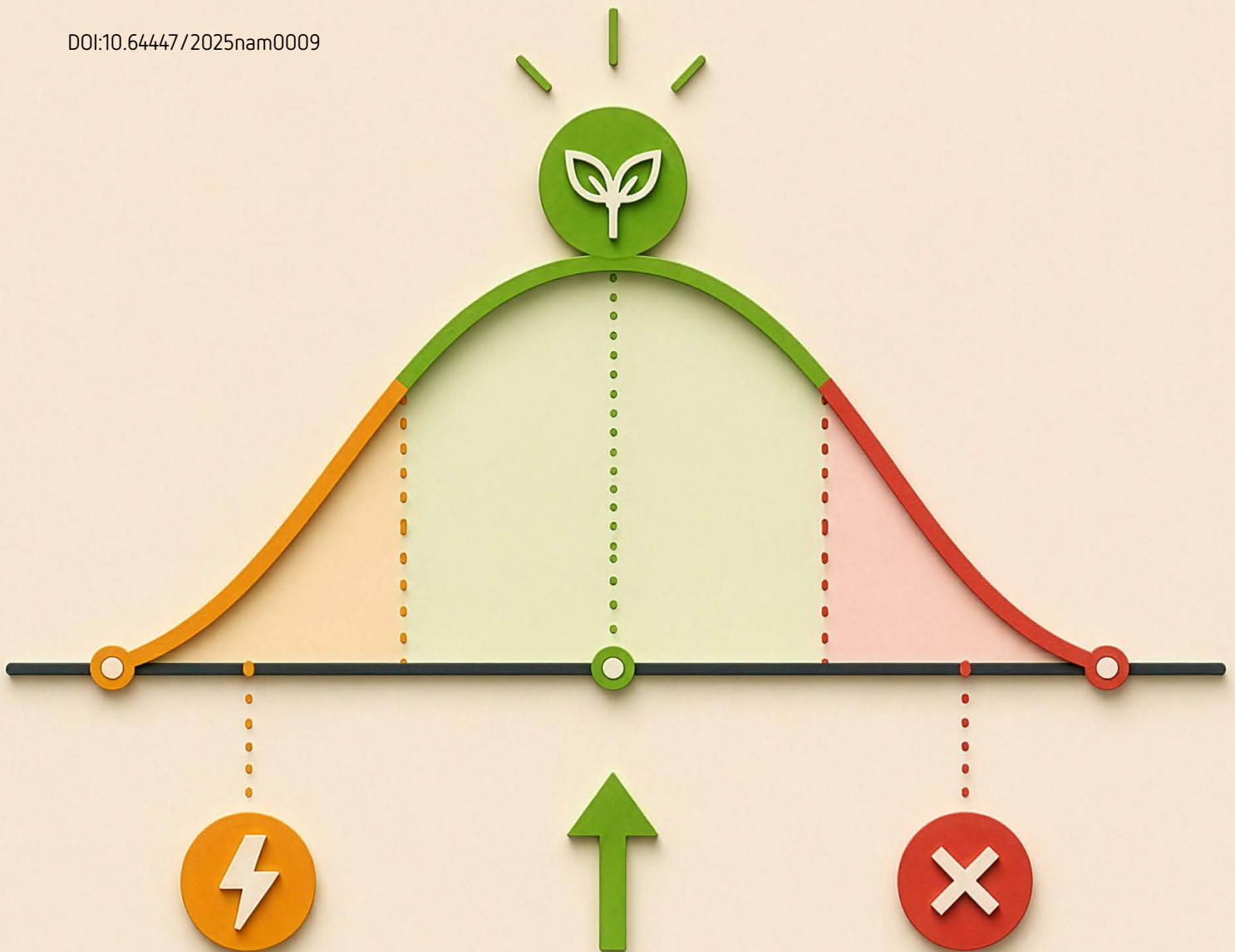


HORMESIS IN DER ZAHNMEDIZIN

VON PARACELSDUS ZUR SYNECHOHORMESIS:
INTEGRATION DER BIPHASISCHEN DOSIS-WIRKUNGS-
BEZIEHUNG IN EINE SYSTEMATISCHE ZAHNHEILKUNDE

TILMAN FRITSCH

DOI:10.64447/2025nam0009



Tilman Fritsch

NAM-Institut, Salzburg, Österreich

SBMC-Academy, Schweiz

Österreichische Gesellschaft für SportZahnmedizin und –medizin (ÖGSZM), Österreich

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch, NAM-Institut, Salzburg.

E-Mail: info@nam-institut.at



ABSTRACT

Die reparative Zahnmedizin bringt künstliche Materialien dauerhaft in die Mundhöhle ein. Permanente anthropogene Artefakte und temporäre Applikationen erzeugen dort hormetische Wirkungsmechanismen. Die Hormesis – die biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung – wurde in der Zahnmedizin bislang nicht systematisch betrachtet.

Die vorliegende Arbeit entwickelt die theoretischen Grundlagen der zahnmedizinischen Hormesis in einer historisch-logischen Herleitung: Von Paracelsus über die Habersche Regel ($C \times t = k$) zur NAM-Konstante (Fritsch 2008), die das Zwei-Variablen-System um die simultane Multiexposition (ct_n) und die individuelle biologische Vulnerabilität ($\iota\delta$) erweitert. Für das spezifische Expositionsregime der Mundhöhle – eine chronisch-kontinuierliche, dynamisch modulierte Dauerexposition im Bioreaktor Mundhöhle ohne Erholungsphase – wird der Term Synechohormesis eingeführt und die NAM-Konstante zur dynamischen Synechohormesisgleichung erweitert. Das synechohormetische Äquivalenzprinzip und der synechohormetische Drift beschreiben, wie subtoxische Dauerreize über Jahrzehnte den individuellen Schwellenwert k_{nam} erreichen und in den toxischen Bereich übergehen können.

Auf dieser theoretischen Grundlage zeigt die Arbeit, dass alle drei Säulen der systematischen NAM-Zahnheilkunde (NAM-ZHK) [1], biphasischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen unterliegen. Die Toxifikation folgt hormetischen und synechohormetischen Mustern. Die Silent Inflammation zeigt hormetische Eigenschaften, bei denen kontrollierte Entzündungsreize immunprotektiv wirken, unkontrollierte jedoch in systemische chronische Entzündung übergehen. Die Dynamische Funktion weist mit dem desmosensorischen Servoeffekt und den Befunden von Sunariani zur BDNF-Expression ein bisher in der Hormesis-Literatur nicht beschriebenes Muster auf.

Die Toxogenese wird als Verlaufsmodell der synechohormetischen Erschöpfung dargestellt. Abschließend wird die Bedeutung für Planetary Health diskutiert: Das Multiplikationsprinzip (Schubert et al. 1978) und die exponentielle Stoffdiversifizierung (15.000 neue CAS-Einträge täglich) bedrohen die endliche hormetische Kapazität des Organismus.



Diese Arbeit bildet die zitierfähige Standardreferenz für die Integration der Hormesis in die NAM-Zahnheilkunde.

Schlüsselwörter: Hormesis, Synechohormesis, NAM-Zahnheilkunde, NAM-Konstante, biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung, synechohormetischer Drift, Toxifikation, Silent Inflammation, Dynamische Funktion, Dosis-Zeit-Fenster, Toxogenese, desmosensorischer Servoeffekt, Masquerading, Multiplikationsprinzip, Stoffdiversifizierung, Photobiomodulation, NCSCs, Speichelenzyme, Longevity-Dentistry, Planetary Health



1. EINLEITUNG

Die reparative Zahnmedizin ist dadurch gekennzeichnet, dass sie artfremde Materialien dauerhaft in den menschlichen Körper einbringt. Anthropogene dentale Artefakte – Füllungen, Kronen, Implantate, Prothesen – verbleiben als Fremdkörper permanent in der Mundhöhle und setzen dort kontinuierlich Ionen, Monomere und Degradationsprodukte frei. Hinzu kommen temporäre Expositionen durch dentale Hygieneprodukte, Mundspülungen und zahnmedizinische Therapeutika. Die Mundhöhle ist damit der Ort im menschlichen Körper, an dem die größte Vielfalt exogener Substanzen gleichzeitig und dauerhaft auf biologisches Gewebe, ein komplexes Mikrobiom und sensorische Strukturen einwirkt [1,5].

Diese Substanzexpositionen unterliegen einem biologischen Prinzip, das in der Zahnmedizin bislang kaum systematisch betrachtet wurde: der Hormesis. Die Hormesis beschreibt eine biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung, bei der niedrige Dosen eines Agens adaptive Antworten stimulieren können, während hohe Dosen schädlich wirken [3,4]. Gerade die Zahnmedizin, die mit einer Vielzahl von Substanzen in unterschiedlichen Dosierungen und Expositionszeiten arbeitet, erzeugt zwangsläufig hormetische Wirkungsmechanismen. Eine Besonderheit liegt darin, dass anthropogene dentale Artefakte einen subtoxischen Dauerreiz setzen, der trotz niedriger Dosis eine hohe biologische Wirkung entfalten kann [2,15]. Dieses Expositionsregime – chronisch-kontinuierlich, ohne Erholungsphase, über Jahrzehnte – hat in der bisherigen Hormesis-Forschung kein Pendant.

Die Integration der Hormesis in die Zahnheilkunde setzt eine Systematik voraus, die es in der konventionellen Zahnmedizin bislang nicht gibt. Ein geeignetes Rahmenwerk bietet die NAM-Zahnheilkunde (NAM-ZHK), die über ihre drei Säulen – Toxifikation, Silent Inflammation und Dynamische Funktion – die Interaktion zwischen Mundhöhle, Gehirn und Körper systematisch beschreibt [1,5].

Die vorliegende Arbeit adressiert diese Lücke. Sie verfolgt fünf Ziele: Erstens die historisch-logische Herleitung von der Haberschen Regel über die NAM-Konstante zur Synechohormesis als begrifflichem und mathematischem Werkzeug für das orale Expositionsregime. Zweitens die systematische Darstellung hormetischer Phänomene in jeder der drei NAM-Säulen. Drittens die Integration der Toxogenese als dynamisches Verlaufsmodell der synechohormetischen Erschöpfung. Viertens die Ableitung klinischer Konsequenzen für



Diagnostik, Therapie, Longevity-Dentistry und SportZahnmedizin. Fünftens die Erörterung der Implikationen für Planetary Health.

2. VON PARACELSUS ZUR SYNECHOHORMESIS: HISTORISCHE UND THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Historische Entwicklung der Dosis-Wirkungs-Beziehung

Bereits in der Antike wurde beobachtet, dass die Dosis über die Wirkung entscheidet. Hippokrates und Paracelsus formulierten das Grundprinzip, das später als „dosis sola facit venenum“ bekannt wurde [3]. Paracelsus beschrieb eine lineare Schwellenwertlogik: Unterhalb einer bestimmten Dosis ist eine Substanz unschädlich, oberhalb wird sie toxisch.

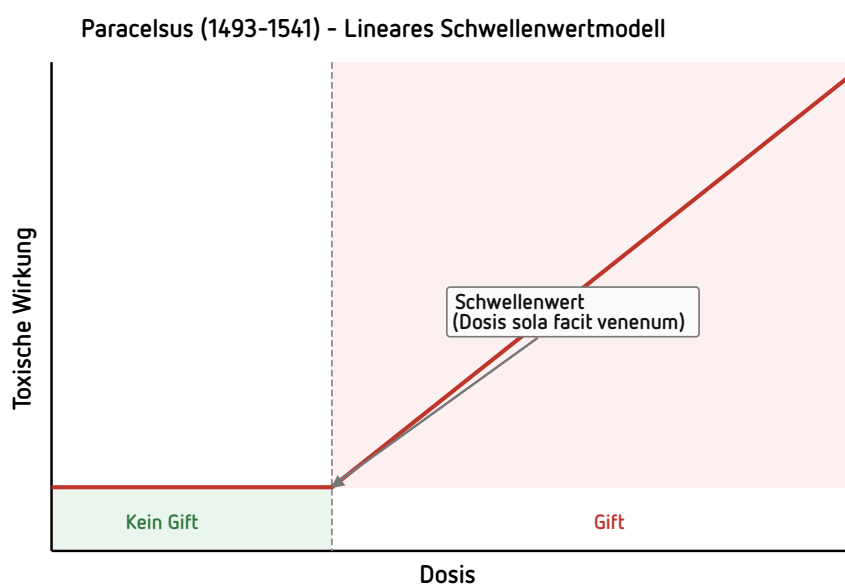


Abb. 1: Paracelsus – Lineares Schwellenwertmodell



Hugo Schulz beobachtete 1888 bei Hefeexperimenten mit Desinfektionsmitteln, dass niedrige Konzentrationen das Hefewachstum stimulierten, während hohe Konzentrationen es hemmten. Gemeinsam mit dem Psychiater Rudolf Arndt formulierte er daraus das Arndt-Schulz-Gesetz – die erste systematische Beschreibung einer biphasischen Dosis-Wirkungs-Beziehung [3,6]. Den Begriff „Hormesis“ prägten 1943 Southam und Ehrlich, als sie die wachstumsstimulierende Wirkung niedriger Konzentrationen von Rotzederholzextrakt auf holzzersetzende Pilze beschrieben [51]. Das Wort leitet sich vom griechischen „hormein“ (anregen) ab.

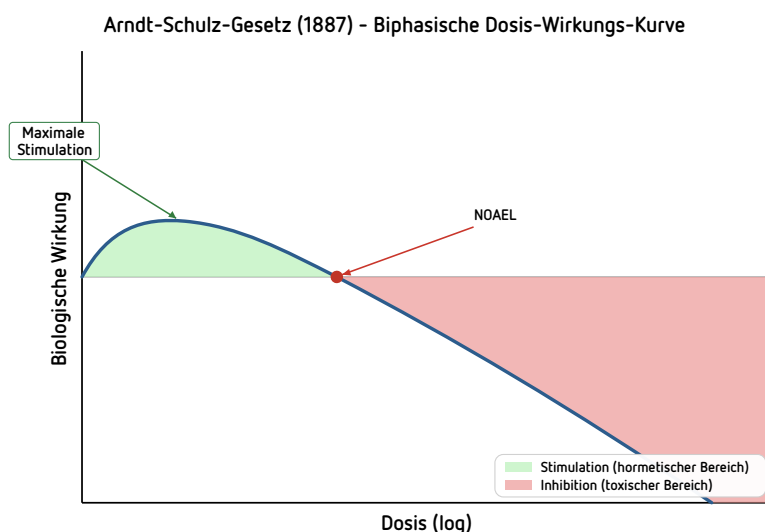


Abb. 2: Arndt-Schulz-Gesetz – Biphasische Dosis-Wirkungs-Kurve

Im 20. Jahrhundert trat das Arndt-Schulz-Gesetz zugunsten linearer Schwellenmodelle – wie dem No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) – in den Hintergrund [3]. Diese Marginalisierung verzögerte das Verständnis biphasischer Dosis-Wirkungs-Beziehungen um nahezu ein Jahrhundert. Erst seit den 1990er Jahren erlebt die Hormesis-Forschung eine Renaissance. Edward Calabrese und Linda Baldwin dokumentierten systematisch, dass etwa 40 Prozent aller toxikologischen Studien biphasische Dosis-Wirkungs-Kurven zeigen, diese jedoch oft nicht als solche interpretiert wurden [4]. Die Arbeit „Hormesis defines the limits of lifespan“ (Calabrese et al. 2023), an der auch der Verfasser als Co-Autor beteiligt war, unterstrich die Relevanz der Hormesis für Alterung und Langlebigkeit [2].

