

Doping mit Testosteron

Peter Bützer

Inhalt

1	Chemische Eigenschaften	2
2	Einleitung/Theorie.....	2
2.1	Doping.....	2
2.2	Wirkung von Testosteron.....	3
3	Grundlagen und Aufgabenstellung.....	3
3.1	Beobachtungen/Messungen.....	3
3.2	Reaktionsgleichungen/Berechnungen	4
3.3	Aufgabenstellung	5
3.4	Folgerungen.....	6
4	Simulation	6
4.1	Simulationsdiagramm.....	6
4.2	Zeitdiagramm	7
4.3	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	7
4.4	Vergleich von Messungen und Simulation	8
5	Interpretation	8

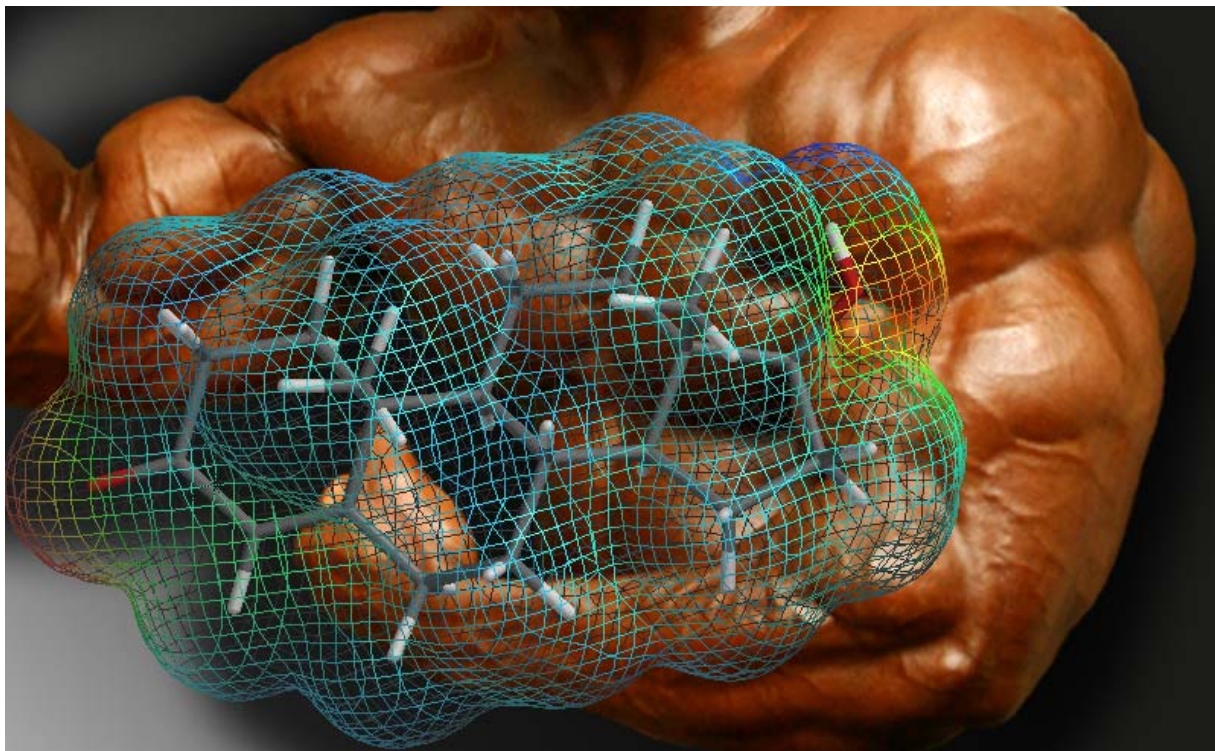


Abbildung 1: Muskelbildende Substanz Testosteron, ein Anabolika

Testosteron ist ein wichtiges Sexualhormon (Androgen), das bei beiden Geschlechtern, beim Mann jedoch in wesentlich höheren Konzentrationen vorkommt. Es wird daher oft als männliches Hormon bezeichnet¹.

Bodybuilder sowie Sportler verwenden Testosteron manchmal als Dopingmittel, um ihren Muskelaufbau zu beschleunigen oder eine natürliche Leistungsgrenze zu überwinden.

