

Wissenschaftsgeschichte

Dosis und Wirkung in der Toxikologie: die Haber'sche Regel und Ableitungen

VOLKER WUNDERLICH

MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN (MDC),
HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT, BERLIN

DOI: 10.1007/s12268-019-0203-2
© Springer-Verlag 2019

■ Eines der fundamentalen Prinzipien der Toxikologie ist das $c \cdot t$ -Konzept. Es besagt, dass identische Wirkungen für einen biologischen Endpunkt resultieren, wenn das Produkt aus der Konzentration c eines toxischen Agens und der Einwirkungszeit t gleich groß ist:

$$c \cdot t = \text{const.} \quad (\text{Gl. 1})$$

Ein Agens ist folglich umso giftiger, je kleiner das $c \cdot t$ -Produkt ist. Die Gleichung wird nach dem Physikochemiker und Nobelpreisträger Fritz Haber (1868–1934) als Haber'sche Regel bezeichnet, obwohl sie in ähnlicher Weise bereits von Ernest Warren (1871–1945) im Jahre 1900 und wenig später von Wilhelm Ostwald (1853–1932) konzipiert worden war. Während des Ersten Weltkrieges hatte Haber ein großes Team mit zahlreichen Wissenschaftlern versammelt, um Probleme des vom deutschen Militär ab 1915 geführten Gaskriegs zu bearbeiten. Zu dem Team gehörte der Würzburger Pharmakologe Ferdinand Flury (1877–1947), der für die Toxikologie der Kampfgase zuständig war und als der eigentliche Urheber der Regel gelten kann, die er aber selbst nach Haber zu benennen empfahl. Möglicherweise hatte Haber die Gleichung schon früher bei internen Diskussionen vorgeschlagen. Wegen seiner Rolle im Gaskrieg musste sich Haber nach dem Krieg vor einem parlamentarischen Untersuchungsausschuss des Reichstags verantworten. Dort stellte er die heute als authentisch betrachtete Formulierung der Regel vor [1]. Sie war mit verschiedenen Giftgasen in Untersuchungen an Katzen getestet worden und für Zeiten bis zu wenigen Stunden gültig. Ihre wissenschaftliche Begründung hatte Flury bereits in den Jahren 1919 und 1921 gegeben

[2, 3]. Die Regel gilt für Stoffe, die unter bestimmten Bedingungen irreversibel an zelluläre Rezeptoren binden. Für derartige Stoffe trifft der berühmte Satz des Paracelsus (1493–1541) „Nur die Dosis macht das Gift“ (*Sola dosis facit venenum*) nicht zu, sondern ist durch das Diktum „Dosis und Zeit machen das Gift“ zu ersetzen. Wenn hingegen die Bindung an den Rezeptor schnell reversibel ist (t gegen 0), wird die Wirkung – wie von Paracelsus beschrieben – allein durch die Konzentration des Giftes bestimmt (Konzentrationsgifte).

Schon die Zeitgenossen von Haber und er selbst hatten bemerkt, dass die Regel nur unter bestimmten Bedingungen gültig und in vielen Fällen nicht anwendbar war. Deshalb modifizierte der Biologe und Statistiker Chester I. Bliss (1899–1979) im Jahre 1940 das Konzept [4]. Abweichungen von der Haber'schen Regel ließen sich verringern, wenn komplexere Modelle verwendet wurden. Insbesondere schlug Bliss für die Konzentration in Gl. 1 einen Exponenten vor:

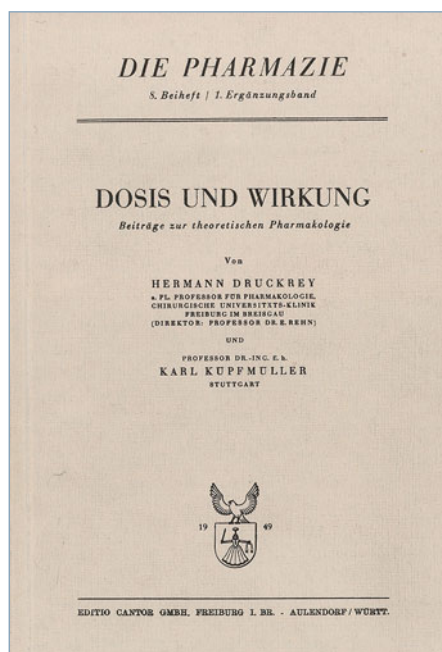
$$c^m \cdot t = \text{const.} \quad \text{mit } m > 1 \quad (\text{Gl. 2})$$

Dennoch blieben die erreichten Resultate unbefriedigend. Es erwies sich, dass die Ergebnisse durch viele Faktoren beeinflusst wurden, die heute unter den Begriffen Toxikokinetik und Toxikodynamik zusammengefasst werden.

