

Hormesis

Eine systemdynamische Darstellung

Peter Bützer

„sola dosis facit venenum“

Allein die Dosis macht, dass etwas ein Gift ist.

Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim,

(1493-1541), genannt Paracelsus^a

(veröffentlicht: 1537/38, in „7 Defensiones“)

Inhalt

1	Definition.....	2
2	Praktischer Hintergrund	2
3	Beispiel Alkohol	4
3.1	Simulation (Typ 1)	4
3.2	Simulation (Typ 4)	6
4	Weitere Beispiele.....	8
5	Anderes Modell.....	9
6	Grenzen des Modells.....	9
7	Vorteile des Modells.....	11
8	Literatur.....	12

Hintergrundbild: Der streitbare Paracelsus

^a Paracelsus, Philippus Aureolus, eigentlich Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim, (1493-1541), schweizerischer Arzt und Chemiker. Paracelsus griff die medizinischen Glaubenssätze seiner Zeit an und behauptete, Krankheiten würden durch körperfremde Substanzen verursacht und liessen sich durch chemische Substanzen bekämpfen. Geboren in Einsiedeln.

Abstract

A new model of hormesis, based on a system-dynamics approach is presented and discussed with examples. The model uses the molecular based occupation theory of two different receptors.

The consequences of a coupling of this theory with the bateman-function is shown with an example.

A conclusion of the application of hormesis with the new model is, that hormesis is not generally applicable. The axis with the two effects is not uniform.

For risk-assessment hormesis with nonmonotone characteristics is the best model known.

1 Definition

Hormesis (griechisch: "Anregung, Anstoss", englisch: Adaptive Response = angepasste Antwort) wird das Phänomen genannt, dass vernünftig kleine Dosen^b von Wirkstoffen den umgekehrten oder einen anderen Effekt als grossen Dosen zeigen. Dieses Verhalten kann mit den üblichen monotonen^c Dosis-Wirkungs-Kurven¹ nicht dargestellt werden.

2 Praktischer Hintergrund

Gerade im Alltag versagen die üblichen pharmakologischen und toxikologischen Modelle, weil sie die Interpretation erzwingen, dass mehr von einem sinnvollen Wirkstoff besser seien, und geringste Mengen von Giften immer noch giftig sind^{2,3}. Die Verwendung einer Dosischwelle bei der Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bestenfalls ein provisorisches Hilfskonstrukt.

Wir brauchen Sauerstoff zum Leben, aber nicht zu viel. Einatmen von 100 %-igem Sauerstoff kann zu Problemen führen, weil das notwendige Kohlenstoffdioxid aus den Gefässen verdrängt wird. Auch die Hirnaktivität in Hypothalamus, der Insula sowie im Hippocampus kann bei diesen Konzentrationen zu stark erhöht werden. Somit ist zu wenig schlecht und mehr nicht immer besser.

Von fast allen Nahrungsmitteln⁴, Mineralstoffen, Spurenelementen⁵ und Medikamenten ist bekannt, dass geringe Dosen eine positive, grosse Dosen eine schädliche Wirkung auf den Organismus haben können. Dieser dosisabhängige „Umkehreffekt“ ist nicht nur bei synthetischen Medikamenten, sondern auch bei Medizinalpflanzen⁶ (Phytopharmaka) gut bekannt⁷ z.B. Baldrian (Valerianin, α -Methylpyrrolketon), Broccoli (Sulforaphane), Herbstzeitlose (Colchicin), Fingerhut (Digitalis), Kamille (Chamazulen), Johanniskraut (Flavonoide), Knoblauch (Allicin, Allium), Mistel (Viscotoxine), Rotwein (Resveratrol), Weidenrinde (Salicylsäure). Sogar bei krebserzeugenden Stoffen ist Hormesis nachgewiesen worden^{8,9}.

^b Die Homöopathie verwendet „Giftstoffe“ in extrem verdünnter Form als Heilmittel gegen Krankheiten. Dies ist im hormetischen Sinn nicht interpretierbar und eher einer Placebowirkung zuzuschreiben.

^c Die üblichen Dosis-Wirkungskurven sind als stetig steigende Kurven, monotone Kurven, entweder linear oder S-förmig ansteigend (logarithmisch-sigmoid).

Normalerweise werden in der Pharmakologie und in der Toxikologie lineare und S-förmige Dosis-Wirkungs-Kurven verwendet, die einen monotonen Anstieg der Wirkung in Funktion der Dosis zeigen. Damit lassen sich die beobachteten „Umkehreffekte“ nicht darstellen¹⁰. Dass sich dafür die Hormesis generalisiert auch nicht eignet, ist nicht verwunderlich¹¹.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve, welche einen „Umkehreffekt“ zeigt, also nicht monoton ist, nennt man Hormesis. Damit ist es möglich die Wirkung von Colchicin aus der Herbstzeitlose gegen Gicht und die Wirkung bei höheren Konzentrationen als Gift in einer Darstellung zu zeigen.