1 Chemische Eigenschaften

Testosteron; 17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on

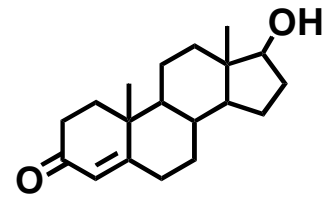
Summenformel: C₁₉H₂₈O₂

Molmasse: 288,43 g·mol⁻¹

Schmelzpunkt: 155–156 °C

SMILES: O=C1CCC2(C)C(CCC3C2CCC4(C)C3CCC4O)=C1

InChI=1/C19H28O2/c1-18-9-7-13(20)11-12(18)3-4-14-15-5-6-17(21)19(15,2)10-8-16(14)18/h11,14-17,21H,3-10H2,1-2H3/t14-,15-,16-,17-,18-,19+/m0/s1



<p>Abbildung 2: Das männliche Steroid-Hormon Testosteron, Konfigurationsformel</p>	<p>Abbildung 3: Das 3-d Modell von Testosteron</p>

Log Octanol-Water Partition Coef (SRC):Log Kow (KOWWIN v1.67 estimate) = 3.27; Log Kow (Exper. database) = 3.32; Exper. Ref: HanschC. Et al. (1995) → sehr lipophil.

Water Sol (Exper. database) = 23.4 mg/L (25 °C); Exper. Ref: Yalkowsky S.H. HeY. (2003) → wenig wasserlöslich.

Ernst Laqueur konnte 1935 das Hormon erstmals aus 100 kg Stierhoden 10 mg gewinnen².

2 Einleitung/Theorie

2.1 Doping

Unter dem Begriff Doping versteht man unerlaubte Substanzen und Methoden zur Leistungssteigerung im Sport.

Neu ist der Einsatz unerlaubter Mittel zur Leistungssteigerung nicht. Schon in der Antike dopten sich die Sportler, wengleich auch oft mit eher mythischen Mitteln. So sollte zum Beispiel das Herz eines Löwen Kraft verleihen. Später, 1886 kam es beim Radrennen Bordeaux - Paris zu einem ersten bekannten Todesfall, bei dem Heroin und Cocain als Dopingmittel benutzt wurden. Der englische Radprofi Tom Simpson fiel 1967 bei der Tour de France bei einer Bergetappe mit dem Dopingmittel Amphetamin tot vom Rennrad. 1987 starb die Mehrkämpferin Birgit Dressel nach Medikamentenmissbrauch. 1935 wurde beobachtet, dass männliche (androgene) Hormone eine allgemeine Stimulierung der Eiweiss-Bildung im Organismus fördern, d.h. eine anabole Wirkung besitzen³.

Doping-Substanzen werden verwendet, weil der Leistungsgewinn durch wirksames Doping (Medikamente, Zusätze) auf 2-10% geschätzt wird – bei den meisten Dopingmittel jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

Alle Definitionen des Dopings sind an Formulierungsschwierigkeiten gescheitert. Es ist nicht gelungen die komplexen Inhalte der verbotenen Wirkstoffe und Methoden der unphysiologischen Leistungssteigerung zusammenzufassen. Doping wird daher durch eine Liste genau aufgezählter und beschriebener Wirkstoffe und Vorgehensweisen definiert.

Doping ist ein Verstoß gegen untenstehende Bestimmungen:

- Nachweis einer verbotenen Substanz / Methode
- Gebrauch / versuchter Gebrauch
- Verweigerung der Kontrolle
- Verletzung der Informationspflicht über den Aufenthaltsort
- Verfälschung einer Dopingkontrolle
- Besitz von Substanzen durch Athlet / Umfeld
- Handel
- Abgabe, versuchte Abgabe

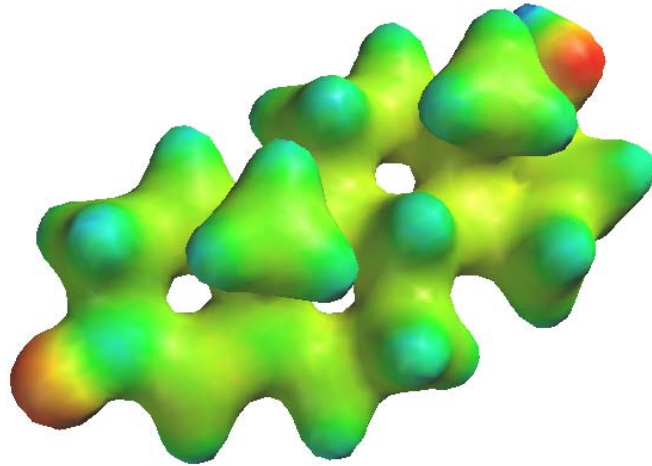


Abbildung 4: Das Molekül Testosteron mit den Elektronendichten bei den Bindungen

2.2 Wirkung von Testosteron

Zu diesen verbotenen Substanzen gehört auch das männliche Hormon, das Testosteron. Es handelt sich chemisch um ein Steroid-Hormon. Dieses Hormon ermöglicht einen rascheren und größeren Muskelaufbau, es ist somit eine anabole Substanz (anabol = aufbauend) → anabol androgenes Steroid (AAS).