Schwierigkeiten mit der Anwendung der $c \cdot t$ -Regel hatte auch der Pharmakologe und Krebsforscher Hermann Druckrey (1904–1994). Ihn interessierten die Verhältnisse von Dosis und Wirkung bei der Kanzerogenese. An einer großen Zahl von Ratten, die peroral mit dem Leberkrebs-erzeugenden 4-(Dimethylamino)azobenzol (Buttergelb) behandelt wurden, untersuchte er in einem weiten Dosisbereich die Beziehungen zwischen der täglichen Buttergelbaufnahme und der Zeit

bis zum Auftreten der ersten Lebertumoren. Der Versuch wurde während des Zweiten Weltkrieges durchgeführt. Allerdings konnte Druckrey die noch vor Kriegsende erhaltenen Ergebnisse zunächst nicht interpretieren. Dann kam ihm ein Zufall zu Hilfe. Als überzeugter Nationalsozialist und SA-Oberführer war Druckrey seit 1944 Leiter eines Pharmakologischen Instituts der Polizei in Wien gewesen, das dem Reichsarzt-SS direkt unterstand. Er wurde deshalb nach dem Krieg von der alliierten Besatzungsmacht für zweieinhalb Jahre interniert. In einem der Lager traf er zufällig den ihm zuvor nicht bekannten Elektroingenieur Karl Küpfmüller (1897–1977), einen der Pioniere der Elektro- und Nachrichtentechnik in Deutschland. Küpfmüller war zuletzt hoch dekoriertes Leiter des Wissenschaftlichen Führungsstabes der Kriegsmarine und SS-Obersturmbannführer gewesen und wurde nach Kriegsende ebenfalls interniert. Im unterfränkischen Lager Hammelburg kam es mit Erlaubnis der Lagerleitung zu einer mehrmonatigen interdisziplinären Zusammenarbeit dieser beiden Forscher „mit Papier, Bleistift und Rechenschieber“ [5, 6]. Noch aus dem Lager reichten sie eine bemerkenswerte Abhandlung ein [7] und bereiteten eine wegweisende Publikation vor, die vor genau 70 Jahren erschienen ist [8] (**Abb. 1**). Damit begründeten sie die Lehre von den Summationsgiften. Zu dieser Klasse von Giften, für die keine wirkungsfreie Dosis existiert, gehören unter anderem genotoxisch wirkende Stoffe, wie zahlreiche Kanzerogene und ionisierende Strahlen. Neuerdings müssen auch die Neonikotinoide dazu gezählt werden (siehe unten).

In vielen Fällen ist nicht nur die Bindung der giftigen Stoffe an den zellulären Rezeptor (z. B. DNA), sondern auch die ausgelöste biologische Wirkung (z. B. Mutation) irreversibel. Druckrey und Küpfmüller kamen in theoretischen, mathematisch fundierten Betrachtungen (die hier nicht dargestellt werden können, vgl. [8]) zu dem Schluss, dass sich in solchen Fällen die Einzeldosen eines giftigen Stoffes verlustlos zu einer Gesamtwirkung summieren. Für derartige Stoffe bzw. für ioni-



▲ **Abb. 1:** Umschlagseite der Schrift *Dosis und Wirkung* von Hermann Druckrey und Karl Küpfmüller 1949 (mit freundlicher Genehmigung des Verlages).

sierende Strahlen gibt es nach Auffassung der meisten Forscher auch keine Schwellenwerte, was wenige Autoren allerdings anzweifeln. Zudem kann sich trotz sinkender Stoffkonzentrationen mit wachsender Expositionszeit der biologische Effekt enorm verstärken. Die $c \cdot t$ -Beziehung in der Form

$$c \cdot t^n = \text{const.} \quad (\text{Gl. 3})$$

ist als Druckrey-Küpfmüller-Gleichung mit $n > 1$ bekannt. Für $n = 1$ ist es die ursprüngliche Haber'sche Regel. Für verschiedene Kanzerogene liegt der Exponent n gewöhnlich

zwischen 2 und 5, wie Druckrey in umfangreichen experimentellen Untersuchungen nachgewiesen hat. Die für dieselbe krebserzeugende Wirkung erforderliche Kanzerogenmenge war dabei umso kleiner, je länger die Exposition mit dem jeweiligen Kanzerogen gedauert hatte. Verallgemeinert ist diese Erkenntnis von großer praktischer Bedeutung für die Risikobewertung von Chemikalien. Zunehmend wird erkannt, dass das Paracelsus-Theorem für solche Bewertungen nicht geeignet ist, sondern dass auch längere Expositionszeiten berücksichtigt werden müssen.