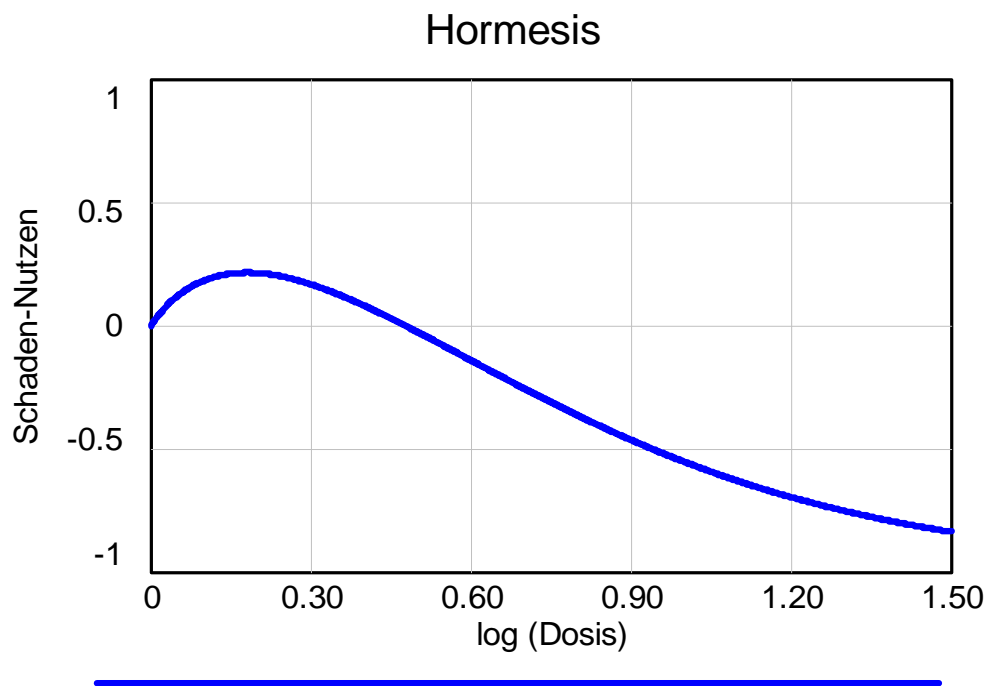


Abbildung 1: Dosis-Wirkungs-Kurve von Colchicin. Positive y-Werte stellen die pharmakologische Wirkung gegen Gicht (Nutzen), negative y-Werte die toxikologische Wirkung als Mitose-Hemmstoff (Schaden) dar.

Bei relativ kleinen Konzentrationen ist ein Nutzen von Colchicin als Medikament vorhanden, bei grossen Konzentrationen tritt ein immer grösserer Schaden als Gift auf.

Mit der Hormesis lässt sich die Homöopathie nicht begründen, weil bei ganz kleinen Konzentrationen der Nutzen praktisch nicht vorhanden ist.

Folgerung:

Die Hormesis eignet sich sehr gut um eine Risikobeurteilung von Wirkstoffen vorzunehmen.

Für die Hormesis sind keine molekular basierten Modelle etabliert. Mit einem Ansatz auf der Basis von zwei unterschiedlich wirksamen, sich entgegengesetzt verhaltenden Rezeptoren soll diese Lücke gefüllt werden.

3 Beispiel Alkohol

Wer wenig Alkohol zu sich nimmt spürt die anregende Wirkung und hat gesundheitliche Vorteile¹² (E2, Kd2, Em2). Bei grossen Dosen ist diese Droge betäubend und schädigend (E1, Kd1, Em1). Die Darstellung mit der Hormesis, mit dem relativen Effekt auf der Ordinate und dem Logarithmus der Dosis auf der Abszisse könnte systemdynamisch folgenden Verlauf zeigen:

3.1 Simulation^d (Typ 1)¹³

Annahmen:

- Als Modell wird die Occupationstheorie verwendet.
- Es gibt zwei Rezeptoren E1 und E2 mit unterschiedlicher Wirksamkeit Kd1 und Kd2 (engl. potency¹⁴ of a drug).
- Ein Rezeptor produziert eine positive, einer eine negative Wirkung.
- Der maximale Effekt ist für Rezeptor 1 Em1, für Rezeptor 2 Em2.