Die natürliche Produktion beim Mann beträgt ca. 7 mg pro Tag, bei der Frau 0.3 mg/d. Die Halbwertszeit beträgt ca. 2-4 Stunden. Ausscheidung: Urin (90%), Fäces (6%).

1983. An den Pan-Am-Spielen wird der Testosteron/ Epitestosteron-Spiegel zum erstenmal benutzt. 86 Amerikaner hatten einen zu hohen Wert an den US-Ausscheidungen, wurden jedoch nur verwarnet, da in den USA noch keine rechtliche Grundlage für eine Sperre bestand.

Es stellt sich seit langer Zeit die Frage, wie wirksam diese Doping-Mittel sind. Leider waren auch für Testosteron bis vor kurzer Zeit kaum Daten verfügbar. (Sehr gute Informationen sind von der DSHS Köln⁴ verfügbar)

3 Grundlagen und Aufgabenstellung

3.1 Beobachtungen/Messungen

18 männliche Amateur-Sportler erhielten während 6 Wochen eine Dosis von 3.5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, 9 ein Placebo⁵ (Australische Southern Cross University). Zwei

Tests wurden durchgeführt, um die Leistungszunahme zu messen: ein 10 Sekunden Intervall-Sprint und das Bankdrücken. Beide Tests haben gleiche Leistungszunahmen gezeigt. (Die Daten sind aus einer Grafik mit einer Genauigkeit von ca. 10% entnommen).

Tabelle 1: Leistungssteigerung mit Testosteron

Woche	Zunahme (%) z	Placebo 1 p1	Placebo2 p2	Zunahme absolut $z-(p1+p2)/2$
0	0	0	0	0
1	3	0	0.5	2.75
2	6	0.2	1	5.4
3	8	0.5	1.5	7
4	10	1	2	8.5
5	12	2	2.5	9.75
6	14	3	3	11

Für eine Person mit 70 kg macht das eine wöchentliche Dosis von ca. 250 mg. Die Eigenproduktion beträgt ca. 7 mg/Tag, also in einer Woche ca. 50 mg, total also 300 mg. In dieser Woche werden aber die Hälfte abgebaut, somit bleiben am Ende jeder Woche 150 mg, zu denen die neue Dosis dazukommt.

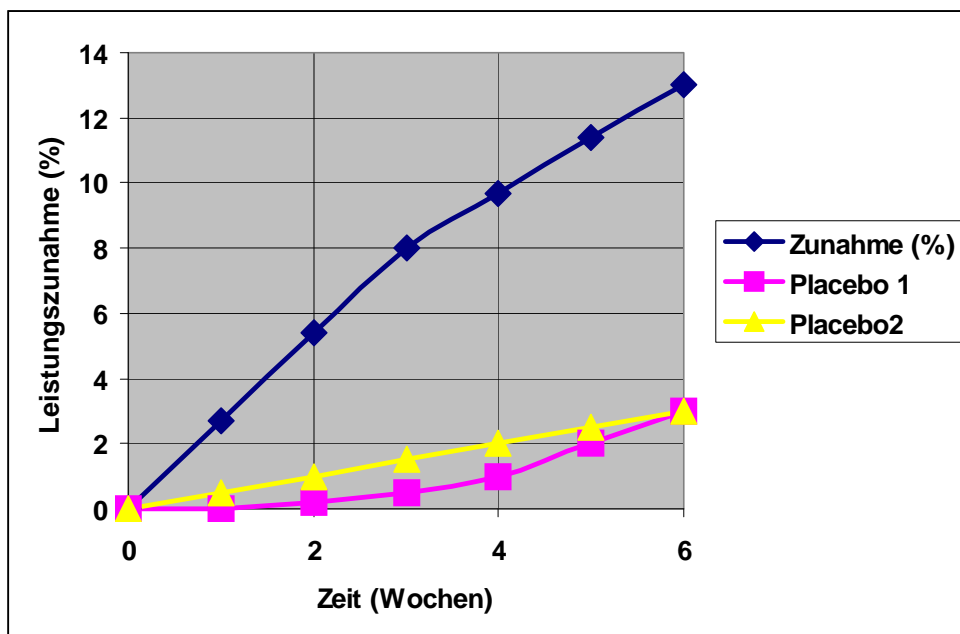


Abbildung 5: Messungen der Leistungszunahme durch Testosteron im Vergleich mit Placebos

