

Kleine Menge, große Wirkung? Mikrodosen – ein Überblick

R. Schüppel

Unsere Erfahrung bestätigt es immer wieder, die Welt funktioniert offensichtlich größtenteils nach dem einfachen „Je-desto-Prinzip“: Je länger wir uns nicht eingecremt in der Sonne aufhalten, desto schlimmer wird der Sonnenbrand, je mehr Weihnachtsplätzchen wir essen, desto höher ist die Gewichtsanzeige an Neujahr auf der Waage und je intensiver wir im Sommer die Blumen gießen, desto schöner blühen sie. Allerdings wissen erfahrene Hobbygärtner, dass der Wasserbedarf je nach Pflanzenart stark variieren kann und dass es z. B. neben einem Zuwenig an Dünger auch ein Zuviel gibt.

In komplexen biologischen Systemen sorgt der Austausch mit der Umwelt in Verbindung mit evolutionär optimierter Autoregulation dafür, dass alle benötigten Stoffe in der „richtigen Menge am richtigen Ort“ vorhanden sind. Beim Menschen reicht das von den Spurenelementen (tägliche Zufuhr im Bereich von Mikro- und Milligramm) über Kohlenhydrate (ca. 250 g) bis zum Wasser mit etwa zwei Litern. Wie sieht das bei von außen zugeführten Substanzen aus, die nicht zum täglichen und natürlichen Ablauf gehören, sondern die aus therapeutischen Gründen eingenommen werden? Meistens bewegt sich deren Tagesdosis im Milligramm-, seltener im Grammbereich, was schon einmal nahelegt, dass Pharmaka grundsätzlich in vergleichsweise kleinen Dosen wirken.

Die Dosiswirkungskurven

Wir kennen aus der Pharmakologie die Dosiswirkungskurven, die übli-

cherweise S-förmig verlaufen, mit einem fehlenden bzw. sehr langsamen Anstieg der Wirkung bei kleinen Dosen, dann linearem Verlauf, bis schließlich die Sättigung erreicht ist [1]. Zu beachten ist dabei, dass die auf der x-Achse aufgetragene Dosis in der Regel logarithmisch transformiert wird, tatsächlich also wesentlich flacher verläuft, was die Darstellung aber unübersichtlich machen würde. Selten dargestellt, aber genauso wichtig sind Dosis-Nebenwirkungskurven. Die in den Beipackzetteln dargestellte Häufigkeit der Nebenwirkungen pro behandelter Patient ist eine wichtige Information, lässt aber die Tatsache außer Acht, dass diese auch dosisabhängig sind und zusätzlich nicht zwangsläufig die identische S-Kurve zu dem des Wirkungsverlaufes aufweisen müssen. Bedacht werden sollte zudem, dass es nur indirekt auf die eingenommene Arzneimittelmenge ankommt. Ent-

scheidend ist die Konzentration am Wirkort. Verabreichte Dosis und Blutspiegel sind daher nur (die allerdings besten leicht verfügbaren) Surrogatparameter für die Abschätzung der erhofften Wirkung.

Hormesis?

Üblicherweise „spielt die Musik“ in der medizinischen Praxis im Mittelteil der Dosiswirkungskurve, entlang dieser findet die Pharmakotherapie statt. Der Hochdosisbereich kann im Einzelfall wichtig werden, ansonsten bleibt er eine Domäne der Toxikologie. Was aber ist mit den niedrigen Dosen? Die Forschung hat sich bisher überwiegend auf die Frage konzentriert, ob sich aus den Effekten sehr geringer Mengen neu entwickelter Pharmaka auf die Wirkung im geplanten Therapiebereich, auf Interaktionen oder Nebenwirkungen schließen lässt. Für eine Reihe von Substanzgruppen scheint dies auch der Fall zu sein

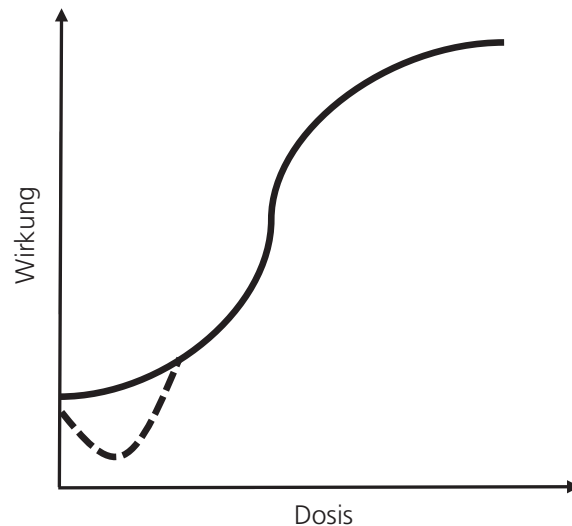


Abb. 1: Beziehung zwischen einem Input und einem zugehörigen Output, z. B. als Dosiswirkungskurve, durchgezogene Linie: konventionelle Theorie; gestrichelte Linie: Hormesis; mod. nach [1, 3].