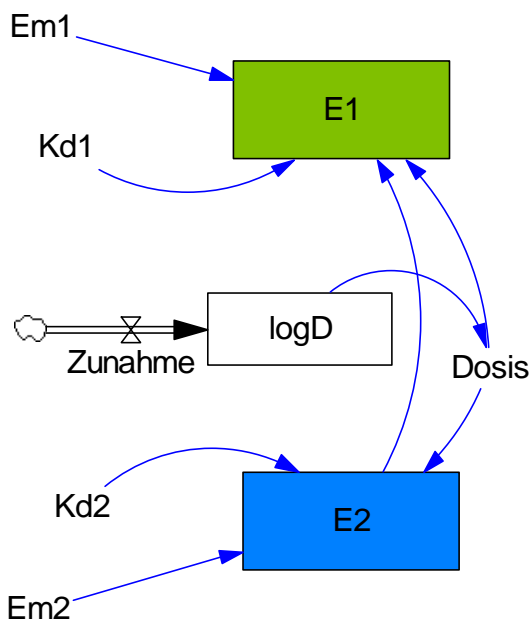
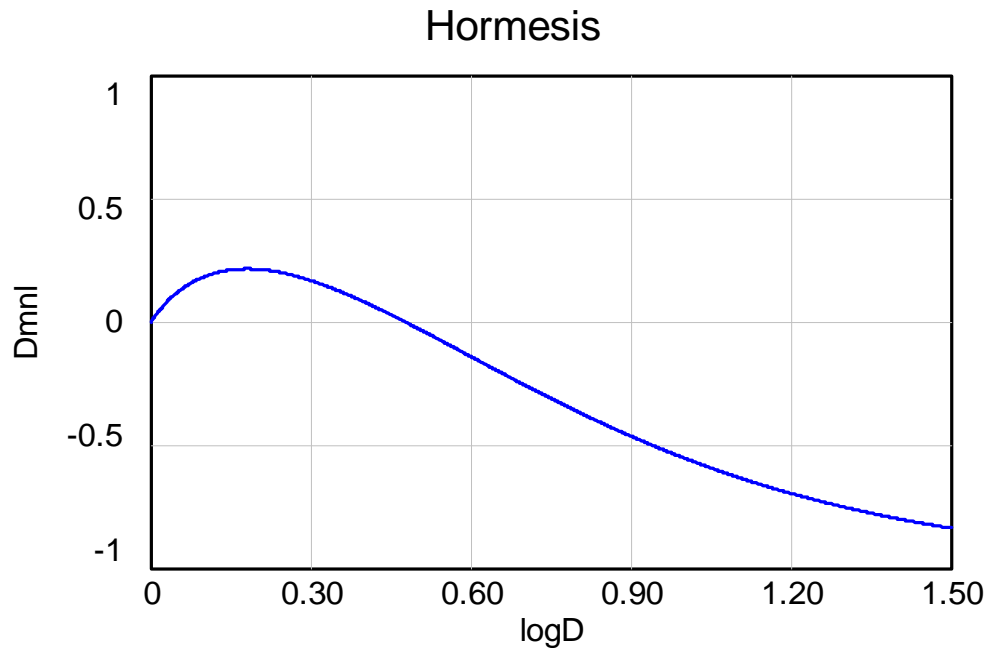


Abbildung 2: Simulationsdiagramm der Dosis-Wirkung von Alkohol mit anregendem Effekt bei kleinen (Kd 0) und betäubendem Effekt (Kd) bei grossen Konzentrationen

^d Vensim © PLE, Simulations-Software, Ventana Systems Inc., www.vensim.com/download.html, 2008-08-13



E1 : Current —————

Abbildung 3: Dosis-Wirkungs-Kurve der Hormesis von Alkohol. Positive Werte des relativen Effekts entsprechen positiven Wirkungen, negative Werte negativen Wirkungen (maximaler relativer Effekt =1 resp. minimal -1). Bei y=0 heben sich die anregenden und die betäubenden Wirkungen auf.

Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) Dosis= $10^{\log D - 1}$
Units: Dmnl [0,?]
Dosiszunahme für die Dosisachse der Funktion
- (02) E1= $-Em1 \cdot (Dosis) / (Kd1 + Dosis) + E2$
Units: Dmnl [0,1]
Effekt: gesamthaft
- (03) E2= $Em2 \cdot (Dosis) / (Kd2 + Dosis)$
Units: Dmnl [0,1]
Effekt der reziproken Wirkung
- (04) Em1= 2
Units: Dmnl [0,?]
maximaler Effekt
- (05) Em2= 1
Units: Dmnl [0,?]
maximaler Effekt
- (06) FINAL TIME = 1.5
Units: Second
The final time for the simulation.
- (07) INITIAL TIME = 0
Units: Second
The initial time for the simulation.
- (08) Kd1= 3
Units: Dmnl [0,?]
Dissoziationskonstante der "normalen" Wirkung
- (09) Kd2= 0.5
Units: Dmnl [0,?]
Dissoziationskonstante der "reziproken" Wirkung
- (10) logD= INTEG (Zunahme, 0)
Units: Dmnl [0,?]
log Dosiszunahme als Zeitfunktion

- (11) SAVEPER = TIME STEP
Units: Second [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (12) TIME STEP = 0.001
Units: Second [0,?]
The time step for the simulation.
- (13) Zunahme= 1*1
Units: 1/Second [1,1]
logarithmischer Anstieg der Dosiszunahme

Folgerung:

Diese Simulation zeigt an Anfang den positiven und anschliessend den negativen Effekt.