3.2 Reaktionsgleichungen/Berechnungen

Man kann annehmen, dass die Wirkung von Doping-Substanzen den gleichen Gesetzen folgt, wie die Wirkung von Medikamenten oder Giften. Deshalb wird das Occupationsmodell⁶ verwendet.

3.3 Aufgabenstellung

Testosteron erhöht die körperliche Leistungsfähigkeit, was im Sport wichtig ist. Man konstruiere ein Modell, das sich theoretisch interpretieren lässt und die gemessenen Daten möglichst gut nachzeichnet.

Durchführung

Welche Modelle für die Wirkung von Pharmaka, Doping, Giften oder Drogen sind bekannt? Es soll das Occupationsmodell verwendet werden:

Lineweaver-Burk-Plot⁷ zur Bestimmung von E_{max} und K_d:

$$E = E_{\max} \cdot \frac{[D]}{K_d + [D]} \quad \frac{1}{E} = \frac{1}{E_{\max}} \cdot \frac{K_d + [D]}{[D]} \quad \frac{1}{E} = \frac{1}{E_{\max}} \cdot \left(\frac{K_d}{[D]} + 1 \right)$$

Für die grafische Darstellung, Umwandlung in eine lineare Funktion⁸:

$$\frac{1}{E} = \frac{K_d}{E_{\max}} \cdot \frac{1}{[D]} + \frac{1}{E_{\max}}$$

$$y = a \cdot x + b$$

y-Achse: 1/E; x-Achse: 1/[D]; a= $\frac{K_d}{E_{\max}}$; b=1/E_{max}

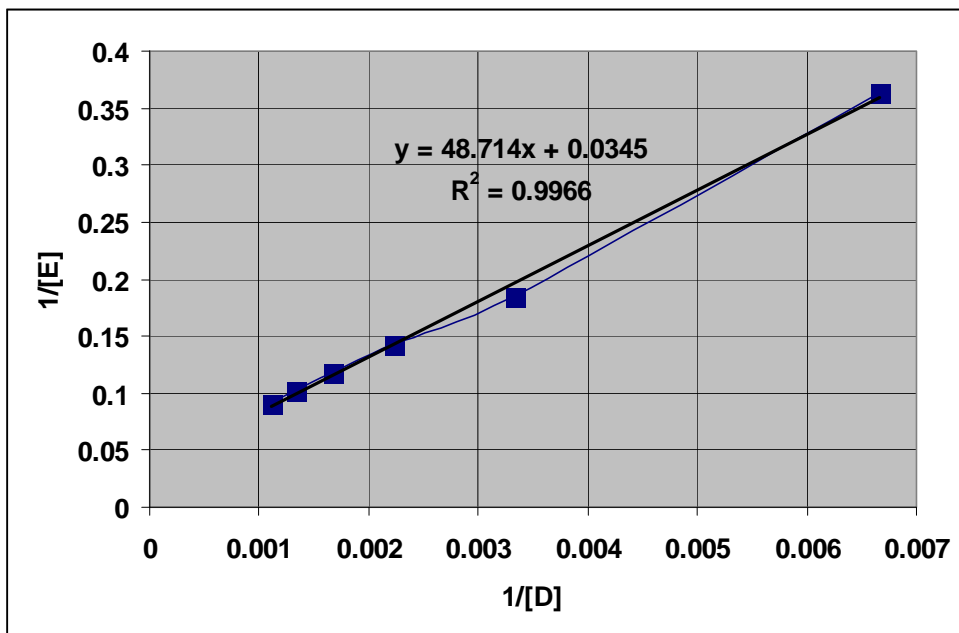


Abbildung 6: Lineweaver-Burk-Plot zur Bestimmung von K_d

$$E_{\max} = 1/0.0137 = 29 \%$$

$$K_d/E_{\max} = 48.71 \rightarrow K_d = 29 * 49 = 1421 \text{ mg}$$

3.4 Folgerungen

Es konnte deutlich nachgewiesen werden, dass Testosteron die Leistung steigert. Die Tests mussten von einer Ethik-Kommission bewilligt werden, denn Doping ist ja eigentlich geächtet.