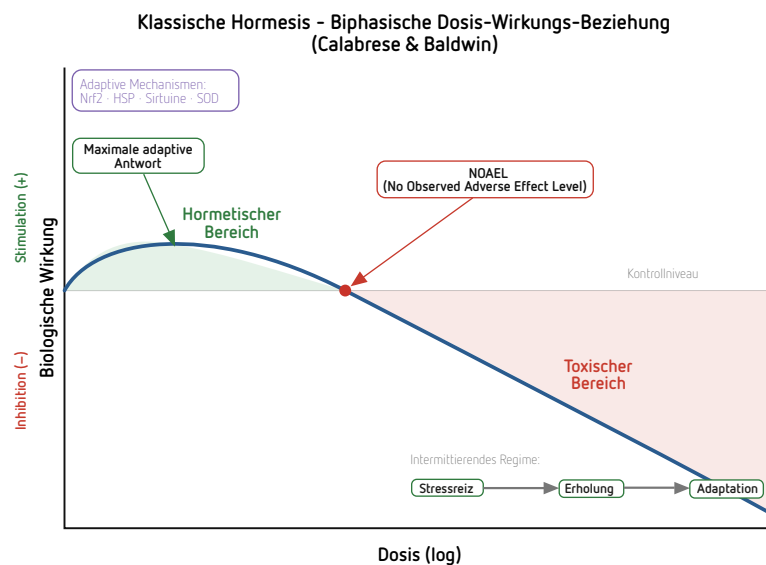


Abb. 3: Klassische Hormesis – Biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung nach Calabrese und Baldwin

Die NAM-Zahnheilkunde blickt auf eine 80-jährige wissenschaftliche Entwicklung zurück, die 1945 mit den galvanischen Beobachtungen von Dr. Gustav Fritsch begann [1,9]. Bereits diese frühesten Arbeiten zeigten – ohne dass der Begriff damals verwendet wurde – hormetische Muster: Galvanische Ströme unter 10 μA blieben neutral, während Werte über 100 μA Störfelder erzeugten. In der Zone dazwischen ließen sich adaptive Antworten beobachten – ein klassisches hormetisches Fenster [1]. Die Integration der Neurobiologie in die Zahnmedizin im Jahr 2008 durch Tilman Fritsch schuf das NAM-Prinzip (Neurobiologie-Anatomie-Metabolik) und die Mouth-Brain-Body-Connection [5,10], um weiteren Raum für Erklärungen in der Zahnmedizin zu schaffen.



2.2 Die Habersche Regel und das Dosis-Zeit-Fenster

Einen für die vorliegende Arbeit wesentlichen Beitrag lieferte Fritz Haber in den 1920er Jahren. Bei seinen Untersuchungen zur Toxizität von Kampfgasen formulierte er die Habersche Regel [50]:

$$C \times t = k$$

wobei C die Konzentration, t die Expositionsdauer und k eine Konstante der biologischen Wirkung darstellt. Diese Regel besagt, dass Konzentration und Expositionsdauer reziprok austauschbar sind, um denselben toxischen Effekt zu erzielen. Die Habersche Regel wurde für akute Gasexpositionen entwickelt und beschreibt eine konstante Wirkung bei reziprokem Verhältnis von Konzentration und Zeit [50].

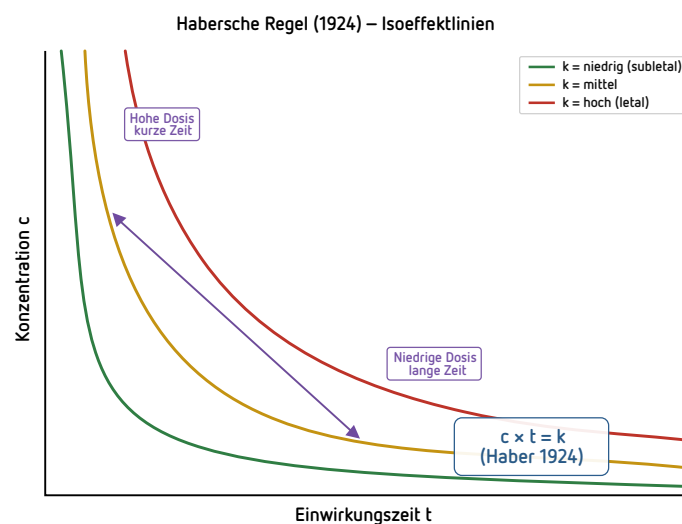


Abb. 4: Habersche Regel – Isoeffektlinien

Übertragen auf die Hormesis ergibt sich daraus eine entscheidende Erweiterung: Eine niedrige Dosis, die zeitlich nicht begrenzt ist, kann denselben pathologischen Effekt erzeugen wie eine hohe Dosis [2,15,39]. Hormetische Verstärkung erfordert daher beide Bedingungen gleichzeitig – (1) niedrige Dosis UND (2) zeitliche Begrenzung. Fehlt eine der beiden Bedingungen, kann die adaptive Antwort verloren gehen [15,39]. Damit erweitert sich die zweidimensionale Hormesis-Kurve (Dosis $\times$ Wirkung) zu einem dreidimensionalen



Modell (Dosis $\times$ Zeit $\times$ Wirkung). Dieses Dosis-Zeit-Fenster ist für die Zahnmedizin von zentraler Bedeutung, weil dentale Artefakte Expositionen ohne zeitliche Begrenzung erzeugen.

Dreidimensionales Hormesis-Modell: Dosis $\times$ Zeit $\times$ Wirkung
Das Dosis-Zeit-Fenster der zahnmedizinischen Hormesis

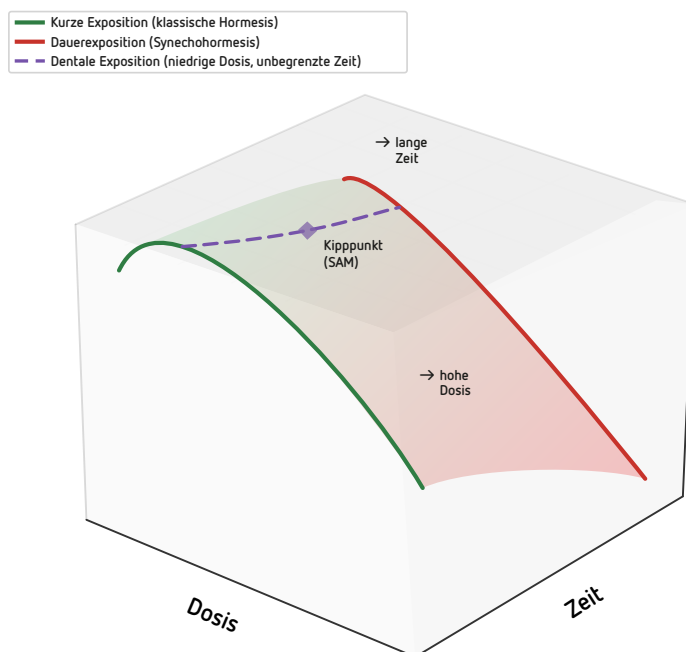


Abb. 5: Dreidimensionales Hormesis-Modell – Dosis-Zeit-Fenster der zahnmedizinischen Hormesis

2.3 Die NAM-Konstante (Fritsch 2008): Erweiterung der Haberschen Regel

Die Habersche Regel beschreibt ein Zwei-Variablen-System ($C \times t = k$), das die klinische Realität der Mundhöhle nicht abbildet. In der oralen Umgebung wirkt nie ein einzelnes Agens isoliert. Ein Patient trägt gleichzeitig metallische Restaurationen unterschiedlicher Legierungszusammensetzung, Kompositfüllungen mit Monomerfreisetzung, keramische Versorgungen, Zemente und Kleber – jedes Material setzt eigene Substanzen frei, die miteinander und mit dem biologischen Milieu interagieren. Hinzu kommt die interindividuelle Varianz der Entgiftungskapazität, die erklärt, warum identische Expositionen bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen klinischen Bildern führen können [1,15].



Aus dieser Erkenntnis heraus wurde 2008 die NAM-Konstante als Erweiterung der Haberschen Regel formuliert [1]:

$$(c \times t) \times ct_n \times i\delta = k_{nam}$$

wobei c = Konzentration des primären Agens, t = Einwirkungszeit, ct_n = Produkt der Cotoxine (N = Anzahl der simultanen Cotoxine), $i\delta$ = individueller Detoxikationsfaktor und k_{nam} = NAM-Konstante.

Der individuelle Detoxikationsfaktor $i\delta$ differenziert die Entgiftungskapazität in vier Komponenten: $i\delta = PKF \times EDF \times HD \times MF$. Der Präkopulationsfaktor (PKF) erfasst die genetische und epigenetische Prägung vor der Zeugung (Keimzellqualität, epigenetische Markierungen der Elterngeneration). Der Endokrine Disruptorfaktor (EDF) beschreibt die genetische und epigenetische Beeinflussung pränatal (intrauterine Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren) und postnatal (frühkindliche Exposition, Stillzeit). Der Hereditäre Detoxikationsfaktor (HD) umfasst die genetisch determinierte Entgiftungsfähigkeit (Polymorphismen der Glutathion-S-Transferasen, Cytochrom-P450-Varianten, Metallothionein-Expression, ABC-Transporter-Kapazität). Der Metabolische Faktor (MF) beschreibt die aktuell wirksame Entgiftungsleistung, beeinflusst durch Ernährung, Lebensführung und Umweltcofaktoren (elektromagnetische Exposition, sozialer Stress, Schlafqualität, toxische Umweltbelastungen) [1,15].

Die NAM-Konstante erweiterte die Habersche Regel damit um zwei wesentliche Dimensionen: die simultane Multiexposition (ct_n) und die individuelle biologische Vulnerabilität ($i\delta$). Sie wurde im Kontext der NAM-Zahnheilkunde als Werkzeug der Toxifikationsanalyse entwickelt [1].



Von Haber zur NAM-Konstante (Fritsch 2008)

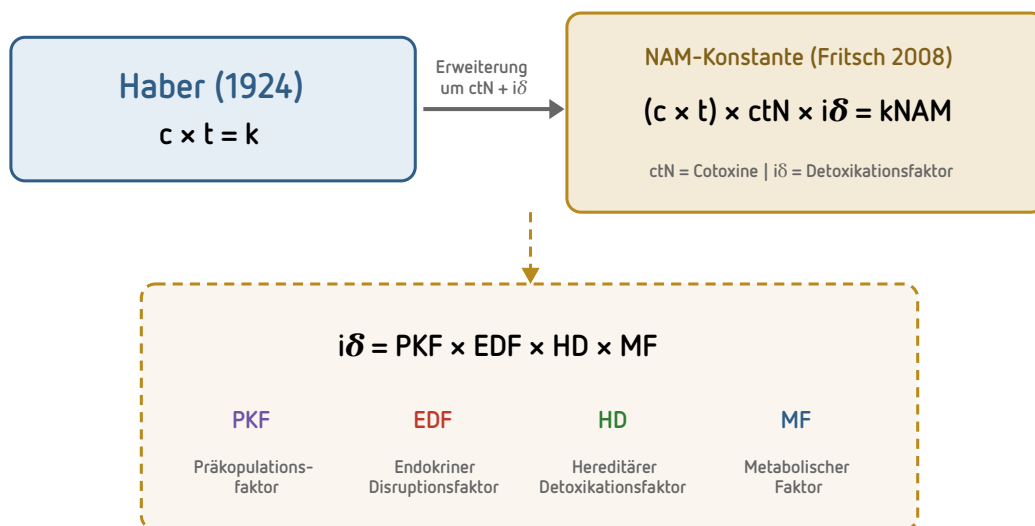


Abb. 6: Von Haber zur NAM-Konstante

2.4 Synechohormesis: Der orale Sonderfall

Die Formel von 2008 beschreibt – wie die Habersche Regel – ein statisches Produkt: eine Momentaufnahme bei gegebener Konzentration, gegebener Zeit, gegebenen Cotoxinen und gegebener Entgiftungskapazität. Dieses Modell reicht für akute oder intermittierende Expositionen aus, bei denen die Variablen über den Expositionszeitraum annähernd konstant bleiben [1].

Die klinische Realität der Mundhöhle durchbricht diese Annahme. Die Mundhöhle wirkt als Bioreaktor – ein enzymatisch aktives, pH-variables, thermisch wechselndes, mechanisch belastetes, bakteriell besiedeltes und neural hochinnerviertes Milieu, in dem die Exposition ununterbrochen stattfindet: 24 Stunden am Tag, 365 Tage im Jahr, über Jahrzehnte. Sechs Faktoren modulieren die Expositionsbedingungen dynamisch: pH-Cycling (Schwankungen zwischen ca. 7,0 und unter 4,5 erhöhen Korrosionsraten metallischer Restaurationen), Thermocycling (Temperaturschwankungen zwischen ca. 5 °C und 60 °C verändern Diffusionskoeffizienten und Monomerfreisetzung), mechanische Belastung (Mastikation und insbesondere Bruxis-



mus legen neue reaktive Oberflächen frei), enzymatische Degradation (Speicheleresterasen hydrolysieren Methacrylat-Monomere und beschleunigen die Komposit-Degradation), galvanische Potentiale (ungleiche Legierungen über den Speichel als Elektrolyt beschleunigen die Ionenfreisetzung – ein Phänomen, das bereits Dr. Gustav Fritsch 1945 beschrieb [9]) sowie die orale Mikrobiom-Modulation (Biofilme können Metallionen binden, Biotransformationen durchführen und die Bioverfügbarkeit freigesetzter Substanzen verändern [37]).

Diese sechs Faktoren verändern nicht die nominale Dosis einer Restauration, sondern die Freisetzungskinetik und Bioverfügbarkeit der freigesetzten Substanzen – ein physikalisch-chemischer Prozess, der im Cotoxin-Faktor ct_n der Originalformel nicht erfasst wird. Darüber hinaus ist die Cotoxin-Konstellation selbst nicht statisch: Über die Lebensdauer werden Restaurationen hinzugefügt, entfernt und ersetzt – der kumulative Schaden früherer Interaktionen bleibt jedoch bestehen [1,5].

Für dieses Expositionsregime fehlt der Hormetik bislang ein begriffliches Werkzeug. Die derzeitige Diskussion um Hormesis in der Biomedizin bleibt zu unpräzise, um das orale Phänomen adäquat zu erfassen: Sie unterscheidet nicht zwischen intermittierender und kontinuierlicher Exposition, nicht zwischen mono- und multiagentieller Einwirkung, nicht zwischen statischer und dynamisch modulierter Dosis. Die klassische Hormesis beschreibt intermittierende Expositionen mit Erholungsphasen. Die Toxikologie kennt den Begriff der chronischen Niedrigdosisexposition – er beschreibt jedoch lediglich eine zeitlich ausgedehnte Einwirkung eines einzelnen Agens in konstanter Dosis. Was in der Mundhöhle geschieht, ist kategorial anderes und geht über beide Konzepte hinaus: (a) Die Exposition ist nicht intermittierend, sondern kontinuierlich – ohne Erholungsphase, ohne Unterbrechung, über Jahrzehnte. (b) Die Dosis ist nicht konstant, sondern wird durch den Bioreaktor Mundhöhle dynamisch moduliert (pH-Cycling, Thermocycling, mechanische Belastung, enzymatische Degradation, galvanische Potentiale, Mikrobiom). (c) Die Exposition ist nicht mono-agentiell, sondern multi-agentiell – multiple Stoffklassen wirken simultan ein. (d) Die Cotoxin-Konstellation verändert sich über die Lebensdauer des Patienten durch Hinzufügen, Entfernen und Ersetzen von Restaurationen. (e) Der kumulative Schaden früherer Interaktionen persistiert, auch wenn ihre Quelle längst entfernt wurde. Diese Unpräzision der bestehenden Terminologie macht eine eigene Begrifflichkeit notwendig.