3.2 Simulation (Typ 4)¹⁵

Der zeitliche Verlauf der Konzentration eines Wirkstoffs im Blut wird üblicherweise mit einem Ein- oder Zweikompartiment-Modell beschrieben und folgt prinzipiell folgendem Kurvenverlauf:

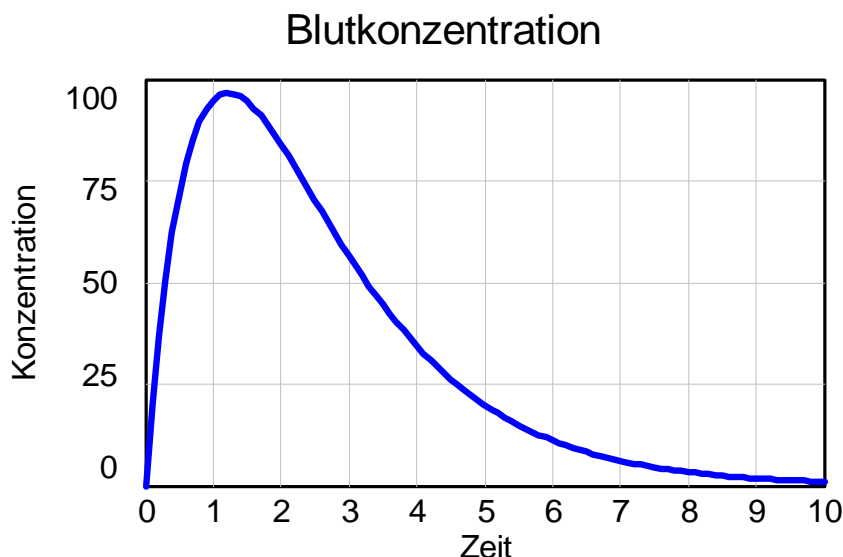


Abbildung 4: Prinzipieller zeitlicher Verlauf der Konzentration eines Wirkstoffs im Blut. Die kleinen Konzentrationen werden am Anfang und am Schluss erreicht.

Dieser Verlauf zeigt, dass bei einem Wirkstoff in genügend hoher Dosis am Anfang und am Schluss auch Bereiche mit kleinen Konzentrationen durchlaufen werden. Interessant müsste demnach eine Kopplung die Konzentrations-Effekt-Beziehung¹⁶ dieses Verlaufs mit der Hormesis sein.

Annahmen:

- Als Modell wird die Bateman-Funktion^{17,18} verwendet.
- Es gibt zwei dosisabhängige Effekte.
- Ein Rezeptor hat eine grosse Wirksamkeit, der andere eine kleine (Kd).
- Der Gesamteffekt ist die Summe der beiden Effekte.

