

Peter Oehme

## **Toleranz als essentieller Schutzmechanismus – Reflektionen aus pharmakologischer Sicht<sup>1</sup>**

1. Unter Toleranz versteht der Pharmakologe die Abschwächung der Antwort eines lebenden Systems bei wiederholter oder kontinuierlicher Gabe eines Wirkstoffes (Pharmakon).

Die Toleranz gegenüber Pharmaka - und im weiteren Sinne gegenüber chemischen Verbindungen schlechthin - ist ein Anpassungsmechanismus, der dem menschlichen (tierischen) Organismus in einer Umwelt zu leben hilft, die ohne Chemie nicht mehr denkbar ist.

2. Toleranz kann durch folgende Mechanismen entstehen:

- Verminderung der Resorption, d. h. Aufnahme (Historisches Beispiel – Arsenikesser),
- Verstärkung der Elimination (Ausscheidung) via Exkretion oder metabolischer Inaktivierung (z. B. Abbau von Barbituraten durch die Leber),
- Verminderte Giftung einer unwirksamen Vorstufe,
- Modifikation in der Verteilung des Pharmakon,
- Zelluläre Toleranz = funktionelle Toleranz (*echte Toleranz*)

3. Die sog. *Echte Toleranz* kann zum einen (akut oder chronisch) durch Veränderungen im Rezeptor-Effektor-System erfolgen. Dabei kann u. a. die Affinität eines Pharmakon zu seinen Rezeptoren reduziert, die Zahl oder die Verteilung der Rezeptoren verändert oder die nach der Rezeptorbindung des Wirkstoffes erfolgenden Schritte können modifiziert werden. Diese Form der Toleranz ist bedeutsam für eine Reihe von Suchtstoffen; z. B. Morphin. Zu der zellulären Toleranz ist gleichfalls zu rechnen die Abschwächung der Antwort des Biosystems durch Bildung antagonistischer Stoffe, z. B. Antikörper. Zur echten Toleranz gehört auch die Verarmung an endogenen Mediatoren bei wiederholter Gabe eines Pharmakon, z. B.: Amphetamin.

---

1 Kurzfassung des am 26. 10. 2002 in Oranienburg vorgetragenen Beitrags.

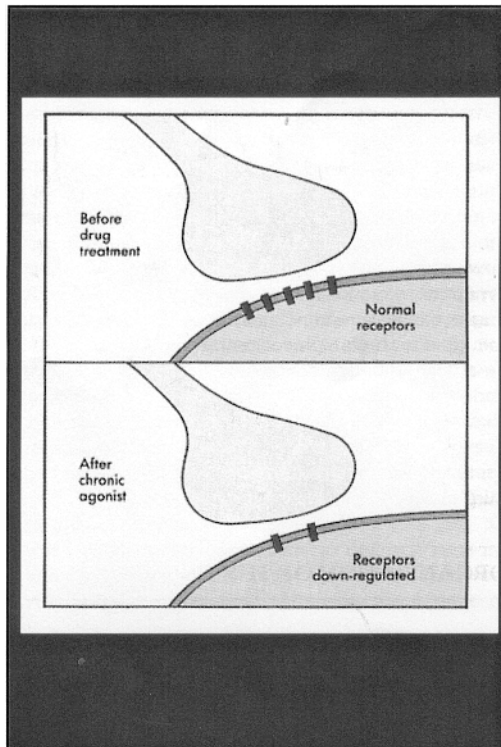


Abbildung 1:  
 Rezeptor-down-Regulierung als Möglichkeit einer Toleranzentwicklung (Nach Anm. 2, Nr. 3).

4. Die Konsequenz aus einer Toleranzentwicklung für den Organismus heißt u. a., dass für das Erzielen des gleichen Effektes (wie vor der Toleranzausbildung) eine höhere Dosis genommen werden muß; z. B. für einige Antiasthmatica, Morphinanalgetika. Das Ausmaß dieser toleranzbedingten Dosiserhöhung ist von Wirkstoff zu Wirkstoff unterschiedlich. Für Suchtstoffe kann diese Konsequenz erheblich sein. So liegt für das Morphinderivat Heroin für den Nichtgewöhnten die pharmakologische (Wirk-) Dosis bei 5 mg, die letale (tödliche) Dosis bei 80 mg. Für den Gewöhnten beträgt dagegen die pharmakologische Dosis 100 mg, die letale Dosis 800 mg.