Hierfür wird der Term Synechohormesis eingeführt, zusammengesetzt aus $\sigma\nu\nu\epsilon\chi\acute{\eta}\varsigma$ (synechēs, griech.: un-



unterbrochen, zusammenhängend, gebildet aus συν- und ἔχειν, wrtl. zusammenhaltend) und ὁρμησις (hórmēsis, griech.: Anregung). Synechohormesis beschreibt die biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung unter Bedingungen einer chronisch-kontinuierlichen, dynamisch modulierten, multi-agentiellen Exposition ohne Erholungsphase. Der Term grenzt dieses Expositionsregime sowohl von der klassischen (intermittierenden) Hormesis als auch von der konventionellen chronischen Niedrigdosisexposition ab und benennt damit ein Regime, das in der bisherigen Hormetik nicht beschrieben wurde [15,38].

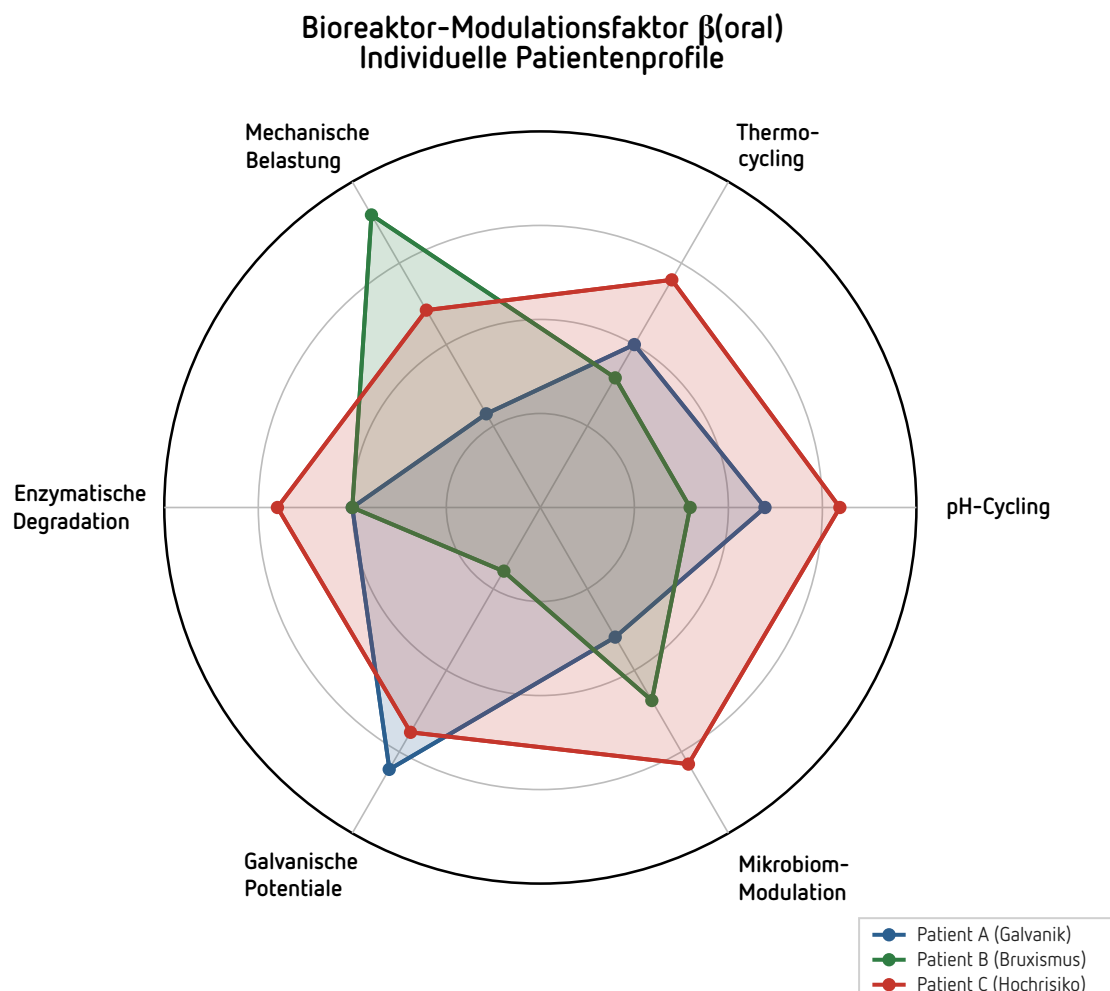


Abb. 7: Bioreaktor-Modulationsfaktor $\beta(\text{oral})$ – Individuelle Patientenprofile



2.5 Die dynamische Synechohormesisformel

Die Integration der Synechohormesis in den mathematischen Rahmen der NAM-Konstante erfordert zwei Erweiterungen gegenüber der Formel von 2008. Erstens ersetzt ein Integral das statische Produkt $c \times t$. In der Synechohormesis ist die Konzentration c keine Konstante, sondern eine zeitabhängige Funktion $c(\tau)$, die durch die sechs Bioreaktor-Faktoren ständig moduliert wird. Die kumulative Belastung ist die Summe aller variierenden Momentankonzentrationen über die gesamte Expositionsdauer – ohne Erholungsphase, die das Integral auf Null setzen würde. Zweitens wird ein eigenständiger Bioreaktor-Modulationsfaktor $\beta(\text{oral})$ eingeführt, der die dynamische Modulation der Freisetzungskinetik und Bioverfügbarkeit durch das orale Milieu abbildet. $\beta(\text{oral})$ ist weder ein Cotoxin noch eine Entgiftungskapazität – er beschreibt die physikalisch-chemisch-biologische Aktivität des Bioreaktors Mundhöhle selbst. Ebenso wird ct_n als zeitabhängige Funktion $ct_n(\tau)$ formuliert, da sich die Cotoxin-Konstellation über die Lebensdauer verändert [1,50].

Die dynamische Synechohormesisformel der NAM-Konstante lautet:

$$\int_0^t [c(\tau) \times ct_n(\tau)] d\tau \times \beta(\text{oral}) \times i\delta = k_{\text{nam}}$$

wobei $\int_0^t c(\tau) d\tau$ die kumulative Konzentration des primären Agens über die Expositionsdauer (zeitabhängig), $ct_n(\tau)$ das zeitabhängige Produkt der Cotoxine, $\beta(\text{oral})$ den Bioreaktor-Modulationsfaktor (pH-Cycling, Thermocycling, mechanische Belastung, enzymatische Degradation, galvanische Potentiale, Mikrobiom-Modulation), $i\delta = \text{PKF} \times \text{EDF} \times \text{HD} \times \text{MF}$ den individuellen Detoxifikationsfaktor (unverändert gegenüber 2008) und k_{nam} die NAM-Konstante darstellt.

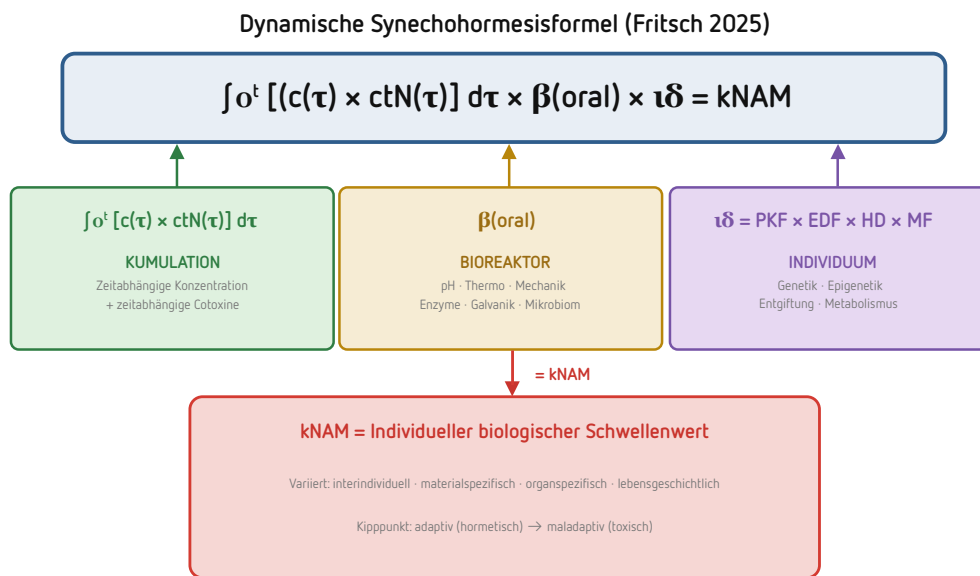


Abb. 8: Dynamische Synechohormesisformel

2.6 Der synechohormetische Drift

Unter Bedingungen der Synechohormesis ergibt sich ein dynamisches Phänomen: der synechohormetische Drift. Die biphasische Dosis-Wirkungs-Kurve verschiebt sich progressiv nach links. Dosen, die bei isolierter Betrachtung im hormetischen Bereich liegen, driften durch die kumulative Dauerexposition ohne Erholungsphase über die Zeit in den inhibitorischen oder toxischen Bereich [1].

Der Kipppunkt – der Zeitpunkt, an dem die kumulative Exposition den Schwellenwert k_{nam} erreicht – wird durch die individuellen Variablen bestimmt: Ein hoher Cotoxin-Faktor $ct_n(\tau)$, etwa bei einem Patienten mit multiplen ungleichen Metalllegierungen, beschleunigt den Drift. Ein niedriger individueller Detoxifikationsfaktor $\imath\delta$, etwa bei genetisch reduzierter Glutathion-S-Transferase-Aktivität, senkt den Schwellenwert und verkürzt die Zeit bis zum Kipppunkt. Ein hoher Bioreaktor-Modulationsfaktor $\beta(\text{oral})$, etwa bei Bruxismus, chronischem Saurereflux oder hoher galvanischer Aktivität, erhöht die effektive Freisetzungsrates und beschleunigt den Drift zusätzlich [15,39].



Der synechohormetische Drift erklärt ein klinisches Phänomen, das in der zahnärztlichen Praxis alltäglich ist: Patienten, die über Jahre oder Jahrzehnte „beschwerdefrei“ mit ihren Restaurationen leben, entwickeln scheinbar plötzlich systemische Symptome. Diese Symptome treten nicht plötzlich auf – sie markieren den Zeitpunkt, an dem der kumulative Absolutbetrag den individuellen Schwellenwert k_{nam} überschreitet. Der synechohormetische Drift war über den gesamten Zeitraum in Gang – die Symptome machen ihn lediglich klinisch sichtbar [1,5,15].

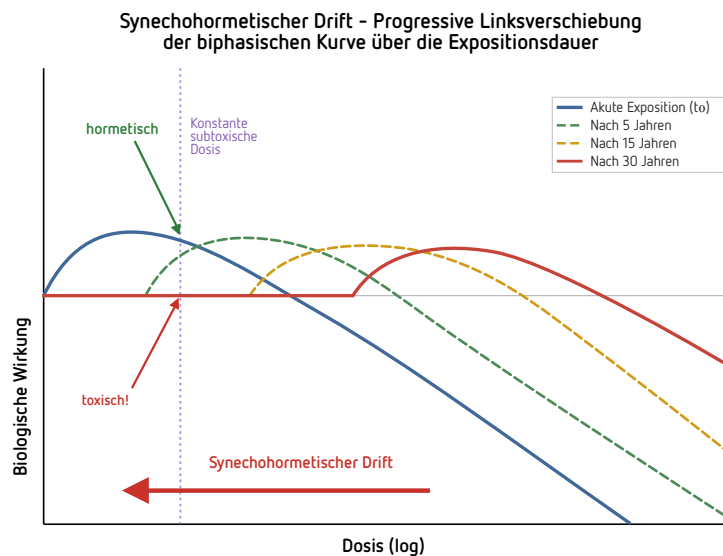


Abb. 9: Synechohormetischer Drift – Progressive Linksverschiebung der biphasischen Kurve

2.7 Das synechohormetische Äquivalenzprinzip

Der synechohormetische Drift lässt sich mathematisch als Äquivalenzprinzip formulieren. Der hormetische Reiz – unabhängig davon, ob er aus einer hohen Kurzzeitexposition oder einer minimalen Langzeitexposition resultiert – stellt biologisch einen mathematischen Absolutbetrag dar. Das synechohormetische Äquivalenzprinzip besagt: Wenn der Absolutbetrag $\left| \int_0^t [c(\tau) \times ct_n(\tau)] d\tau \times \beta(\text{oral}) \times i\delta \right|$ denselben Wert erreicht – unabhängig davon, ob $c(\tau)$ hoch und t kurz oder $c(\tau)$ minimal und t extrem lang ist – kann dieselbe biologische Wirkung resultieren [1,50].



Konkretes Beispiel: Subtoxische Ag^+ -Ionen z.B. aus Amalgamfüllungen, bestehend aus Quecksilber und Silber,, die über die gesamte Dauer der oralen Einwirkung (24 Stunden, 365 Tage, über Jahre und Jahrzehnte) kontinuierlich aus einer silberhaltigen Restauration freigesetzt werden, können denselben biologischen Absolutbetrag erzeugen wie eine akute Hochdosis- Ag^+ -Exposition von kurzer Dauer. Die Zelle unterscheidet nicht zwischen der Herkunft des Signals – sie reagiert auf den kumulativen Absolutbetrag der Exposition [15,36]. Die biphasische Dosis-Wirkungs-Kurve bleibt dabei erhalten: Sie wird entlang der Zeitachse gestreckt und entlang der Dosisachse nach links verschoben.

Synechohormetisches Äquivalenzprinzip – Der biologische Absolutbetrag

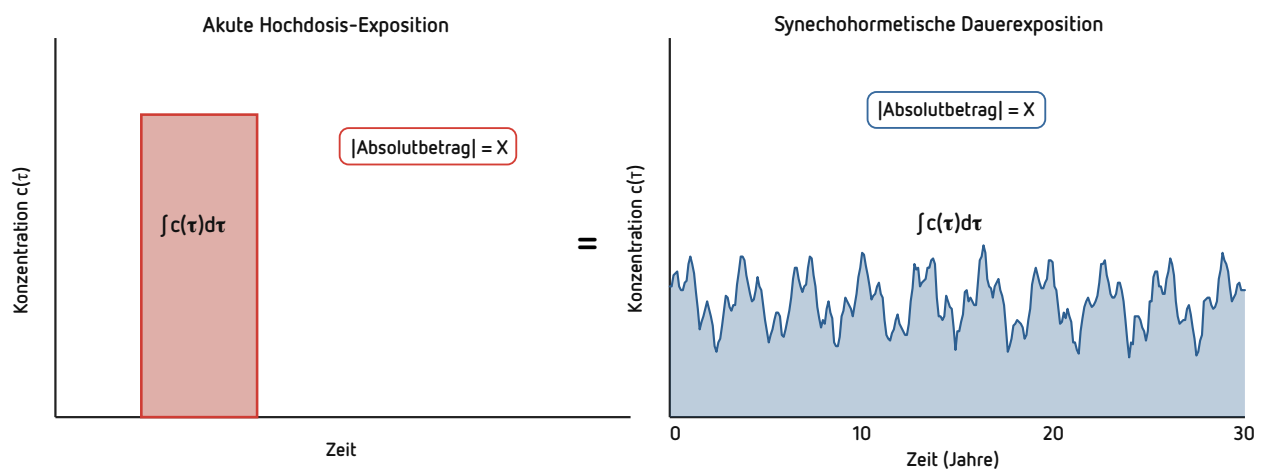


Abb. 10: Synechohormetisches Äquivalenzprinzip – Der biologische Absolutbetrag

2.8 Zur Frage des numerischen Wertes von k_{nam}

Die NAM-Konstante k_{nam} trägt – anders als physikalische Naturkonstanten – keinen universellen numerischen Wert. k_{nam} ist ein individueller biologischer Schwellenwert: der Punkt, an dem die kumulative synechohormetische Belastung eines spezifischen Patienten von der adaptiven (hormetischen) in die maladaptive (toxische) Phase übergeht. Der Wert variiert interindividuell (bestimmt durch id), materialspezifisch (die k_{nam} für Ag^+ -Exposition unterscheidet sich von der k_{nam} für Methylmethacrylat-Exposition), organspezifisch (die k_{nam} für die orale Mukosa unterscheidet sich von der k_{nam} für das Zentralnervensystem über die Mouth-



Brain-Body-Connection) und lebensgeschichtlich (der Schwellenwert verändert sich durch Alterung der Entgiftungssysteme, Mikrobiomveränderungen und kumulative Vorbelastungen) [1,15].