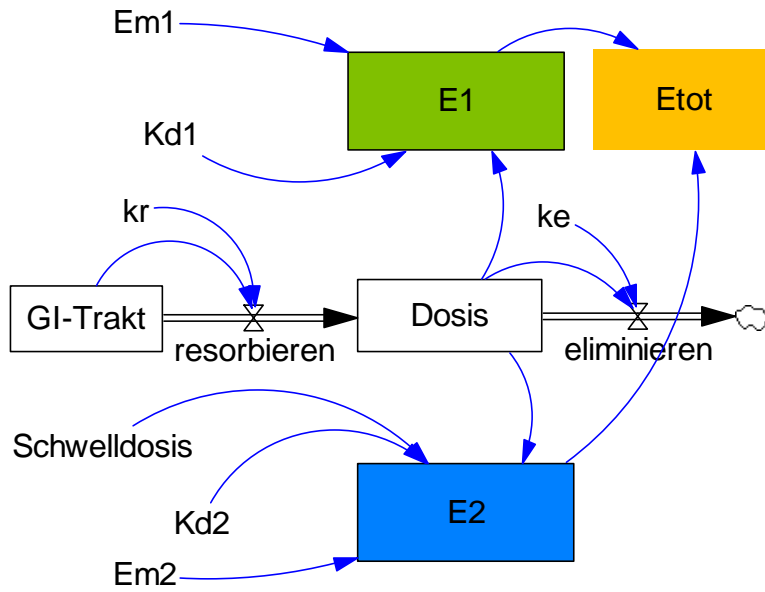
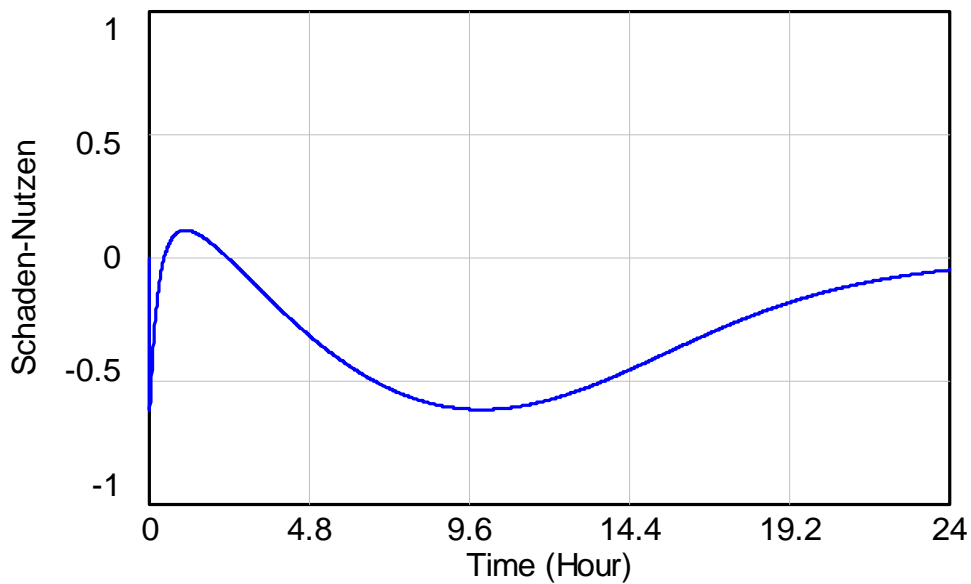


Abbildung 5: Simulationsdiagramm des zeitlichen Verlaufs der Alkoholwirkung mit einem anregenden (Kd 0) und einem betäubenden Effekt (Kd)

Hormesis



Erel

Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Alkoholwirkung. Anfänglich anregend (positive Werte), dann betäubend (negative Werte).

Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) $Dosis = \text{INTEG}(\text{resorbieren} - \text{eliminieren}, 0)$
Units: mg [0,?]
- (02) $E1 = \frac{Em1 * (Dosis)}{Kd1 + Dosis}$
Units: Dmnl [0,1]
Effekt: gesamthaft
- (03) $E2 = \frac{Em2 * (Dosis - \text{Schwelldosis})}{Kd2 + Dosis - \text{Schwelldosis}}$
Units: Dmnl [0,1]
Effekt der reziproken Wirkung
- (04) $\text{eliminieren} = ke * Dosis$

- Units: mg/Hour [0,?]
Geschwindigkeit mit der eliminiert wird
- (05) $Em1 = 2$
Units: Dmnl [0,?]
maximaler Effekt
- (06) $Em2 = 1$
Units: Dmnl [0,?]
maximaler Effekt
- (07) $Etot = E1 - E2$
Units: Dmnl
Summe der beiden Effekte. Ein Effekt wird meist negativ genommen, also $E1 + (-E2)$
- (08) FINAL TIME = 48
Units: Hour
The final time for the simulation.
- (09) "GI-Trakt" = INTEG (-resorbieren, 10)
Units: mg [0,?]
Menge im Gastrointestinal-Trakt
- (10) INITIAL TIME = 0
Units: Hour
The initial time for the simulation.
- (11) $Kd1 = 6$
Units: mg [0,10]
Dissoziationskonstante der "normalen" Wirkung
- (12) $Kd2 = 0.15$
Units: mg [0,?]
Dissoziationskonstante der "reziproken" Wirkung
- (13) $ke = 0.3$
Units: 1/Hour [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der Elimination
- (14) $kr = 2$
Units: 1/Hour [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeitskonstante der Resorption
- (15) resorbieren = $kr * \text{"GI-Trakt"}$
Units: mg/Hour [0,?]
Geschwindigkeit mit der resorbiert wird
- (16) SAVEPER = TIME STEP
Units: Hour [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (17) Schwelldosis = 0
Units: mg [0,1]
Schwelldosis für die Wirkung mit der grösseren Wirksamkeit
- (18) TIME STEP = 0.01
Units: Hour [0,?]
The time step for the simulation.

Die Hormesis von Alkohol (Ethanol) ist gut bekannt¹⁹. Das Modell kann den Wirkungsverlauf korrekt darstellen.

4 Weitere Beispiele

Megadosen von Vitamin C als Injektionen in der Grössenordnung von 4g pro kg Körpergewicht können Tumorzellen von aussen angreifen, indem Nachbarzellen angeregt werden den Gegenspieler, das Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid (H_2O_2), zu produzieren^{20, 21}.

Die Wirkung von Antibiotika. Bei kleinen Konzentrationen wird die Bildung von Resistenzen gefördert, grosse Konzentrationen sind bakteriostatisch oder gar bakterizid.