Gelegentlich können auch historische Artikel zu neuen experimentellen Untersuchungen anregen. Dies geschah nach Erscheinen der Arbeiten [5, 6]. Im Jahr 2010 konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Toxizität von Neonikotinoiden (darunter das vielfach verwendete Imidacloprid) bei Arthropoden der Druckrey-Küpfmüller-Gleichung genügt [9]. Diese Gruppe von Insektiziden wird in hohem Maße verdächtigt, für das seit den 1990er-Jahren beobachtete dramatische Insektensterben und den damit im Zusammenhang stehenden Rückgang vieler insektenfressender Vogelarten verantwortlich zu sein. Dabei ist zu beachten, dass sich auch geringste Konzentrationen von Neonikotinoiden in der Umwelt (Boden, Grundwasser) mit der Zeit als Verstärkungsfaktor zu einer schädlichen Wirkung summieren können [10].

Aufgrund neuerer Forschungen können die Haber'sche Regel sowie auch die von Bliss und Druckrey/Küpfmüller gegebenen Formulierungen als Spezialfälle einer allgemein gültigen Formel betrachtet werden. Die zuerst von Druckrey/Küpfmüller mit einem Exponenten beschriebene besondere Rolle der Zeit bei $c \cdot t$ -Beziehungen hat zu einem neuen Verständ-

nis der zuvor nicht genügend berücksichtigten Zeit als Faktor der Toxizität wesentlich beigetragen. Vorgänge wie Metabolismus des toxischen Agens, Entgiftung, Bioverfügbarkeit, Schädigung und Reparatur der DNA sind heute als Größen erkannt, die den Faktor Zeit beeinflussen. Alle diese Vorgänge bedingen die enorme Komplexität der Dosis-Wirkungs-Beziehungen in der Toxikologie. ■

Literatur

- [1] Haber F (1924) Geschichte des Gaskriegs. In: Haber F. Fünf Vorträge aus den Jahren 1920–23. Springer, Berlin, S 76–92
- [2] Flury F (1921) Über Kampfgasvergiftungen. I. Über Reizgase. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 13:1–15
- [3] Witschi H (1999) Some notes on the history of Haber's law. Toxicol Sci 50:164–168
- [4] Bliss CI (1940) The relation between exposure time, concentration and toxicity in experiments on insecticides. Ann Entomol Soc Am 33:721–766
- [5] Wunderlich V (2005) Zur Entstehungsgeschichte der Druckrey-Küpfmüller-Schriften (1948–1949): Dosis und Wirkung bei krebserzeugenden Stoffen. Medizinhist J 40:369–397
- [6] Wunderlich V (2008) „Mit Papier, Bleistift und Rechenschieber“. Der Krebsforscher Hermann Druckrey im Internierungslager Hammelburg (1946–1947). Medizinhist J 43:327–343
- [7] Druckrey H, Küpfmüller K (1948) Quantitative Analyse der Krebsentstehung. Z Naturforsch 3b:254–266
- [8] Druckrey H, Küpfmüller K (1949) Dosis und Wirkung. Beiträge zur theoretischen Pharmakologie. Editio Cantor, Freiburg i. Br./Aulendorf (Nachdruck 1985)
- [9] Tennekens HA (2010) The significance of the Druckrey-Küpfmüller equation for risk assessment – the toxicity of neonicotinoid insecticides to arthropods is reinforced by exposure time. Toxicology 276:1–14
- [10] Tennekens HA (2019) Imidacloprid and the Druckrey-Küpfmüller equation – The fundamental importance of the nature of receptor binding and associated adverse effects. Open Acc J Toxicol 3, doi: 10.19080/OAJT.2018.03.555623

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. em. Volker Wunderlich
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Robert-Rössle-Straße 10
D-13125 Berlin
vwunder@mdc-berlin.de