Das Wort „Konstante“ bezieht sich nicht auf die Unveränderlichkeit des Wertes, sondern auf die Konstanz des Prinzips: Für jeden individuellen Patienten, jedes spezifische Agens und jedes Zielorgan existiert ein definierbarer Schwellenwert, der den Kippunkt der biphasischen Kurve markiert. Die empirische Bestimmung dieses Schwellenwerts – etwa über Biomarker-Panels (Interleukin-Profile, Metallothionein-Spiegel, Glutathion-Status, Kynurenin/Tryptophan-Ratio) – stellt eine zentrale Forschungsaufgabe der NAM-Zahnheilkunde dar [1].

2.9 Transgenerationale Synechohormesis

Die vier Komponenten des individuellen Detoxifikationsfaktors δ implizieren eine Dimension, die über das Individuum hinausreicht: Die synechohormetische Belastung einer Generation beeinflusst die hormetische Kapazität der nächsten. Der Präkopulationsfaktor (PKF) erfasst die epigenetischen Markierungen der Keimzellen vor der Zeugung – eine chronische Schwermetallbelastung der Mutter durch dentale Restaurationen kann die Methylierungsmuster der Eizellen verändern und damit die Entgiftungskapazität des Kindes bereits vor der Empfängnis prägen. Der Endokrine Disruptionsfaktor (EDF) beschreibt die intrauterine Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren – BPA aus dentalen Versiegelungen und Komposit-Monomere (Bis-GMA) besitzen östrogenmimetische Aktivität, die über die transplazentare Passage die fetale Entwicklung beeinflussen kann [15,23].

Synechohormetisch betrachtet bedeutet dies: Der synechohormetische Drift der Mutter senkt über PKF und EDF den Ausgangswert von k_{nam} beim Kind. Ein Patient, dessen Mutter über Jahrzehnte dentalen Materialeexpositionen ausgesetzt war, startet seine eigene synechohormetische Laufbahn möglicherweise mit einer bereits reduzierten hormetischen Reserve. Der Drift beschleunigt sich generationenübergreifend – eine Konsequenz, die in der bisherigen zahnmedizinischen Risikoabschätzung nicht berücksichtigt wird [1,36].



Stufe	Formel	Erweiterung gegenüber Vorstufe
Haber (1924)	$C \times t = k$	Konzentration und Zeit reziprok austauschbar
NAM-Konstante (Fritsch 2008)	$(c \times t) \times ct_n \times \iota\delta = k_{nam}$	+ Simultane Multiexposition (ct_n), + Individuelle Vulnerabilität ($\iota\delta = PKF \times EDF \times HD \times MF$)
Synechohormesis-formel (Fritsch 2025)	$\int_0^t [c(\tau) \times ct_n(\tau)] d\tau \times \beta(oral) \times \iota\delta = k_{nam}$	+ Zeitabhängige Konzentration (Integral statt Produkt), + Bioreaktor-Modulationsfaktor $\beta(oral)$, + Dynamische Cotoxin-Konstellation $ct_n(\tau)$

Tabelle 1: Entwicklung der Dosis-Wirkungs-Formeln von Haber zur Synechohormesis

3. DAS HORMETISCHE PRINZIP: BIOLOGIE UND MECHANISMEN

3.1 Biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Natur ist minimalistisch – so minimalistisch, dass gleiche Agentien oder Noxen in unterschiedlicher Dosierung eine unterschiedliche biologische Eigenschaft oder Reaktion biphasisch hervorrufen. Es handelt sich um Antworten auf äußere Reize, meist aus der Umwelt kommend, aber auch um adaptive Reaktionen, die neben Adaptation Entzündung und Altern nach sich ziehen, wenn sie die Grenzen der Reize in beiden Richtungen – zu viel oder zu wenig – übersteuern oder zeitmäßig überspannen [2,4].

Die hormetische Dosis-Wirkungs-Beziehung folgt einem charakteristischen Muster: Niedrige Dosen lösen eine stimulatorische Antwort aus, höhere Dosen kehren diese in eine Hemmung um. In manchen Systemen verläuft die Biphasik invers – mit Stimulation im mittleren Dosisbereich. Calabrese und Baldwin dokumentierten über mehrere tausend Studien hinweg, dass die maximale stimulatorische Amplitude typischer-



weise im Bereich von 30–60 % über dem Kontrollniveau liegt [4,11]. Dieser Bereich spiegelt die Grenzen der biologischen Anpassungsfähigkeit für integrale Endpunkte wie Zellproliferation, Wachstum, Fertilität, kognitive Leistung und Lebensdauer wider. Genetischer Hintergrund, Alter, Gesundheitszustand, Ernährung und Lebensführung modulieren die individuellen quantitativen Ausprägungen [4,11].

3.2 Universalität und molekulare Mechanismen

Die Universalität der Hormesis ist bemerkenswert: Biphasische Dosis-Wirkungs-Muster treten über alle Organisationsebenen des Lebens auf – von Prokaryoten über Pflanzen bis zu Säugetieren. Die quantitativen Merkmale (Amplitude, Dosisbreite) zeigen eine erstaunliche Konstanz, die weder vom untersuchten Zelltyp noch vom Endpunkt, dem auslösenden Agens oder dem zugrunde liegenden Mechanismus abhängt [4].

Die molekularen Grundlagen hormetischer Adaptation sind inzwischen auf mehreren Ebenen aufgeklärt (vgl. [12,13]). Im Zentrum steht die Nrf2-Keap1-Achse: Unter Ruhebedingungen hält Keap1 den Transkriptionsfaktor Nrf2 im Zytoplasma zurück und vermittelt dessen proteasomalen Abbau. Niedrigdosierte oxidative Stressoren modifizieren Cystein-Reste an Keap1, Nrf2 transloziert in den Zellkern und aktiviert über das Antioxidant Response Element zytoprotektive Zielgene – darunter Hitzeschockproteine (HSP70, HSP90), antioxidative Enzyme (SOD, Katalase, GPx), Phase-II-Entgiftungsenzyme (GST, NQO1) und DNA-Reparaturfaktoren [12,13]. Bei hoher Dosis kippt das System: Nrf2-Erschöpfung und paradoxe Degradation verkehren die Schutzantwort in ihr Gegenteil.

Weitere hormetische Signalwege umfassen die mitochondriale Biogenese über PGC-1 α , die AMPK-vermittelte mTOR-Inhibition mit konsekutiver Autophagie-Aktivierung, die SIRT1/SIRT3-vermittelte Histondeacetylierung sowie die HIF-1 α -Aktivierung unter kontrollierter Hypoxie [13,14]. Diese konvergierten Pfade erklären, warum so unterschiedliche Stimuli wie kalorische Restriktion, Bewegung, Phytonutrients, milde Hyperthermie und niedrigdosierte Toxine ähnliche adaptive Antworten auslösen können. Im Kontext der Synchrohormesis sind diese Signalwege zugleich die endlichen Ressourcen, deren Erschöpfung den synchrohormetischen Drift in die toxische Phase treibt.



3.3 Die Hazard-Funktion und Langlebigkeithormesis

Für die Langlebigkeitsforschung liefert die Hazard-Funktion $h(x)$ den formalen Rahmen: Sie beschreibt das momentane Sterberisiko eines Organismus unter der Voraussetzung, dass er den betrachteten Zeitpunkt erreicht hat. Brues und Sacher zeigten, dass $h(x)$ für homogene Säugetierpopulationen als Exponentialfunktion der mittleren physiologischen Schädigungsintensität modelliert werden kann [7]. Der Gompertz-Logarithmus dieser Funktion erlaubt es, Alterungsprozesse, toxische Belastungen und lebensverlängernde Effekte quantitativ gegeneinander abzuwägen [7,8].

Unter geringen Expositionsniveaus zeigt sich manchmal eine Reduktion der altersspezifischen Sterblichkeitsrate. Die häufigste Kombination nach Verabreichung geringer bis mäßiger Dosen eines toxischen Stoffs ist eine Kombination aus nicht umkehrbarer Toxizität und Langlebigkeithormesis [8]. Es wurde vermutet, dass die lebensverlängernde Wirkung der Hormesis die schädlichen Effekte der Alterung und von Giftstoffen kompensieren kann. Dies hat Implikationen für die Synechohormesis: Solange die synechohormetische Belastung unterhalb des Schwellenwerts k_{nam} bleibt, kann die Langlebigkeithormesis wirksam bleiben. Der synechohormetische Drift bedroht genau diese Balance.

4. DIE NAM-ZAHNHEILKUNDE ALS SYSTEMATISIERUNG IN DER ZAHNMEDIZIN

Die NAM-Zahnheilkunde (NAM-ZHK) stellt als Konzeptzahnmedizin einen ganzheitlichen Ansatz dar, der die Zahnmedizin systematisiert und zahnmedizinische Zusammenhänge wissenschaftlich erklärbar macht [1,5]. Das Akronym NAM steht für Neurobiologie, Anatomie und Metabolik. Im Fokus steht die Interaktion zwischen Mundhöhle und Gehirn und die daraus abgeleitete Auswirkung physiologischer oder pathologischer Prozesse im Mund auf Gehirn und Körper (Intervention-Dentistry) [5,10]. Die NAM-ZHK ruht auf drei Säulen [1]:

Säule 1 – Toxifikation: Die Einwirkung äußerer Einflüsse auf den Körper, die unerwünschte Wirkungen verursachen, unter Einbindung der Hormesis [15]. Hierzu gehören galvanische Ströme, Schwermetalle,



Goldlegierungs-Ionen, Komposit-Monomere und weitere orale Noxen.

Säule 2 – Silent Inflammation: Die Kaskade aus Gingivitis, Parodontitis (PA), Periimplantitis (PPA), Ostitis, Osteomyelitis und Zysten mit Cytokin-/Interleukin-Freisetzung und systemischen Auswirkungen [1,16].

Säule 3 – Dynamische Funktion: Die biomechanischen und neurophysiologischen Aspekte der Okklusion, der kraniomandibulären Funktion und der sensorisch-motorischen Integration des Kauorgans [5,10].

Die zentrale These dieser Arbeit lautet: Alle drei Säulen unterliegen hormetischen und synechohormetischen Gesetzmäßigkeiten. Die Hormesis bildet das verbindende biologische Prinzip, das die drei Säulen nicht nur beschreibt, sondern erklärt. Der in Kapitel 2 eingeführte synechohormetische Drift zeigt, warum die Mundhöhle als Ort chronisch-kontinuierlicher Exposition besonderer Aufmerksamkeit bedarf. Die nachfolgenden Kapitel wenden die theoretischen Werkzeuge – Synechohormesis, Äquivalenzprinzip, Drift – auf jede Säule an [1,2,4].

Säule	Hormetischer Reiz	Synechohormetisches Merkmal	Drift-Mechanismus	Kippunkt-Marker
Toxifikation	Anthropogene dentale Artefakte	Kontinuierliche Freisetzung, Bioreaktor-moduliert, multiagen-tiell	Nrf2-Erschöpfung, GSH-Depletion	GSH/GSSG-Ratio, Metallothionein
Silent Inflammation	Mikrobielle Dysbiose, Zytokin-Kaskade	Parodontale Dauer-entzündung ohne Remission	Chronische NF-κBAktivierung, Kynure-nin-Shift	hsCRP, IL-6, KYN/TRPRatio
Dynamische Funktion	Mechanische Dauer-über-/unterbelastung	Propriozeptive Dauer-modulation ohne Erholungsphase	Parodontale Mecha-norezeptor-Desensiti-sierung	EMG, Okklusionsana-lyse

Tabelle 2: Die drei NAM-Säulen in synechohormetischer Perspektive



5. HORMESIS IN DER TOXIFIKATION (SÄULE 1)

5.1 Biphasische Muster oraler Noxen

Anthropogene dentale Artefakte aus Materialien wie Metall, Keramik oder Plastik, aber auch Mundpflegeprodukte stellen Toxifikatoren dar – sie werden in der Mundhöhle zum Ausgangspunkt von Toxifikationsprozessen [1,15]. Galvanische Ströme bieten ein klassisches hormetisches Beispiel: Ströme unter 10 μA bleiben neutral, Werte über 100 μA erzeugen Störfelder, in der Zone dazwischen lassen sich adaptive Antworten beobachten [1,9]. Das Spannungspotential zwischen unterschiedlichen Metallen treibt Ionenfreisetzung und elektrochemische Prozesse an, die dosisabhängig biphasische biologische Antworten erzeugen. Synechohormetisch betrachtet setzt der galvanische Strom als subtoxischer Dauerreiz über die gesamte Tragezeit der Restauration ein – der synechohormetische Drift kann den Kippunkt k_{nam} nach Jahren oder Jahrzehnten erreichen.

5.2 Goldfüllungen als Beispiel für ein hormetisches Profil

Dentales Gold zeigt ein differenziertes hormetisches Profil, das die Synechohormesis exemplarisch veranschaulicht. Goldlegierungen setzen in der Mundhöhle kontinuierlich Metallionen frei – neben Gold selbst vor allem Kupfer, Silber, Platin und Palladium als Legierungsbestandteile. In niedrigen Konzentrationen wirken freigesetzte Gold-Ionen immunmodulatorisch: Sie hemmen NF- κB , reduzieren die IL-1 β - und TNF- α -Sekretion und zeigen antiinflammatorische Effekte – Mechanismen, die in der Rheumatologie seit Jahrzehnten therapeutisch genutzt werden [17]. Bei chronischer Exposition in der Mundhöhle verschiebt sich dieses Profil: Kumulative Ionenfreisetzung, verstärkt durch galvanische Kopplungspotentiale mit anderen Metallen (Amalgam, Titan, Cobalt-Chrom), übersteigt die adaptive Kapazität. Kupferionen aus Goldlegierungen hemmen die Cytochrom-c-Oxidase (Komplex IV) und beeinträchtigen die mitochondriale Atmungskette [17,18]. Palladium sensibilisiert über Haptenbildung mit körpereigenen Proteinen das Immunsystem und kann Kontaktallergien auslösen [17]. Synechohormetisch betrachtet durchläuft die Goldrestauration alle Phasen des Drifts: Die anfänglich immunmodulatorische Wirkung wandelt sich über Jahre und Jahr-



zehnte zum synechohormetischen Dauerreiz, dessen kumulative Wirkung den Kippunkt k_{nam} erreichen kann – ein Prozess, den die konventionelle Zahnmedizin derzeit noch nicht erfasst, weil sie Gold als „bioinert“ einstuft.