„Die Fähigkeit uns zu wundern, ist das Einzige, was wir brauchen, um gute Philosophen zu werden.“

Gaarder Jostein (norwegischer Schriftsteller, 1952)²²

5 Anderes Modell

Hormetische Effekte werden manchmal auch dadurch erklärt, dass niedrige Dosen von schädlichen Substanzen die körpereigenen Abwehrkräfte stärken – daher der englische Begriff „Adaptive Response“. Dies ist in gewisser Weise verwandt mit dem Prinzip der „Abhärtung“. Ein Beispiel dafür ist die Mitohormesis. So wird ein biochemischer Prozess genannt, der über die Aktivierung von Mitochondrien zu einer Vermehrung von freien Radikalen in der Zelle führt, welche dann eine Aktivierung der zelleigenen Abwehr gegen Sauerstoffradikale zur Folge hat. Dieser Prozess der Mitohormesis wurde durch den deutschen Arzt Michael Ristow (1967-) nachgewiesen²³.

6 Grenzen des Modells

Die Hormesis erlaubt Wirkung und Nebenwirkung in einem Modell darzustellen. Häufig sind diese beiden Wirkungen in der molekularen Auslösung und in den Symptomen verschieden. Die auf der Ordinate aufgetragenen Effekte können wohl mit ihrem Vorzeichen Hinweise auf positive oder negative Wirkungen anzeigen, es sind aber meist unterschiedliche Eigenschaften.

Beispiel:

Acetylsalicylsäure zeigt schon bei kleinen Konzentrationen eine Hemmung der Blutplättchen-Aggregation, aber erst bei grossen Konzentrationen die schmerzstillende, entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung.

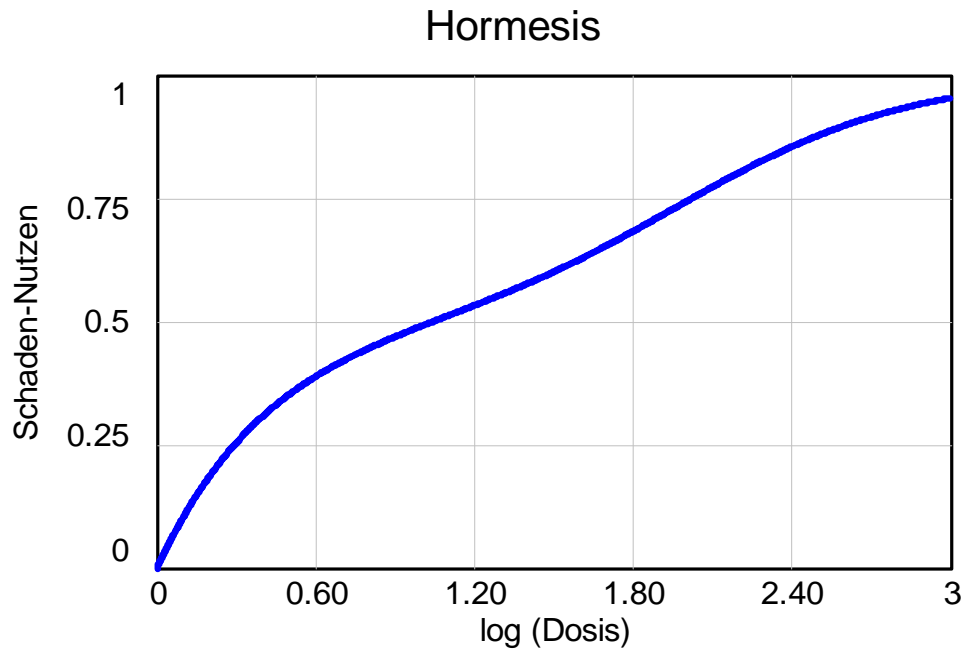


Abbildung 7: Acetylsalicylsäure mit dem antithrombotischen Effekt bei kleinen und dem schmerzstillenden Effekt bei grossen Dosen. Werden beide Effekte positiv beurteilt, dann ergibt sich ein monoton steigender Verlauf.

Bei einer Anwendung gegen Rheuma oder bei Verwendung bei Zahnschmerzen vor einer Zahnextraktion ist die antithrombotische Wirkung ein unerwünschter Nebeneffekt, der wäre dann negativ zu beurteilen.