5. Die Toleranzentwicklung gegenüber einem Wirkstoff kann – insbesondere bei Suchtstoffen - mit folgenden Begleiterscheinungen verbunden sein: a. Chronische Vergiftung, d. h. pathologische Veränderungen des Organismus,

b. psychische Abhängigkeit, d. h. starkes unwiderstehliches Verlangen nach dem Pharmakon und c. physische (körperliche) Abhängigkeit, d. h. Auftreten von Entzugserscheinungen nach Absetzen des Pharmakon oder nach Gabe eines Antagonisten.

6. Für die einzelnen Suchtstoffe ist das Profil von Gewöhnung, psychischer Abhängigkeit, physischer Abhängigkeit und chronischer Vergiftung sehr unterschiedlich. So gibt es Suchtstoffe mit ausgeprägter Toleranzentwicklung (Morphin) und solche mit kaum vorhandener Toleranzentwicklung (Cocain). Ähnlich ist die Situation bei der psychischen und physischen Abhängigkeit, sowie der chronischen Vergiftung. Die Ursache für dieses unterschiedliche Profil liegt in den unterschiedlichen Wirkmechanismen. Auch die Rückbildung der vier Komponenten (Toleranz, psychische Abhängigkeit, physische Abhängigkeit, chronische Vergiftung) - nach erfolgtem Drogenentzug - ist unterschiedlich für die einzelnen Wirkstoffe. Eine in diesem Zusammenhang gegenwärtig intensiv bearbeitete Frage ist die Entstehung eines Suchtgedächtnisses.

Substanztyp	Toleranzentwicklung	chronische Vergiftung	psychische Abhängigkeit	physische Abhängigkeit
Morphingruppe	++	++	+++	+++
Barbiturat/Alkohol/ Tranquillizer	+	++	++	++
Cocain	-	(+)	+++	(+)
Weckamine	+	(+)	++	-
Mescaline/LSD	+	(+)	++	-
Cannabis	(+)	(+)	++	-

*Tabelle 1:  
Toleranzentwicklung in Beziehung zur chronischen Intoxikation sowie zur Ausbildung einer psychischen und physischen Abhängigkeit für verschiedene Gruppen von Suchtstoffen.*

7. Toleranz ist also zum einen – aus pharmakologischer Sicht – für den Organismus ein adaptiver Schutzmechanismus. Zum anderen bedingt die Entwicklung einer Toleranz jedoch therapeutische und/oder toxikologische Konsequenzen. Die toxikologischen Konsequenzen können das Biosystem reversibel oder irreversibel schädigen. Das Phänomen Toleranzentwicklung ist also sowohl unter dem Aspekt des Nutzens wie des Schadens zu betrachten. Eine Nutzens-Schaden-Abwägung beinhaltet u. a.: Die Berücksichtigung der Dosis, wie der Zeitdauer des einwirkenden Wirkstoffes und insbesondere die Konsequenzen für das Biosystem in qualitativer und quantitativer Hinsicht.

8. Analogiebetrachtungen zu pharmakologischen und gesellschaftlichen Aspekten der Toleranz sind - jedoch nur mit Einschränkungen - möglich.<sup>2</sup>

---

2 1. Rainer Spanagel: Gibt es ein Drogen- und Suchtgedächtnis? Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen, in: *Sucht*, 47 (5), 2001, S. 365 - 367; 2. Werner Scheler: *Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie*, Jena, 1980; 3. Theodore M. Brody/Joseph Larner/Kneth P. Minneman: *Human Pharmacology-Molecuar to Clinical*. 3. ed., St. Louis et al., 1998; 4. Fachverband Sucht e. V.: *Die Zukunft der Suchtbehandlung - Trends und Prognosen*. Geesthacht, 2002;