5.3 Schwermetall-Hormesis und Masquerading

Quecksilber aus Amalgamfüllungen demonstriert die gesamte Bandbreite der hormetischen Toxikologie. Die adaptive Antwort auf niedrigdosierte Exposition umfasst die Induktion von CYP450-Enzymen (Steigerung um 200–500 %), die Aktivierung von Phase-II-Enzymen über den Nrf2-ARE-Pathway (Steigerung um 150–300 %) sowie erhöhte Glutathion-Synthese [12,18]. Die Minamata Convention on Mercury der WHO vom Oktober 2025 führte zum weltweiten Ausstieg aus dentalem Amalgam [19]. Spurenelemente wie Kupfer, Zink und Selen zeigen klassische biphasische Kurven: essentiell in niedrigen Dosen, toxisch bei Überdosierung. Dieses Masquerading beschreibt die biphasischen Metalleffekte, bei denen ein und dasselbe Metallion je nach Konzentration völlig unterschiedliche biologische Rollen einnimmt [15]. Nickel aus Legierungen konkurriert mit Eisen um die N-terminale Bindungsstelle von Lactoferrin und reduziert dessen antimikrobielle Kapazität um 45 %. Titan aus Implantaten (Ti^{4+} / Al^{3+}) kompetiert mit Eisen um die Lactoferrin-Bindung [17].

Titan zeigt eine Hormesis besonders deutlich: Titan-Implantate setzen kontinuierlich Partikel (Durchmesser 1–10 μm) über mechanische Abrasion, galvanische Korrosion und Biotribokorrosion frei. In niedrigen Konzentrationen lösen diese Partikel eine adaptive Immunmodulation aus – M2-Makrophagen-Polarisierung, VEGF-Expression, Wundheilungskaskaden –, die zur Osseointegration beiträgt. Bei chronischer Akkumulation aktivieren die Partikel jedoch das NLRP3-Inflammasom über lysosomale Cathepsin-B-Freisetzung, führen zur M1-Polarisierung mit TNF- α - und IL-1 β -Kaskade und münden in aseptische Osteolyse und Periimplantitis [15,17]. Synechohormetisch betrachtet zeigt Titan damit einen klassischen Drift: Die anfänglich adaptive Immunantwort wandelt sich über Jahre in eine destruktive Entzündungskaskade – ein Prozess, der in der konventionellen Implantologie nicht als Hormesis erkannt wird, weil das Schwellenwertmodell den Blick auf die biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung verstellt.

Auch Silber-Ionen zeigen ein gegenläufiges Profil: Als antibakterielle Beschichtung auf Implantaten wirken niedrige Ag^+ -Konzentrationen selektiv bakterizid. In höheren Konzentrationen werden Silber-Ionen



jedoch zytotoxisch sowohl für Bakterien als auch für Neutrophile – sie reduzieren damit die Immunantwort gegenüber dem Implantat und den Bakterien gleichermaßen. Die Schutzfunktion schlägt in Immunsuppression um – eine biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung, die in der Biomaterial-Forschung selten als Hormesis benannt wird [17].

5.4 Komposit-Monomere und das Plastikzeitalter

Die Kunststofffüllungsmaterialien zeigen ein eigenes hormetisches Profil. Die kontinuierliche Monomer-Elution (TEGDMA, Bis-GMA, HEMA in Konzentrationen von 10–100 μM) kann zur selektiven Suppression kommensaler Streptokokken bei relativer Toleranz von *Streptococcus mutans* führen. Die hydrophobe Oberflächenchemie begünstigt kariogene Dysbiose [21]. Synechohormetisch ist dies ein Paradebeispiel: Die Monomer-Elution erfolgt kontinuierlich über die gesamte Lebensdauer der Restauration – ein sub-toxischer Dauerreiz, dessen kumulativer Absolutbetrag über Jahre den Schwellenwert k_{nam} für das orale Mikrobiom erreichen kann. Die Zahnmedizin befindet sich am Wendepunkt vom Metallzeitalter zum Plastikzeitalter (siehe Kapitel 10: Planetary Health).

Gegen die Erwartungen läuft die Beobachtung, dass dieselben Monomere, die bei chronischer Exposition kariogene Dysbiose und Gewebetoxizität verursachen, in niedrigen Konzentrationen die Proliferation und osteogene Differenzierung dentaler Pulpatammzellen (hDPSCs und NCSCs) stimulieren. Calabrese et al. identifizierten 17 Agentien mit hormetisch-biphasischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen in hDPSCs – die maximale stimulatorische Antwort lag 30–60 % über der Kontrollgruppe, konform mit den quantitativen Merkmalen der Hormesis [53]. Dies widerspricht der gängigen toxikologischen Annahme, dass Kompositmonomere ausschließlich schädlich wirken. Synechohormetisch betrachtet erklärt es jedoch, warum Monomerexposition in der frühen Latenzphase klinisch unauffällig bleibt oder sogar stimulatorische Biomarker zeigt – bis der Drift den Kippunkt erreicht und die Stimulation in Inhibition umschlägt.

5.5 Speichelenzyme als hormetisches Readout

Die Speichelenzyme reagieren auf toxische Expositionen in biphasischen Mustern und eignen sich als klinisch zugängliches hormetisches Readout. Katalase wird durch Quecksilberionen kompetitiv gehemmt ($K_i = 0,8 \mu\text{M}$) mit 85 % Aktivitätsverlust bei $10 \mu\text{M Hg}^{2+}$ [17]. Superoxiddismutase (SOD) zeigt isoformspe-



zifische Inhibitions muster: Cu/Zn-SOD durch Zink-Depletion, Mn-SOD durch Mangan-Reduktion, EC-SOD durch Störung der Heparin-Binding-Domäne [17]. Lysozym verliert durch Hg-Exposition 60 % seiner Peptidoglykan-Spaltungskapazität [17]. Ein bemerkenswertes Enzymparadoxon zeigt sich bei Fluorid: Niedrige Konzentrationen (10–500 $\mu\text{mol/L}$ NaF) stimulieren die alkalische Phosphatase und die Zellproliferation in parodontalen Ligamentzellen, während hohe Konzentrationen Apoptose über mitochondriale und Todesrezeptor-Signalwege induzieren [17,54,55]. Die biphasische Fluoridwirkung trifft das Desmodont besonders: Moderate NaF-Dosen fördern die osteogene Differenzierung und Mineralisierung parodontaler Ligamentzellen (Runx2-, ALP-, OCN-Expression), während hohe Dosen die MMP-2/TIMP-1-Balance verschieben und die parodontale Gewebshomöostase stören [54,55]. Systemisch wirkt Fluorid als Ergoprivatium auf die mitochondriale DNA – die lokale biphasische Stimulation auf Enzymebene kontrastiert mit der systemischen Toxizität. Goldionen zeigen in niedrigen Konzentrationen eine Stimulation antioxidativer Enzymaktivität, die bei steigender Exposition in Inhibition umschlägt [17]. Inflammation induziert spezifische MMP-Expression: MMP-8 über 420 ng/mL bei pathologischem Befund, MMP-9 über 180 ng/mL bei aktiver Entzündung [17]. Die Speichelenzym-Analytik wird damit zum diagnostischen Instrument der synechohormetischen Medizin.

5.6 Stammzellen aus der Neuralleiste (NCSCs) und toxische Hormesis

Stammzellen aus der Neuralleiste – neuro crest derived stem cells (NCSCs) persistieren in adulten oralen Geweben – in der Zahnpulpa, im harten Gaumen (speziell in Meissner-Körperchen) und in der oralen Mukosa [25,26]. Die quantitative Verteilung zeigt weniger als 10 % p75⁺ in DPSC und 2–17,8 % p75⁺ in SHED [23]. Toxische Expositionen in der Mundhöhle beeinträchtigen die Vitalität und Differenzierungskapazität dieser NCSCs [22]. In niedrigen Dosen können oxidative Stressoren die NCSC-Proliferation über Nrf2-vermittelte Signalwege stimulieren; in höheren Dosen kommt es zur Apoptose und zum Verlust der regenerativen Kapazität. Der synechohormetische Drift betrifft auch die NCSCs: Die kumulative Belastung über Jahrzehnte kann die Stammzellnische nachhaltig schädigen und damit die orale Regenerationsfähigkeit reduzieren [25,26].



6. HORMESIS IN DER SILENT INFLAMMATION (SÄULE 2)

6.1 Entzündung als hormetisches Phänomen

Geringgradige Entzündungen vermitteln in der Jugend Wachstum und Entwicklung. Periodische Entzündungsreaktionen gewährleisten das Überleben bei körperlichen Verletzungen und Infektionen [16,24,27]. Je nach Ausmaß der Entzündungsreaktion kann sie metabolische und neuroendokrine Veränderungen auslösen, um Ressourcen dem aktivierten Immunsystem zuzuweisen [27,28]. Da die orale Mukosa eine der größten Kontaktflächen zwischen Körper und Umwelt darstellt, mindern orale Entzündungen die immunologische Kompetenz der Mundhöhle und dadurch den immunologischen Schutz des gesamten Körpers [1].

6.2 Die Kaskade der NAM-Säule 2

Die NAM-Säule 2 beschreibt eine spezifische Kaskade: Gingivitis, Parodontitis (PA), Periimplantitis (PPA), Ostitis, Osteomyelitis und Zysten führen zur Cytokin-/Interleukin-Freisetzung [1,20,22]. Erst daraus folgen die systemischen Auswirkungen: kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Autoimmunerkrankungen, neurodegenerative Störungen und der Kynurenin-Shift [16,29].

Hormetisch betrachtet gilt: Kontrollierte, niedrigintensive und zeitlich begrenzte entzündliche Stimuli aktivieren adaptive Immunantworten – erhöhte Phagozytose-Kapazität, verbesserte Antigenpräsentation, optimierte T-Zell-Differenzierung. Dieselbe niedrige Entzündungsintensität wird bei zeitlich unbegrenzter Dauer zur Silent Inflammation mit systemischem Inflammaging [2,30]. Synechohormetisch betrachtet erfüllt die chronische Parodontitis alle Kriterien der Synechohormesis: Die entzündliche Exposition ist kontinuierlich (der Biofilm produziert ohne Unterbrechung Toxine), dynamisch moduliert (abhängig von Mundhygiene, Ernährung, Immunstatus) und ohne Erholungsphase. Der synechohormetische Drift treibt die immunologische Balance progressiv von der adaptiven in die maladaptive Phase.



6.3 Biobehaviorale Effekte oraler Entzündung

Orale Entzündungen führen zu spezifischen biobehavioralen Effekten, dem sogenannten Krankheitsverhalten (sickness behavior): Traurigkeit, Angstzustände, Anhedonie, Müdigkeit, verminderte Libido und Nahrungsaufnahme sowie Veränderungen im Schlafmuster [25]. Zusätzlich können erhöhter Blutdruck, Insulinresistenz und Störungen im Fettstoffwechsel auftreten. Selten wird ein Bezug zu Problemen in der Mundhöhle gesetzt [25].

Hormetisch handelt es sich um eine adaptive Antwort, die bei akutem Auslöser protektiv wirkt, bei chronischer oraler Entzündung jedoch in maladaptive Muster übergeht. Der chronisch entzündete Mund erzeugt einen permanenten niedriggradigen inflammatorischen Input, der über pro-inflammatorische Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF- α) und über den Vagus-Nerv-Signalweg das zentrale Nervensystem erreicht und dort Neuroinflammation unterhält [16,28]. Auch hier erklärt der synechohormetische Drift das klinische Muster: Der Patient spürt jahrelang nichts, bis der kumulative inflammatorische Absolutbetrag den Schwellenwert k_{nam} für neuropsychiatrische Symptome überschreitet.

6.4 Zirkonkeramik und das Sulcus-Mikrobiom: Wenn zu wenig Entzündung schadet

Keramikoberflächen von Kronen und Zirkonkeramikimplantaten weisen eine geringere Gesamtbakterienanhaftung auf als Titan- oder Kompositoberflächen und zeigen eine reduzierte periimplantäre Entzündungsneigung [56]. Klinisch wird dies als Vorteil gewertet, und die bisherigen kurz- bis mittelfristigen Ergebnisse bestätigen günstige periimplantäre Parameter für Zirkon [57].

Hormetisch betrachtet wirft die veränderte mikrobielle Ökologie jedoch Fragen auf, die bislang nicht systematisch adressiert werden. Systematische Vergleiche zeigen an Zirkonoberflächen eine Verschiebung des Besiedlungsprofils: Grampositive Kommensalen – insbesondere *Streptococcus* spp. und *Lactobacillus* – sind reduziert, während gramnegative Spezies wie *Tannerella forsythia* und *Porphyromonas gingivalis* relativ überrepräsentiert erscheinen [57]. Lokal ergibt die geringere Gesamtbakterienlast ein klinisch entzündungsfreies Bild. Die Verschiebung der Gram-Ratio hat jedoch potenzielle Konsequenzen, die über den lokalen Befund hinausreichen.



Orale kommensale Streptokokken üben eine zentrale Gatekeeper-Funktion im Sulcus-Ökosystem aus: Sie supprimieren pathogene Keime wie *P. gingivalis* durch H_2O_2 -Produktion, Bacteriocine, reaktive Stickstoff-intermediate und kompetitive Metabolitenabschöpfung [59]. *S. cristatus* reprimiert Virulenzgene von *P. gingivalis* direkt über ein ArcA-abgeleitetes Peptid, und ein höheres *S. cristatus*-zu-*P. gingivalis*-Verhältnis korreliert mit geringerer Pathogenität des oralen Mikrobioms [60]. An Zirkonoberflächen mit reduzierter Streptokokken-Besiedlung fehlt diese Kolonisationsresistenz. Die verbleibenden gramnegativen Spezies operieren ohne ihren natürlichen Antagonisten.

Gleichzeitig trainiert die durch kommensale Besiedlung erzeugte niedriggradige Entzündung die lokale mukosale Immunität – ein Prozess, der in der Immunologie als trained immunity beschrieben wird und auf epigenetischer Reprogrammierung angeborener Immunzellen beruht [58]. In einem gesunden Sulcus halten kommensale Mikrobiota und mechanische Stimulation durch Mastikation eine kontrollierte Basisentzündung aufrecht, die das lokale Immunsystem konditioniert [61]. An Zirkonoberflächen mit verminderter Gesamtbesiedlung fehlt dieser hormetische Konditionierungsstimulus. Es entsteht eine „unphysiologische Entzündungsfreiheit“ – lokal formal günstig, aber systemisch potenziell nachteilig.

Die klinische Relevanz dieser Konstellation wird durch die systemische Dissemination oraler Pathogene unterstrichen. *P. gingivalis* verbreitet Virulenzfaktoren – Gingipaine, LPS, Outer Membrane Vesicles – über Bakteriämie und neurale Bahnen (N. trigeminus) in entfernte Organe. Dominy et al. wiesen *P. gingivalis*-DNA und Gingipaine im Gehirn von Alzheimer-Patienten nach und zeigten im Mausmodell, dass orale Infektion zur Hirnkolonisation mit erhöhter $A\beta_{1-42}$ -Produktion führt [62]. Gingipaine wurden ferner in der Substantia nigra bei Morbus Parkinson lokalisiert [63]. Über die orale-systemische Immunachse verbindet parodontale Dysbiose erhöhte Entzündungsmediatoren (TNF- α , IL-6, CRP) mit kardiovaskulären, metabolischen und rheumatologischen Erkrankungen [64].