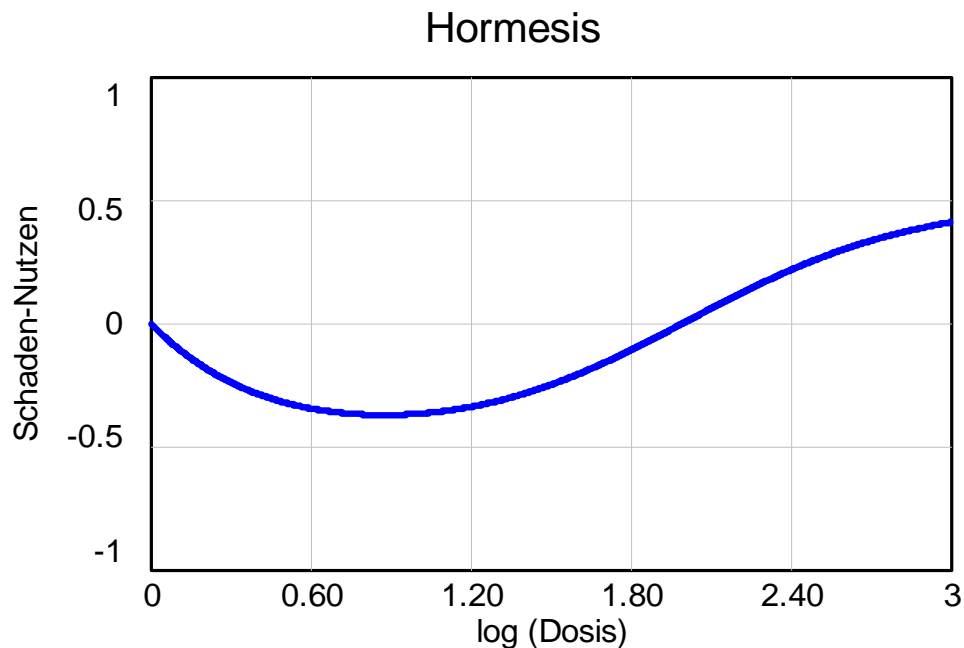


Abbildung 8: Acetylsalicylsäure mit dem antithrombotischen Effekt bei kleinen und dem schmerzstillenden Effekt bei grossen Dosen. Wird der antithrombotische Effekt negativ und der schmerzstillende Effekt positiv beurteilt, dann ergibt sich ein typisch hormetischer Verlauf.

Die zu enge Definition, dass hormetische Effekte auftreten indem niedrige Dosen von schädlichen Substanzen die körpereigenen Abwehrkräfte stärken, muss für eine sinnvolle Anwendung erweitert werden.

Viel von grundsätzlicher Kritik am Modell der Hormesis ist richtig²⁴, aber die sehr sinnvollen Teile werden durch die der Kritik zu Grunde gelegte Definition^e ausgeblendet. Entscheidend an der Hormesis ist letztlich der nicht monotone Verlauf!

7 Vorteile des Modells

Die nicht monotone Darstellung hat bei allen intrinsischen Nachteilen den ganz grossen Vorteil, dass pharmakologisch erwünschte und toxikologisch unerwünschte Wirkungen mit einer zusammenhängende Aussage zusammengefasst werden kann.

Für eine Risikobeurteilung²⁵ ist dieses Modell besser als die üblichen pharmakologischen und toxikologischen Modelle.

Ein praktisches Beispiel aus dem Alltag. Die Einnahme von Magnesium bei Muskelkrämpfen und als Supplement im Sport ist weit verbreitet. Dabei ist die Meinung weit verbreitet, dass mehr Magnesium auch in höchsten Dosen mehr nützt. Nicht selten führt das zu Durchfall, was eigentlich ein Zeichen sein sollte, die Dosis zu senken. Weil Magnesium aber ein „natürlicher“ Mineralstoff ist, werden trotzdem zu hohe Dosen empfohlen und eingenommen.