Der halbmaximale Effekt ist nach $1421/150 = 9.5$ also nach 10 Wochen der Anwendung mit der vorgegebenen wöchentlichen Dosis zu erwarten.

4 Simulation⁹

4.1 Simulationsdiagramm¹⁰

Die Simulation geht davon aus, dass:

1. Die Wirkung mit zunehmender Dosis steigt, aber zunehmend geringer wird.
2. Die Wirkung von Doping dem normalen, bekannten Verlauf des relativen Effekts folgt, wie er auch bei Medikamenten oder Giften gefunden wird.
3. Das Occupationsmodell¹¹ verwendet werden kann.
4. Die Dosiszunahme wird mit der Zeitachse gebildet.

Wir gehen davon aus, dass sich die Dosis bei wöchentlicher Einnahme laufend erhöht (obwohl die Halbwertszeit von Testosteron nur ca. 5 Min. beträgt.)

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

E/E_{\max} : relativer Effekt (Wirkung); $E/E_{\max}=0.5 \rightarrow ED(50)$

[D]: Dosis

K_d : Dissoziationskonstante, entspr. der Dosis für 50% Wirkung oder $E/E_{\max}=0.5$

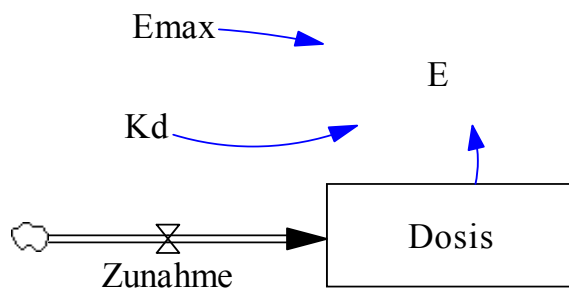


Abbildung 7: Simulationsdiagramm

4.2 Zeitdiagramm

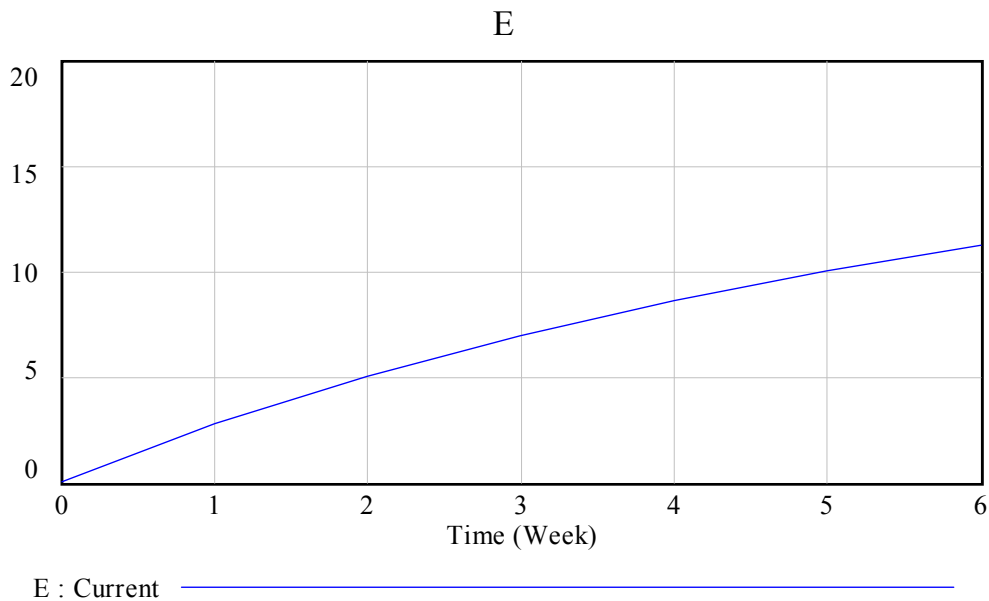


Abbildung 8: Zeitdiagramm der Wirkung von Testosteron. Zunahme der Leistungsfähigkeit in %

Die Zeit entspricht hier der Versuchsdauer (Dosis 3.5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, einmal wöchentlich gespritzt, während 6 Wochen.