Im Rahmen des NAM-Modells ergibt sich eine doppelte Vulnerabilität: Die reduzierte streptokokkale Kolonisationsresistenz begünstigt die lokale Expansion systemisch relevanter Keime, während die fehlende hormetische Immunkonditionierung deren Eindämmung an den Zielorganen schwächt. Aus Oraliom-Perspektive kommt hinzu, dass die verarmte mikrobielle Besiedlung am Implantat das orale Gedächtnis – die kommunikative Gesamtheit der Wechselwirkungen zwischen Mikrobiota, Wirtszellen und anthropogenen Artefakten – verarmt. Ein Oraliom mit reduzierter mikrobieller Diversität speichert weniger Rekolonisie-



rungsinformation und reagiert weniger flexibel auf ökologische Perturbationen [1,37].

Der Befund ist modelltheoretisch aufschlussreich: Er zeigt, dass im Rahmen der Synechohormesis auch die Abwesenheit eines hormetischen Stimulus den adaptiven Status verändern kann – nicht durch Überlastung, sondern durch Unterforderung der immunologischen Kapazität. Die physiologische Basisentzündung des gesunden Sulcus erweist sich dabei nicht als tolerierbarer Nebeneffekt, sondern als evolutionäres Vermächtnis mit potenziell neuroprotektiver, kardioprotektiver und immunregulatorischer Funktion – ein über Millionen Jahre selektierter Schutzmechanismus, dessen Ausfall durch materialbedingte Keimarmut bislang nicht in das Risikoprofil dentaler Restaurationen eingeht. Ob und in welchem Ausmaß Zirkonoberflächen dieses hormetische Fenster verschieben, erfordert prospektive Langzeitstudien, die neben lokalen Parametern auch systemische Biomarker und das Mikrobiomprofil im zeitlichen Verlauf erfassen [1,2].

7. HORMESIS IN DER DYNAMISCHEN FUNKTION (SÄULE 3)

7.1 Der desmosensorische Servoeffekt als funktionelle Hormesis

Neu in der Hormesisforschung sind funktionelle Aspekte mechanischer und neurophysiologischer Art. Der desmosensorische Servoeffekt (Fritsch 2019) lässt sich in zwei Feldern biphasisch beschreiben [10,31]. Nach Trulsson (2006) ist der Zahn mit seinem Zahnhalteapparat von Mechanorezeptoren umgeben, die entweder einen sättigenden Charakter im taktilen Bereich besitzen und mit steigender Belastung an Aktionspotential abnehmen, oder nichtsättigend sind und mit zunehmender Kaulast an Aktionspotential zunehmen [29]. Die sättigenden Mechanorezeptoren sind für die Feindiskrimination von Nahrungskonsistenz verantwortlich; die nichtsättigenden dienen der Kraftkontrolle und dem Schutz vor Überlastung [29].

Beide Rezeptorenklassen gehen belastungsabhängig ineinander über – sie bilden einen Servoeffekt, der als biphasisches System verstanden werden kann. Die Biphasik liegt nicht in der Dosis einer Substanz, sondern in der mechanischen Belastungsintensität und der sensorischen Verarbeitungscharakteristik. Die Mundhöhle weist mit 2,5–3,0 Mechanorezeptoren pro mm² in der Zungenspitze und 2,3 pro mm² in den



Lippen eine der höchsten Rezeptordichten des Körpers auf [29].

Der Kumulationspunkt des Servoeffekts liegt nach Trulsson bei 1–3 Newton pro Quadratzentimeter [29]. Unterhalb dieses Schwellenwerts dominieren die sättigenden Mechanorezeptoren: fein aufgelöste taktile Diskrimination, präzise Nahrungskonsistenz-Erkennung, adaptive Anpassung der Kaukraft. Oberhalb des Kumulationspunktes übernehmen die nichtsättigenden Rezeptoren: progressive Kraftregistrierung, nozizeptive Warnfunktion, Schutz vor mechanischer Gewebeschädigung. Der Übergang zwischen beiden Regimen ist nicht abrupt, sondern graduell – ein biphasisches Muster, das dem hormetischen Prinzip strukturell entspricht. Synechohormetisch betrachtet wirkt eine chronische Fehlbelastung (Bruxismus, CMD, okklusale gestörter Zahnersatz) als Dauerreiz im nichtsättigenden Bereich: Die parodontalen Mechanorezeptoren werden desensibilisiert, der Servoeffekt degradiert, und die neuromuskuläre Schutzfunktion erodiert progressiv – ein mechanisch-neuraler Drift, analog zum chemisch-toxikologischen Drift der Synechohormesis.

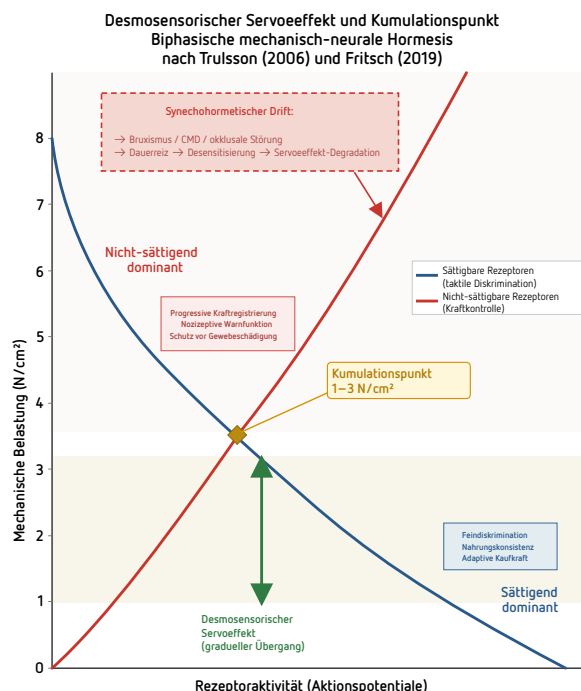


Abb. 11: Desmosensorischer Servoeffekt und Kumulationspunkt – Biphasische mechanisch-neurale Hormesis nach Trulsson (2006) und Fritsch (2019)



7.2 Kaubelastung und zerebrale Evokation nach Sunariani

Sunariani konnte 2019 einen biphasischen Bezug zur Verarbeitung von Kaureizen beschreiben [30]: Das Zerkleinern von weicher wie auch von harter Diät reduziert die Anzahl der Pyramidenzellen und die BDNF-Expression (Brain-Derived Neurotrophic Factor) im Hippocampus. Das Optimum lag zwischen beiden Belastungsgrenzen – dem normalen Kauen, das eine optimale zerebrale Evokation hervorruft. Dieser Befund gliedert sich in drei hormetische Zonen:

Unterhalb des Optimums (zu weiche Diät): Reduzierte mechanosensorische Stimulation, verminderte BDNF-Expression, eingeschränkte hippocampale Plastizität. Klinisches Korrelat: weiche Kost bei Prothesenträgern, Patienten mit reduzierter Zahnzahl [29,30].

Hormetisches Optimum (normales Kauen): Maximale BDNF-Expression, optimale Pyramidenzellzahl, optimale zerebrale Evokation. Klinisches Korrelat: vollbezahnter Kiefer mit physiologischer Okklusion.

Oberhalb des Optimums (zu harte Diät, Parafunktion): Stress-induzierte Reduktion von BDNF-Expression und Pyramidenzellzahl. Klinisches Korrelat: Bruxismus, Parafunktionen, Malokklusion.

7.3 Neurobiologische Relevanz

Zahnverlust bewirkt den Verlust des Dauerfeuers von Aktionspotentialen, das ein Zahn an das Gehirn weiterleitet – eine neurobiologische Wirkung, die bei Zahnverlust ebenfalls verloren geht [32,34]. Systematische Reviews zeigen, dass Zahnverlust das Risiko für verminderte kognitive Funktion erhöhen kann [34,35]. Erzwungenes Kauen kann das Überleben der Neuronen und die Aktivität der neuronalen Stammzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus erhöhen [34]. Reduzierte Kauaktivität im Alter beschleunigt die Degeneration hippocampaler Neuronen, wie Onozuka et al. an SAMP8-Mäusen nachweisen konnten [35].

Synechohormetisch lässt sich die Dynamische Funktion als Sonderfall betrachten: Hier ist nicht die chemische Exposition, sondern die mechanisch-neurale Daueraktivität der synechohormetische Faktor. Der Zahnhalteapparat sendet kontinuierlich propriozeptive Signale an das Gehirn – ein physiologischer sub-



toxischer Dauerreiz, dessen Wegfall (Zahnverlust) oder Übersteigerung (Bruxismus) den synechohormetischen Drift in die jeweilige pathologische Richtung treibt [33,36]. Eine verminderte Zahnzahl wirkt sich entscheidend auf eine Altersbeschleunigung aus – die funktionelle Hormesis stellt damit einen direkten Bezug zu Longevity her [2,34,35].

8. TOXOGENESE: DIE VIER PHASEN DER SYNECHOHORMETISCHEN ERSCHÖPFUNG

8.1 Das Konzept der Toxogenese

Die Toxogenese beschreibt den zeitlichen Verlauf vom Erstkontakt mit einem Toxogen bis zur manifesten Erkrankung [15,39]. Sie erfasst den Übergang von adaptiver Hormesis zur maladaptiven Toxifikation als dynamischen Prozess und unterscheidet Primäre Toxogenes (Toxogen, Toxophor), Sekundäre Toxogenes (Toxificator, Toxomediator, Toxoamplifikator) sowie Prozess- und Zustandsebenen [36]. Der Übergang von Phase zu Phase wird durch Toxoamplifikatoren moduliert, die genetisch (Polymorphismen in Detoxifikationsenzymen), epigenetisch (DNA-Methylierung durch Toxin-Exposition), metabolisch (Glutathion-Depletion) oder mikrobiell (orale Mikrobiom-Dysbiose) determiniert sind.

Im Kontext der Synechohormesis lässt sich die Toxogenese als der klinische Verlauf des synechohormetischen Drifts verstehen: Die vier Phasen beschreiben, was geschieht, wenn der kumulative Absolutbetrag schrittweise den Schwellenwert k_{nam} erreicht und überschreitet [36].

8.2 Die vier Phasen im Detail

Phase 1 – Latenz: Hormetische Kompensation

Vollständige Kompensation der Exposition. Die adaptive Kapazität ist maximal: Robuste Induktion von De-



toxifikationsenzymen (CYP1A1, CYP1A2 über AhR mit Steigerung um 200–500 %; Phase-II-Enzyme über Nrf2-ARE mit Steigerung um 150–300 %). Antioxidative Kapazität erhöht (SOD um 150–250 %, Katalase um 100–200 %, GPx um 120–180 %). PGC-1 α -vermittelte mitochondriale Biogenese. Klinisch asymptomatisch, Routinelabor im Referenzbereich. Der synechohormetische Drift hat begonnen, ist aber klinisch unsichtbar [36].

Phase 2 – Initiation: Beginnende Erschöpfung

Die synechohormetische Kumulation überfordert die hormetischen Mechanismen zunehmend. AhR-Desensibilisierung und Nrf2-Erschöpfung führen zu abnehmender Induzierbarkeit (Steigerung sinkt von 200–500 % auf 50–100 %). Erste subklinische Biomarker-Veränderungen (hsCRP leicht erhöht, erste Müdigkeit). Der kumulative Absolutbetrag nähert sich dem Schwellenwert k_{nam} . Dieser Übergang ist graduell und initial noch reversibel – das therapeutische Fenster der NAM-Zahnheilkunde [36].

Phase 3 – Progression: Kaskaden-Aktivierung

Der Schwellenwert k_{nam} ist erreicht oder überschritten. Toxoamplifikatoren verstärken den Prozess über genetische Polymorphismen (GSTM1-Null, GSTT1-Null), epigenetische Umprogrammierung (DNMT1-Aktivierung), Mikrobiom-Dysbiose und mitochondriale Dekompensation. Multisystem-Beteiligung setzt ein [36].

Phase 4 – Manifestation: Irreversibles Systemversagen

Manifeste Organdysfunktion mit diagnostizierbaren Krankheitsbildern. Die hormetische Kapazität ist aufgebraucht. Beispiel einer Toxogenese chronischer Quecksilber-Toxikose: Latenz (0–12 Monate): Hg-Exposition, GSH-Induktion. Initiation (1–2 Jahre): erste Müdigkeit, hsCRP erhöht. Progression (2–5 Jahre): Neuroinflammation, Mitochondriopathie. Manifestation (>5 Jahre): Chronisches Fatigue-Syndrom, Polyneuropathie [18,36].



Phase	Molekularer Status	Biomarker	Drift-Position
1 – Latenz	Nrf2, CYP450, GSH maximal induziert; PGC-1 α -Biogenese aktiv	Routinelabor normal; GSH/GSSGRatio hoch	Unterhalb k_{nam} ; Drift klinisch unsichtbar
2 – Initiation	AhR-Desensibilisierung; Nrf2-Erschöpfung beginnt; Induzierbarkeit sinkt	hsCRP leicht erhöht; erste Müdigkeit; GSH sinkt	Annäherung an k_{nam} ; therapeutisches Fenster
3 – Progression	Toxoamplifikatoren aktiv; GSTM1/GSTT1-Polymorphismen wirksam; Mitochondriopathie	Multisystem-Biomarker; IL-6, TNF- α erhöht	k_{nam} erreicht / überschritten
4 – Manifestation	Hormetische Kapazität aufgebraucht; irreversible Organschäden	Manifeste Pathologie diagnostizierbar	Weit jenseits k_{nam}

Tabelle 3: Die vier Toxogenese-Phasen und ihre synechohormetische Einordnung

8.3 Therapeutische Implikation

In frühen Phasen ist die Toxifikation reversibel, wenn hormetische Reservekapazität noch vorhanden ist. Sobald der „Gedächtniseffekt“ des oralen Gewebes und des Microbioms aber zeitlich eintrifft, ist eine permanente Erinnerung an die ehemals vorhandene Substanz gegeben. Dieser Gedächtniseffekt wirkt auf zwei Ebenen: Erstens speichert das orale Gewebe – insbesondere Knochen, Desmodont und Mukosa – epigenetische Signaturen früherer Materialexpositionen, die auch nach Entfernung des Auslösers die Genexpression verändern [37]. Zweitens behält das Oraliom als Kommunikationssystem zwischen oraler Mikrobiota und Wirtsgewebe die Erinnerung an ehemalige anthropogene Artefakte: Materialien, die schon einmal im Mund waren, hinterlassen im Mikrobiom-Profil einen Abdruck, der die Rekolonisierungsmuster und damit die immunologische Ausgangslage dauerhaft verändert [37]. Die therapeutische Nutzung milder hormetischer Stimuli (Phytonutrients, intermittierendes Fasten, kontrollierte Bewegung, Photobiomodulation) kann adaptive Kapazität stärken und die Latenzphase verlängern oder wiederherstellen [2,39]. Entscheidend ist dabei die Unterscheidung zwischen intermittierenden hormetischen Stimuli (therapeutisch) und synechohormetischer Dauerbelastung (pathologisch): Erst die Elimination der synechohormetischen Quelle (Entfernung des Toxificators) ermöglicht die Wiederherstellung der hormetischen Kapazität durch gezielte intermittierende Stimulation.