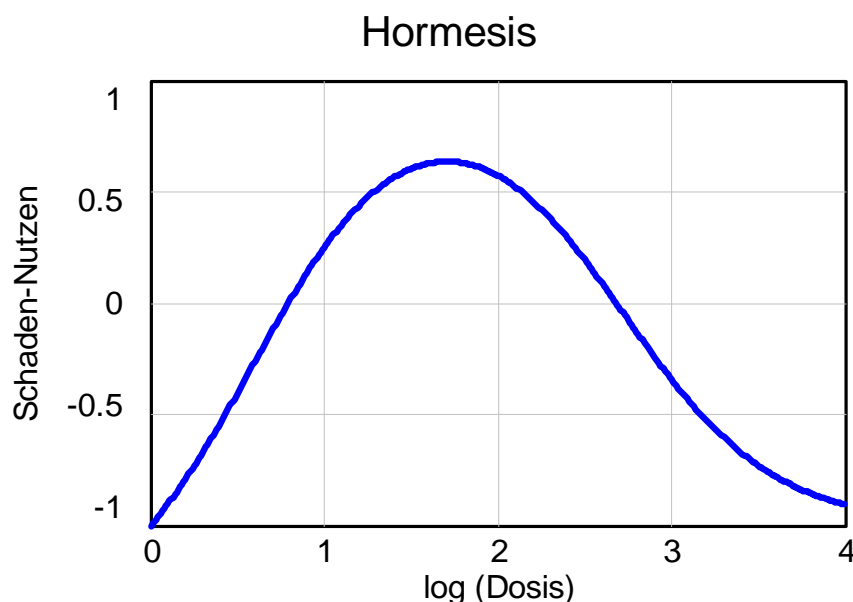


Abbildung 9: Hormesis der Wirkung von Magnesium. Kleine Dosen (Schaden-Nutzen $y < 0$) führen zu Mangelerscheinungen, mittlere Dosen sind notwendig und nützlich (Schaden-Nutzen $y > 0$), hohe Dosen sind schädlich (Schaden-Nutzen $y < 0$).

^e Hormesis (defined operationally as low-dose stimulation, high-dose inhibition)

Diese Darstellung ist auch für Laien verständlich und könnte zu einem vernünftigen, wissenschaftlich begründetem Verhalten beitragen.

8 Literatur

- ¹ Reichl F.X., Taschenatlas der Toxikologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1997, S.8,9
- ² Calabrese E.J., Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine, EMBO reports, Vol. 5, 2004, p. pp.37-S40
- ³ Cook R., Calabrese E.J., The Importance of Hormesis to Public Health, Environmental Health Perspectives, Vol. 114, No. 11, November, 2006, pp.1631-1635
- ⁴ Hayes D.P., Nutritional hormesis, Eur J Clin Nutr, 61, August 2, 2006, pp.147-159
- ⁵ Calabrese E.J., Mattson M., Best in small doses, New Scientist, 9 August, 2008, pp.36-39
- ⁶ Hiller K.M., Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen, Spektrum, Akademischer Verlag, Melzig – Heidelberg, CD-ROM, ISBN 3-8274-0414-2, 2000
- ⁷ Calabrese E.J., Baldwin L.A., Hormesis as a Biological Hypothesis, Environ Health Perspect, 106 (Suppl 1), 1998, pp.357-362
- ⁸ Kinoshita A., Wanibuchi H., Wei M., Fukusuma Sh., Hormesis in Carcinogenicity of Non-Carcinogens, J Toxicol Pathol, 19, 2006, pp.11-122
- ⁹ Calabrese E.J., Staudenmayer J.W., Stanek E.J., Hoffmann G.R., Hormesis Outperforms Threshold Model in National Cancer Institute Antitumor Drug Screening Database, Toxicological Sciences, 94(2), 2006, pp.368–378
- ¹⁰ Calabrese E.J., Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists, Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 27, No. 7, 2008, pp. 1451–1474
- ¹¹ Rodricks J.V., Hormesis and Toxicological Risk Assessment, Toxicological Sciences 71, 2003, pp.134-136
- ¹² Basu J., International study questions health benefits of moderate drinking, University of California - San Francisco, www.eurekalert.org/pub_releases/2006-03/uoc--isq032706.php, 2008-08-12
- ¹³ Bützer P., Roth M., Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 37ff
- ¹⁴ Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke.(Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim, 1992, 17
- ¹⁵ Bützer P., Roth M., Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 57ff
- ¹⁶ Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A., Taschenbuch der Pharmakologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1994, S. 54.57
- ¹⁷ Liedtke R.K., Wörterbuch der Klinischen Pharmakologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1980, 11
- ¹⁸ Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A., Taschenbuch der Pharmakologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1994, S.47
- ¹⁹ Kinoshita A., Wanibuchi H., Wei M., Fukusuma Sh., Hormesis in Carcinogenicity of Non-Carcinogens, J Toxicol Pathol, 19, 2006, p.116

-
- ²⁰ Chen, Q. et al.: Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 10.1073.pnas.0804226105, 2008
- ²¹ Aldhous P., Vitamin V: cancer's friend or foe?, New Scientist, 9 August, 2008, p.10
- ²² Gaarder J., Sofies Welt, Carl Hauser Verlag, München/Wien, 1993, S. 23
- ²³ Schulz T.J., Zarse K., Voigt A., Urban N., Birringer M., Ristow M., Glucose Restriction Extends *Caenorhabditis elegans* Life Span by Inducing Mitochondrial Respiration and Increasing Oxidative Stress, Cell Metab., Oct, 6 (4), 2007, pp.280-93
- ²⁴ Thayer K.A., Melnick R., Burns K., Davis D., Huff1 J., Fundamental Flaws of Hormesis for Public Health Decisions, Environ Health Perspect. October; 113(10), 2005, pp.1271–1276, Published online 2005 June 15. doi: 10.1289/ehp.7811
- ²⁵ Bützer P., Sicherheit mit Risiko, ABC-Bulletin, Heft 3, 3, September 1999, S.1, Fortsetzung Heft 4, S.2