4.3 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) Dosis= INTEG (Zunahme, 0.01)
- (02) E= (Dosis)/(Kd+Dosis)*Emax
- (03) Emax= 29 (aus den Daten → Linewaver-Burk-Plot)
- (04) FINAL TIME = 6
Units: Week
The final time for the simulation.
- (05) INITIAL TIME = 0
Units: Week
The initial time for the simulation.
- (06) Kd= 1421 (aus den Daten → Linewaver-Burk-Plot)
- (07) SAVEPER = 1
The frequency with which output is stored.
- (08) TIME STEP = 0.01
The time step for the simulation.
- (09) Zunahme= 150

4.4 Vergleich von Messungen und Simulation

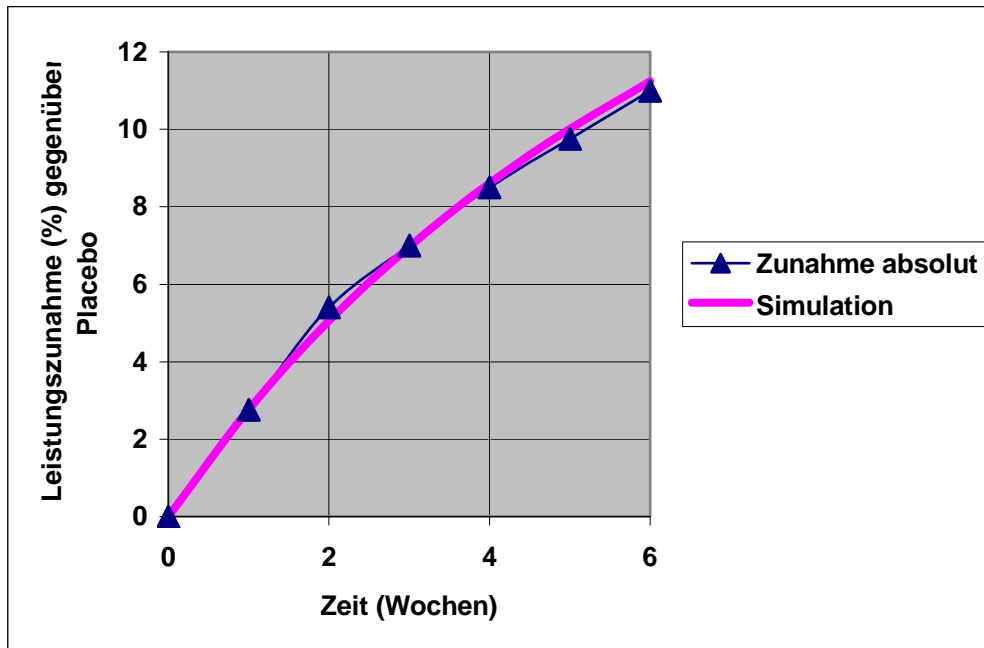


Abbildung 9: Vergleich von Messungen und Simulation

Die Zeit entspricht hier der Versuchsdauer (Dosis 3.5 mg pro Kilogramm Körpergewicht, einmal wöchentlich gespritzt, während 6 Wochen).

5 Interpretation

Die Leistungszunahme durch Testosteron bei Amateuren ist sehr gross. Bei Professionals ist eine geringere Zunahme zu erwarten, da die Leistungsreserven schon weiter ausgeschöpft sind.

Mit der Occupationstheorie lässt sich die Wirkung von Testosteron als Doping gut beschreiben.

6 Literatur

- ¹ De Kruif Paul, Das männliche Hormon, Orell Füssli Verlag, Zürich, 1947
- ² RÖMPP Online, Testosteron, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2009-02-06
- ³ Schröder E., Rufer C., Schmiechen R., Arzneimittelchemie II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, 268
- ⁴ Schänzer W., Institut für Biochemie der DSHS Köln; http://www.dshs-koeln.de/biochemie/rubriken/10_main.html, 2004-08-13
- ⁵ Cohen D., Cheating is easier than you think, New Scientist, 14 August 2004, p.6
- ⁶ Korolkovas A., Grundlagen der molekularen Pharmakologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974, 276 (Theorie nach Clarck und Gaddum)
- ⁷ Christensen H.N., Palmer G.A., Lehrprogramm Enzymkinetik, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1974, 103 (hier zur Bestimmung von Emax und Kd)
- ⁸ Korolkovas A., Grundlagen der molekularen Pharmakologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974, 314ff (Analogie zu Enzymkinetik)
- ⁹ Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 57
- ¹⁰ Simulations-Software: Vensim[®] PLE, Ventana Systems, Inc., <http://www.vensim.com/>
- ¹¹ Besetzungstheorie, Occupationsmodell nach Alfred Joseph Clark {1885 – 1951}