9. KLINISCHE IMPLIKATIONEN FÜR DIE ZAHNMEDIZINISCHE PRAXIS

9.1 Diagnostik

9.2 Hormesis im therapeutischen Alltag der Zahnmedizin

Aus dem Modell der synechohormetischen Erschöpfung ergibt sich eine therapeutische Konsequenz: Hormetische Stimulation eines bereits überlasteten Systems verstärkt den Drift, statt ihn umzukehren. Jede Intervention, die adaptive Kapazität beansprucht – sei es hyperbare Sauerstofftherapie, Photobiomodulation oder Supplementierung –, setzt voraus, dass die synechohormetische Grundbelastung zuvor reduziert wurde. Die Elimination der synechohormetischen Quelle (Entfernung des Toxifikators, Sanierung chronisch entzündlicher Areale) muss der hormetischen Stimulation vorausgehen – nicht als therapeutisches Dogma, sondern als Konsequenz aus der Dosisabhängigkeit der biphasischen Antwort: Ein System, dessen kumulative Exposition den Schwellenwert k_{nam} bereits erreicht hat, kann einen zusätzlichen Reiz nicht mehr adaptiv verarbeiten [1,15,38].

Die Photobiomodulation (PBM) veranschaulicht das Prinzip der therapeutischen Hormesis im Gegensatz zur pathologischen Synechohormesis. PBM zeigt eine klassische biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehung: Niedrige Fluenzen ($3\text{--}5\text{ J/cm}^2$) von rotem oder nahinfrarotem Licht ($600\text{--}1100\text{ nm}$) stimulieren über die mitochondriale Cytochrom-c-Oxidase die ATP-Produktion und die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B. Hohe Fluenzen (über 50 J/cm^2) führen zu exzessiver ROS-Produktion und Apoptose-Induktion [49]. Entscheidend ist: PBM wird gezielt intermittierend eingesetzt – zeitlich begrenzt, mit Erholungsphasen, in kontrollierter Dosis. Sie verbleibt damit im hormetischen Fenster und wirkt als Gegengewicht zur synechohormetischen Dauerbelastung.

Vitamin D3 zeigt ein vergleichbares hormetisches Profil als Nahrungsergänzungsmittel mit direkter parodontaler Relevanz. Blufstein et al. wiesen nach, dass Vitamin D3 die osteogene Differenzierung parodontaler Ligamentzellen (hPDL-Stromazellen) unter entzündlichen Bedingungen dosisabhängig moduliert:



Niedrige Konzentrationen fördern die Mineralisierung und die Expression osteogener Marker, während hohe Konzentrationen inhibitorisch wirken [52]. Unter Entzündungsbedingungen – also genau in der klinischen Situation der parodontalen Silent Inflammation – verstärkt Vitamin D3 die osteogene Kapazität der Stammzellen des parodontalen Ligaments. Dies veranschaulicht das Prinzip der hormetischen Supplementation: Ein gezielter, dosierter Stimulus stärkt die Regenerationskapazität des Gewebes, das durch synechohormetische Dauerbelastung geschädigt wurde – vorausgesetzt, die synechohormetische Quelle wurde zuvor beseitigt.

Entscheidend ist die Reihenfolge: Hormetische Stimulation ohne vorherige Elimination der synechohormetischen Blockaden kann mehr schaden als nützen. Dies erklärt, warum hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) bei Patienten mit unbehandelten dentalen Störfeldern nicht die erwartete Wirkung zeigt – die synechohormetischen Blockaden müssen zuerst beseitigt werden [38].

9.3 Prävention und Longevity-Dentistry

Das Dosis-Zeit-Fenster und die Synechohormesis verlangen, dass auch „niedrigdosierte“ Expositionen zeitlich begrenzt werden. Permanente galvanische Mikroströme, chronische Metallionenfreisetzung aus Legierungen oder dauerhafte Materialeexposition können bei unbegrenzter Expositionszeit pathologisch werden – der synechohormetische Drift macht dies mathematisch fassbar. Die NAM-Zahnheilkunde hat sich zur Longevity-Dentistry weiterentwickelt [1,5]. Die Hormesis liefert die biologische Begründung: Eine verminderte Zahnzahl beschleunigt den Alterungsprozess. Chronische orale Entzündung treibt Inflammation voran. Chronische Toxifikation erschöpft die systemische hormetische Kapazität. Die Erhaltung oraler hormetischer Kapazität wird zum zentralen Ziel [2,5].

9.4 SportZahnmedizin

In der SportZahnmedizin wirkt Hormesis auf allen drei Säulen leistungsrelevant [39]. Toxische Belastungen durch dentale Materialien können als Ergoprivativa die Leistungsfähigkeit einschränken. Orale Entzündungen mindern die systemische Immunkompetenz. Funktionelle Störungen beeinträchtigen die neuromuskuläre Koordination. Die hormetische Optimierung aller drei Säulen ist integraler Bestandteil sportzahnmedizinischer Betreuung [39].



10. HORMESIS IN DER ZAHNMEDIZIN UND PLANETARY HEALTH

10.1 Die historische Parallele: Vom Amalgam zum Plastik

Die Integration der Hormesis in die Zahnmedizin hat eine Dimension, die über die individuelle Patientengesundheit hinausreicht. Die in den Kapiteln 5–7 dargestellten hormetischen Muster auf Individualebene – biphasische Dosis-Wirkungs-Beziehungen, synechohormetischer Drift, Kapazitätserschöpfung – finden ihre Entsprechung auf globaler Ebene. 1991 begann die WHO, vor der Bioakkumulation von Quecksilber zu warnen. Es dauerte über 30 Jahre, bis die Minamata Convention on Mercury im Oktober 2025 den weltweiten Ausstieg aus dentalem Amalgam verabschiedete [19]. Die Bioakkumulation in der Nahrungskette folgte einer hormetischen Logik: In Spurenkonzentrationen Teil natürlicher Kreisläufe, oberhalb der ökotoxikologischen Schwelle Auslöser persistenter Ökoschäden. Die Amalgam-Ära lässt sich als planetares Analogon zur individuellen Toxogenese (Kapitel 8) lesen: Latenz, Initiation, Progression und schließlich Manifestation in globaler Quecksilber-Kontamination.

10.2 Die Verplastikung der Zahnmedizin – Ökotoxifikation 2.0

Die Verplastikung der Zahnmedizin ist umfassender als gemeinhin wahrgenommen und betrifft nahezu alle Behandlungsfelder: Kompositfüllungen als neue Standardversorgung, thermoplastische Aligner-Schienen (die als Dauertragegeräte in direktem Schleimhautkontakt stehen), Kunststoffe in der Prothetik (Prothesenbasis-Kunststoffe, CAD/CAM-gefräste PMMA-Provisorien und -Dauerkronen, 3D-gedruckte Modellgussgerüste), Kunststoffverblendungen, Adhäsivsysteme, Zemente und Versiegelungen. Hinzu kommt der zahntechnische Weg: die Substitution von Gips durch Kunststoffe, additive Fertigung (3D-Druck mit toxischen Emissionen) und subtraktives Fräsen [23,43].

Hormetisch betrachtet wirkt diese Verplastikung auf zwei Wegen: Zum einen tragen Abrieb, Degradation und Entsorgung dentaler Kunststoffe zur wachsenden Mikroplastik-Belastung bei – oral, systemisch und



ökologisch. Komposit-Restaurationen unterliegen mechanischem Abrieb beim Kauen und Bruxismus, thermischer Degradation bei heißen Getränken und enzymatischer Hydrolyse durch Speicheleresterasen – drei Prozesse, die kontinuierlich Mikropartikel und Nano-Fragmente freisetzen. Zum anderen emittieren alle genannten Kunststoffwerkstoffe Monomere, Comonomere, Weichmacher und Additive, die als hormetische Stressoren auf das Oralium einwirken. Im Sinne der Synechohormesis handelt es sich um eine Erweiterung des Expositionsspektrums: Wo früher überwiegend metallische Noxen den synechohormetischen Drift bestimmten, addieren sich heute Dutzende organischer Verbindungen – Bis-GMA, TEGDMA, HEMA, BPA, Kampferchinon – zum kumulativen Belastungsprofil [23,40].

10.3 Stoffdiversifizierung und hormetische Kapazitätsererschöpfung

Das CAS-Register umfasst über 290 Millionen registrierte Substanzen und wächst täglich um etwa 15.000 neue Einträge [41]. Allein in den USA werden jährlich rund 2.000 neue Chemikalien eingeführt, wobei nahezu 45 Prozent der Hochvolumen-Chemikalien keine adäquate toxikologische Sicherheitsbewertung durchlaufen haben [42].

Die molekularen Mechanismen der hormetischen Adaptation – Nrf2-Keap1-Achse, Glutathion-Pool, Hitzeschockproteine, CYP450-Enzyme – sind endliche Ressourcen [12,13]. Bei simultaner Einwirkung Dutzender Expositionen kommt es zur Konkurrenz um adaptive Ressourcen: Die Nrf2-Kapazität für ein Komposit-Monomer steht nicht mehr für eine Metallionen- oder galvanische Belastung zur Verfügung. Dies lässt sich als hormetische Kapazitätsererschöpfung durch Diversifizierung bezeichnen.

Der Begriff der hormetischen Kapazität verdient eine genauere Betrachtung. Er beschreibt die Summe der adaptiven Reserven, die einem Organismus zu einem gegebenen Zeitpunkt zur Verfügung stehen, um auf subtoxische Reize mit einer hormetischen Antwort zu reagieren. Diese Kapazität ist nicht statisch, sondern abhängig von genetischer Disposition (hereditärer Detoxifikationsfaktor HD), metabolischem Zustand (MF), Vorbelastung und Alter. Die hormetische Kapazität verhält sich wie ein Konto mit begrenzter Deckung: Jede zusätzliche synechohormetische Exposition belastet das Konto, jede Eliminierung einer Quelle entlastet es [2,47]. Der synechohormetische Drift beschreibt die progressive Verminderung dieser Kapazität über die Zeit. Die Toxogenese (Kapitel 8) bildet den klinischen Verlauf dieser Erschöpfung ab – von der kompensierten Latenz bis zur manifesten Dekompensation. Die hormetische Kapazität wird damit



zum integrativen Maß für die Widerstandsfähigkeit eines Organismus gegenüber seiner kumulativen Expositionslast.

Diese Überlegung hat eine unmittelbare Konsequenz für das in Kapitel 10 diskutierte Planetary-Health-Szenario: Wenn die Stoffdiversifizierung der modernen Industriegesellschaft – täglich 15.000 neue CAS-Einträge, Tausende ungeprüfter Chemikalien im Hochvolumeneinsatz – die hormetische Kapazität des Individuums systematisch überfordert, dann betrifft dies nicht nur den einzelnen Patienten, sondern die Gesundheit ganzer Populationen. Die hormetische Kapazitäterschöpfung skaliert: Was im Individuum zur Toxogenese führt, führt auf Populationsebene zur Zunahme chronisch-entzündlicher Erkrankungen, neurodegenerativer Störungen und metabolischer Syndrome [2,23].

10.4 Das Multiplikationsprinzip

Schubert, Riley und Tyler zeigten 1978, dass eine nahezu wirkungslose Dosis (LD1) eines Quecksilbersalzes zusammen mit nur 1/20 einer LD1 eines Bleisalzes sämtliche Versuchstiere tötete – eine LD100 aus zwei Dosen, die einzeln praktisch harmlos gewesen wären. Dies entspricht einer tausendfachen Toxizitätssteigerung durch Multiplikation [48]. Aktuelle Forschung bestätigt: Wenn individuelle Substanzen mit stimulatorischen Effekten zu Mischungen kombiniert werden, verschwinden die stimulatorischen Effekte, während die Gesamttoxizität steigt [43,44,45]. In einer Real-Life Risk Simulation zeigte ein Cocktail aus 13 Chemikalien dosisabhängige Stimulation mit adversen Charakter [45,46]. Synechohormetisch betrachtet beschleunigt das Multiplikationsprinzip den Drift dramatisch: Der Kippunkt k_{nam} wird früher erreicht, als die Bewertung der Einzelsubstanzen vermuten lässt.

10.5 Die evolutionäre Diskrepanz

Die adaptiven Mechanismen haben sich über Millionen von Jahren für begrenzte natürliche Stressoren entwickelt: Pflanzenalkaloide, mikrobielle Toxine, UV-Strahlung, Temperaturextreme. Mitohormesis und Xenohormesis sind evolutionär adaptierte Mechanismen [47]. Die synthetischen Stoffklassen seit der industriellen Revolution sind evolutionär neu – der Organismus muss auf generische Stressantworten (Nrf2, HSPs, Autophagie) zurückgreifen, dieselben Pfade, die bereits durch natürliche Stressoren beansprucht werden [47]. Die Geschwindigkeit der Stoffdiversifizierung übersteigt die evolutionäre Anpassungsfähig-



keit um Größenordnungen.

Die Mundhöhle als Erstexpositionsort vereint natürliche Stressoren mit anthropogenen Expositionen. Die NAM-Zahnheilkunde muss über die Bewertung einzelner Materialien hinausgehen und die kumulative synechohormetische Belastung des gesamten oralen Milieus erfassen. Evolutionär adaptierte Stimuli – Mitohormesis, Xenohormesis, kontrollierte thermische Reize – können als Gegengewicht die adaptive Kapazität stärken [47].

10.6 Ökotoxikologie und One Health

Wie niedrigdosierte Toxin-Exposition im Individuum zunächst adaptive Antworten auslöst und erst bei chronischer Exposition pathologisch wird, verhält es sich auch im Ökosystem [23,43]. Die Zahnmedizin trägt zur ökotoxikologischen Belastung bei: Materialproduktion/-entsorgung, Praxisabwässer, 3D-Druck-Emissionen und Mikroplastik-Freisetzung aus Komposit-Restorationen. Auch hier gilt das hormetische Prinzip: Ökosysteme verfügen über adaptive Puffer – mikrobielle Degradation, Sedimentation, Verdünnung. Doch diese ökologische hormetische Kapazität ist ebenso endlich wie die des individuellen Organismus. Die Parallele zur Synechohormesis ist frappierend: Wie der dentale Bioreaktor durch kontinuierliche Materialemission den individuellen Kippunkt erreicht, so erreicht das Ökosystem durch kumulative anthropogene Einträge seine ökotoxikologische Belastungsgrenze.

Im Sinne des One-Health-Ansatzes erwächst der Zahnmedizin eine Verantwortung, die über die Mundhöhle des einzelnen Patienten hinausgeht [40]. Die NAM-Zahnheilkunde erweitert die Mouth-Brain-Body-Connection um eine ökotoxikologische Dimension: die Mouth-Brain-Body-Environment-Connection. Hormetische Prinzipien müssen für Patient und Ökosystem gelten. Eine Ökotoxifikation 2.0 durch die unkritische Verplastikung der Zahnmedizin gilt es zu vermeiden [23,43].

10.7 Hormetische Kapazitäterschöpfung und Weltökonomie

Die hormetische Kapazitäterschöpfung hat eine Dimension, die über die individuelle Pathogenese und die Ökotoxikologie hinausreicht: eine ökonomische. Chronische Erkrankungen – von metabolischem Syndrom über Neurodegeneration bis zu Autoimmunstörungen – sind weltweit die größten Kostentreiber der



Gesundheitssysteme [40,47]. Die WHO schätzt die globale Krankheitslast durch nichtübertragbare Erkrankungen (NCDs) auf über 80 Prozent aller Todesfälle in Ländern mit hohem Einkommen. Wenn die in den vorangehenden Abschnitten beschriebene Stoffdiversifizierung und das Multiplikationsprinzip die hormetische Kapazität ganzer Populationen systematisch erodieren, dann wirkt dieser Mechanismus als stiller Multiplikator der globalen Krankheitslast.

