizinerin / jedem Mediziner einen Überblick über die tägliche Anwendung und einen Ausblick in zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten.

Tabelle 1

Hinweis der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in «Arzneiverordnungen 2003», dass die Tagesrhythmik bei der Verordnung von Medikamenten zu berücksichtigen ist (nach Abb. 1.13 in [2]).

<b>Rheumatische Erkrankungen</b>	
– Abendliche Einnahme von NSAR bei Morgensteifigkeit	
– Morgendliche Einnahme von Glucocorticoiden	
<b>Depressionen</b>	
– Lithium verlängert zirkadiane Rhythmik physiologischer Funktionen	
<b>Hypertonie</b>	
– Antihypertensiva morgens wegen zirkadianem Rhythmus des Blutdrucks	
– Bei Schwangerschaft veränderter zirkadianer Rhythmus des Blutdrucks, hoher Druck v.a. abends und nachts	
<b>Asthma bronchiale</b>	
– Tag-Nacht-Rhythmik in FEV1 bei Einteilung des Schweregrades	
– Symptome v.a. nachts und am frühen Morgen	
– Langwirkende $\beta$ -Mimetika bei nächtlichem Asthma	
– Theophyllin-Einmaldosis abends bei nächtlichem Asthma	
<b>Peptisches Ulcus</b>	
– H <sub>2</sub> -Blocker abends (nocte)	
<b>Fettstoffwechselstörungen</b>	
– Statine abends geben	
<b>M. Addison</b>	
– Bei Corticoid-Substitution Cortisol-Rhythmik beachten	
– Hydrocortison zirkadian dosieren	
<b>Hypophysenvorderlappeninsuffizienz</b>	
– Hydrocortison zirkadian dosieren	

Tabelle 2

Tageszeitliche Unterschiede der Antihypertensivaverschreibung (nach S. 79 [2]).

<b>Hypertonie (24-Stunden-Blutdruckprofil)</b>	
Dipper, vorhandener nächtlicher Blutdruckabfall	ACE-Hemmer, morgens Calcium-Kanal-Blocker, morgens $\beta_2$ -Blocker, morgens
Non-Dipper, verminderter/aufgehobener nächtlicher Blutdruckabfall	Calcium-Kanal-Blocker, abends
<b>Augenkammerwasserfluss</b>	
Normal	$\beta_2$ -Mimetika, stärkere Erhöhung nachts
Glaukom	$\beta_2$ -Blocker, Verminderung nur tagsüber