Die Zahnmedizin steht in diesem Kontext an einer besonderen Schnittstelle. Die Mundhöhle als Bioreaktor exponiert Milliarden von Menschen kontinuierlich gegenüber anthropogenen Materialien – 24 Stunden täglich, über Jahrzehnte. Die Summation aus oraler Synechohormesis und ubiquitärer Umweltexposition – Mikroplastik in Nahrung und Wasser, Pestizide, Luftschadstoffe, endokrine Disruptoren – beansprucht dieselben adaptiven Signalwege: Nrf2, Glutathion, HSP70, CYP450. Die orale Expositionsponente addiert sich zur Umweltexposition nicht linear, sondern folgt dem Multiplikationsprinzip (Abschnitt 10.4). Die resultierende Beschleunigung chronischer Erkrankungen belastet Gesundheitssysteme, reduziert Arbeitsproduktivität und erhöht Sozialausgaben. In diesem Sinne ist die Erosion der hormetischen Kapazität nicht nur ein toxikologisches, sondern auch ein ökonomisches Phänomen [1,40].

Die Konsequenz für die Zahnmedizin liegt auf der Hand: Jede Materialentscheidung im Mund eines Patienten ist zugleich eine Entscheidung über dessen verbleibende hormetische Kapazität – und damit, im Aggregat, über die Belastbarkeit von Gesundheitssystemen. Die Hormesisforschung liefert hier einen rationalen Rahmen, der über die Bewertung individueller Biokompatibilität hinausgeht und die systemischen Kosten einer hormetischen Kapazitätserschöpfung auf Populationsebene sichtbar macht [1,2].

11. SYNTHESE UND AUSBLICK

11.1 Die Hormesis als verbindendes Prinzip

Die vorliegende Arbeit zeigt: Die Hormesis ist das verbindende biologische Prinzip der drei Säulen der NAM-Zahnheilkunde [1,2,4]. Die historisch-logische Herleitung von der Haberschen Regel (1924) über die NAM-Konstante (Fritsch 2008) zur dynamischen Synechohormesisformel (Fritsch 2025) liefert die begrifflichen und mathematischen Werkzeuge für den Sonderfall der Mundhöhle. Das synechohormetische Äqui-



valenzprinzip und der synechohormetische Drift erklären, warum subtoxische Dauerreize über Jahrzehnte systemische Pathologie erzeugen können. Die Toxogenese beschreibt den klinischen Verlauf dieses Drifts. Die Implikationen reichen über individuelle Gesundheit hinaus zur Planetary Health.

Evolution der Dosis-Wirkungs-Modellierung

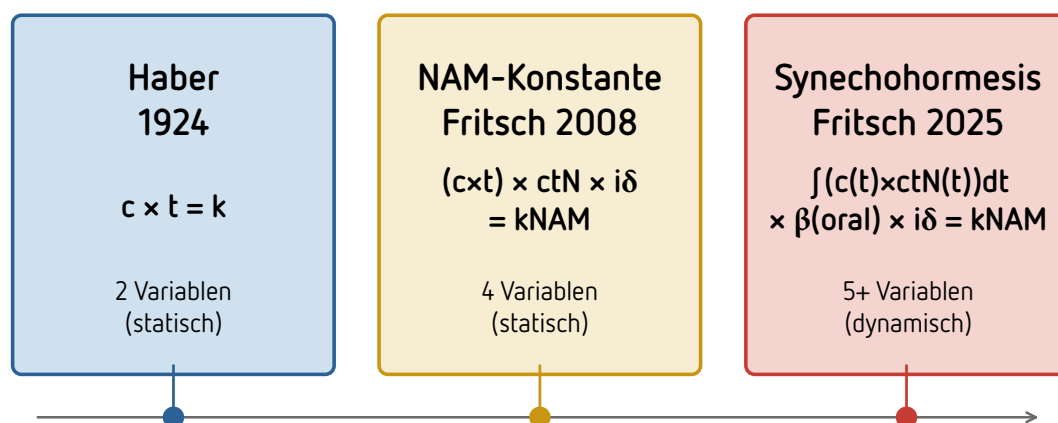


Abb. 12: Evolution der Dosis-Wirkungs-Modellierung

11.2 Einordnung in die NAM-Publikationshistorie

Mit der Festschrift „80 Jahre NAM-Zahnheilkunde“ (2025) wurde die Neurobiologie formal in die Zahnmedizin integriert und die drei Säulen systematisiert [1]. Die vorliegende Arbeit integriert nun die Hormesis und die Synechohormesis als übergreifende Prinzipien. Beide Publikationen bilden das wissenschaftliche Fundament für alle weiteren Entwicklungen der NAM-Zahnheilkunde, der Longevity-Dentistry, der Sport-Zahnmedizin und der Neuen Biologischen Zahnmedizin.

11.3 Forschungsbedarf

Die empirische Bestimmung des individuellen Schwellenwerts k_{nam} über Biomarker-Panels stellt eine zentrale Aufgabe dar [2,15]. Die Quantifizierung individueller hormetischer Schwellen erfordert populationsbasierte Studien. Die Validierung des synechohormetischen Drifts verlangt longitudinale Studien mit seriel-



lem Biomarker-Monitoring über die Toxogenese-Phasen. Von besonderer Dringlichkeit ist die Erforschung der Cocktail-Effekte in der Mundhöhle: Wie verhalten sich die hormetischen Fenster einzelner Materialien, wenn sie simultan interagieren? Die bisherige Praxis, Materialien einzeln zu bewerten, ohne die kumulative synechohormetische Belastung zu berücksichtigen, muss überdacht werden.

Der Fokus der Zahnmedizin muss sich von der manifesten Pathologie hin zur Erhaltung und Wiederherstellung hormetischer Kapazität als Grundlage oraler, systemischer und ökologischer Resilienz verschieben [1,2].



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde: Systematisierung der Zahnmedizin und Schaffung von Kommunikationsräumen und Standards. Festschrift anlässlich des 80. Geburtstags der NAM-ZahnHeilkunde. NAM-Journal. 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007
- [2] Calabrese EJ, Osakabe N, Di Paola R, Siracusa R, Fusco R, D'Amico R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Fritsch T, Abdelhameed AS, Wenzel U, Franceschi C, Calabrese V. Hormesis defines the limits of lifespan. Ageing Res Rev. 2023;91:102074. doi:10.1016/j.arr.2023.102074
- [3] Calabrese EJ, Baldwin LA. The marginalization of hormesis. Hum Exp Toxicol. 2000;19(1):32–40
- [4] Calabrese EJ. Hormesis: from mainstream to therapy. J Cell Commun Signal. 2014;8(4):289–291
- [5] Fritsch T. Der Mund als Ort der Heilung: Akute und chronische Erkrankungen ganzheitlich behandeln. Die revolutionäre NAM-Zahnheilkunde. Irisana 2018. ISBN: 978-3-424-15302-6
- [6] Stebbing ARD. Hormesis – the stimulation of growth by low levels of inhibitors. Sci Total Environ. 1982;22(3):213–234
- [7] Brues AM, Sacher GA. Analysis of mammalian radiation injury and lethality. In: Symposium on Radiobiology. Wiley; 1952:441–465
- [8] Strehler BL, Mildvan AS. General theory of mortality and aging. Science. 1960;132(3418):14–21
- [9] Fritsch G. Die chemisch-physikalischen Grundlagen der Verfärbungen von Metallen im Munde. Dissertation München 1945
- [10] Fritsch T. NAM-ZahnHeilkunde – Skizze eines Praxiskonzepts. Carident Verlag 2016. ISBN: 978-3-03874-000-1



- [11] Calabrese EJ. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. *EMBO Rep.* 2004;5(Suppl 1):S37–S40
- [12] Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401–426
- [13] Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev.* 2008;7(1):1–27
- [14] Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Mol Aspects Med.* 2011;32(4–6):279–304
- [15] Fritsch T. Toxifikation: Einwirkung von äußeren Einflüssen auf den Körper unter Einbindung der Hormesis. NAM-Institute 2024
- [16] Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30–44
- [17] Amerongen AV, Veerman EC. Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8(1):12–22
- [18] Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(8):609–662
- [19] United Nations Environment Programme. Minamata Convention on Mercury – COP Decision on dental amalgam phase-down. UNEP 2025
- [20] Lechner J, von Baehr V. Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int J Gen Med.* 2018;11:35–40
- [21] Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater.* 2011;27(8):723–747



- [22] Janebodin K, Horst OV, Ieronimakis N, et al. Isolation and characterization of neural crest-derived stem cells from dental pulp of neonatal mice. *PLoS One*. 2011;6(11):e27526
- [23] Harichane Y, Hirata A, Castaneda B, et al. Nestin-positive neural crest stem cells residing in the palate. *J Cell Biochem*. 2011;112(11):3198–3208
- [24] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832
- [25] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46–56
- [26] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038
- [27] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4–S9
- [28] Fritsch T. Mouth-Brain-Body Connection –NAM-Dentistry–. International Biological Medical Week, Chisinau, Moldavien 2018
- [29] Trulsson M. Sensory-motor function of human periodontal mechanoreceptors. *J Oral Rehabil*. 2006;33(4):262–273
- [30] Sunariani J, Yuliati Y, Irmalia WR. Mastication of different food textures on the expression of BDNF in hippocampal pyramidal cells. *J Int Dent Med Res*. 2019;12(1):63–67
- [31] Cerutti-Kopplin D, Feine J, Ohrbach R, et al. Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function. *JDR Clin Trans Res*. 2016;1(1):37–45
- [32] Weijenberg RAF, Scherder EJA, Lobbezoo F. Mastication for the mind – the relationship between mas-



- tication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):483–497
- [33] Fritsch T. *The Healthy Mouth Manual: Your Path to Biological Functional Dentistry.* Carident Verlag 2024. ISBN: 978-3038740018
- [34] Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil.* 2010;37(8):624–640
- [35] Onozuka M, Watanabe K, Mirbod SM, et al. Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. *Brain Res.* 1999;826(1):148–153
- [36] Fritsch T. Toxogenese und Hormesis: Integration der biphasischen Dosis-Wirkungs-Beziehung in das Toxogenese-Konzept. *NAM-Journal.* 2025
- [37] Fritsch T. The Oraliom – the oral microbiome in communication between host and dental artefacts. *NAM-Journal.* 2025
- [38] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. Warum hyperbare Sauerstofftherapie bei Patienten mit dentalen mitochondrialen Blockaden nicht wirksam ist. *NAM-Journal.* 2025 Dec 12. doi:10.64447/2025nam0015
- [39] Fritsch T. SportZahnmedizin und NAM-Dentistry: Hormetische Prinzipien in der athletischen Leistungsoptimierung. *ÖGSZM/NAM-Institute* 2025
- [40] Duane B, Harford S, Ramasubbu D, et al. Environmentally sustainable dentistry: a brief introduction to a growing concern. *Br Dent J.* 2019;226(2):81–85
- [41] CAS Registry. Chemical Abstracts Service, American Chemical Society. Over 290 million registered substances. www.cas.org/cas-data/cas-registry. Accessed 2026
- [42] California Department of Toxic Substances Control. Chemicals of Emerging Concern. dtsc.ca.gov/emerging-chemicals-of-concern. Accessed 2026



- [43] Tao Y, Li Z, Yang Y, et al. Prediction of mixture toxicity from the hormesis of a single chemical. *Chemosphere*. 2016;150:159–167
- [44] Tao Y, et al. Prediction of toxicity and identification of key components for complex mixtures containing hormetic components. *Sci Total Environ*. 2025;958:178090
- [45] Tsatsakis AM, Docea AO, Calina D, et al. Hormetic neurobehavioral effects of low dose toxic chemical mixtures in real-life risk simulation (RLRS) in rats. *Food Chem Toxicol*. 2019;125:141–149
- [46] Tsatsakis AM, Docea AO, Tsitsimpikou C, et al. Adverse and hormetic effects in rats exposed for 12 months to low dose mixture of 13 chemicals: RLRS part III. *Toxicol Lett*. 2019;308:73–82
- [47] Lee Y, An J, Lee KS, Kim HE, Lee BS. Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures. *Environ Pollut*. 2018;233:725–734
- [48] Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Combined effects in toxicology – a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *J Toxicol Environ Health*. 1978;4(5-6):763–776. doi:10.1080/15287397809529698
- [49] Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*. 2009;7(4):358–383. doi:10.2203/dose-response.09-027.Hamblin
- [50] Haber F. Zur Geschichte des Gaskrieges. In: *Fünf Vorträge aus den Jahren 1920–1923*. Berlin: Springer; 1924. S. 76–92
- [51] Southam CM, Ehrlich J. Effects of extract of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology*. 1943;33:517–524
- [52] Blufstein A, Behm C, Kubin B, Gahn J, Rausch-Fan X, Moritz A, Andrukhov O. Effect of vitamin D3 on the osteogenic differentiation of human periodontal ligament stromal cells under inflammatory condi-



- ons. J Periodontal Res. 2021;56(3):579–588. doi:10.1111/jre.12858
- [53] Calabrese EJ, Agathokleous E, Dhawan G, Kapoor R, Calabrese V. Human dental pulp stem cells and hormesis. Ageing Res Rev. 2022;73:101540. doi:10.1016/j.arr.2021.101540
- [54] Wang X, Tewari N, Sato F, Tanimoto K, Thangavelu L, Makishima M, Bhawal UK. Biphasic functions of sodium fluoride (NaF) in soft and in hard periodontal tissues. Int J Mol Sci. 2022;23(2):962. doi:10.3390/ijms23020962
- [55] Li KQ, Jia SS, Ma M, Shen HZ, Xu L, Liu GP, Huang SY, Zhang DS. Effects of fluoride on proliferation and mineralization in periodontal ligament cells in vitro. Braz J Med Biol Res. 2016;49(8):e5291. doi:10.1590/1414-431X20165291
- [56] do Nascimento C, Pita MS, Santos Ede S, Monesi N, Pedrazzi V, Albuquerque Junior RF, Ribeiro RF. Microbiome of titanium and zirconia dental implants abutments. Dent Mater. 2016;32(1):93–101. doi:10.1016/j.dental.2015.10.013
- [57] Bonyadi Manesh M, Vatankhah N, Bonyadi Manesh F. Comparison of microbiota in zirconia and titanium implants: a qualitative systematic review. Int Dent J. 2025;75(1):51–58. doi:10.1016/j.identj.2024.08.001
- [58] Zhu S, Li J, Yan T, Wei B, Pei X, Li B, Wang C. Roles of trained immunity in the pathogenesis of periodontitis. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1145048. doi:10.3389/fcimb.2023.1145048
- [59] Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral commensal streptococci: gatekeepers of the oral cavity. J Bacteriol. 2022;204(11):e00257-22. doi:10.1128/jb.00257-22
- [60] Mu R, Wu J, Cao Y, Ho MH, Lai Y, Xie H. Oral microbiome associated with differential ratios of Porphyromonas gingivalis and Streptococcus cristatus. Microbiol Spectr. 2024;12(2):e03482-23. doi:10.1128/spectrum.03482-23



- [61] Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the stars: how choreographed bacterial interactions dictate nosymbiocity and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):477–489. doi:10.1016/j.tim.2016.02.010
- [62] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Potempa J, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333. doi:10.1126/sciadv.aau3333
- [63] Ermini F, Low VF, Song JJ, Tan AYS, Faull RLM, Dragunow M. Ultrastructural localization of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10:90. doi:10.1038/s41531-024-00705-2
- [64] Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2020;83(1):26–39. doi:10.1111/prd.12297