

# Doping im Sport

*W.Schänzer*

Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln

Inhalt	Seite
Einleitung	2
Doping-Definition	2
Stimulantien	5
Amphetamin	6
Coffein	8
Ecstasy	9
Bromantan	10
Narkotika	12
Morphin	12
Anabole Wirkstoffe	15
Anabolika (anabol androgene Steroidhormone)	15
Wirkungen des Testosterons	17
Nebenwirkungen von Anabolika	19
Endokrines System	21
$\beta$ 2-Agonisten	24
Diuretika	26
Peptidhormone und Analoge	27
HCG ('Schwangerschaftshormon')	28
EPO (Erythropoietin)	29
HGH (Wachstumshormon)	31
Verbotene Methoden	33
Blutdoping	33
Manipulationen (pharmakol., chem., phys.)	35
Plasmaexpander und künstliche Sauerstoffträger	35
Eingeschränkt zugelassene Wirkstoffe	37
Cannabis	37
Lokalanästhetika	39
Corticosteroide	40
Beta-Blocker	42
Kreatin - Doping oder Substitution?	43
Ausführliche Dopinglisten	44
Literatur	48

# Doping im Sport

## 1 Einleitung

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Zuhilfenahme von pharmakologischen Wirkstoffen ist sicherlich ein alter Wunschtraum der Menschheit. Hierbei sind wirksame Substanzen, die aus pflanzlichen Naturstoffen isoliert bzw. zu medizinischen Zwecken synthetisiert wurden, um entsprechende Krankheitszustände zu heilen, immer wieder verwendet worden. Bereits in der Antike wurden bei Sportwettkämpfen stimulierende Substanzen eingesetzt, um Vorteile im Wettkampf zu erzielen. Inwieweit in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts mit Wiederbeginn der Olympischen Spiele bis Ende der 60er Jahre Dopingsubstanzen zur Leistungssteigerung im Sport eingesetzt wurden, kann nur vermutet werden. Auf jeden Fall gab es noch keine Regeln, die Doping einschränkten bzw. verboten.

Nachdem es in den 60er Jahren zu einigen Todesfällen im Radrennsport, insbesondere in Verbindung mit der Einnahme von Stimulanzien aus der Reihe der Amphetamine, gekommen war, wurden von den Sportverbänden Anti-Doping-Regeln aufgestellt. Bekannte Todesfälle waren z.B. die des Radfahrers Tom Simpson, der 1967 während der Tour de France tödlich zusammenbrach. Ursache hierfür war die Einnahme von Amphetamin im Zusammenwirken mit der extremen Temperaturbelastung.

Die ersten Anti-Doping-Regeln wurden gegen die Anwendung von Stimulanzien und Narkotika im Wettkampf ausgesprochen. Dieses Verbot wurde im Laufe der Jahre auf weitere Substanzklassen erweitert.

### Definition des Dopings

Zur Definition des Dopings gibt es verschiedene Ansätze wie die des Europarates.

#### Definition des Europarates von 1963

(Komitee für außerschulische Erziehung)

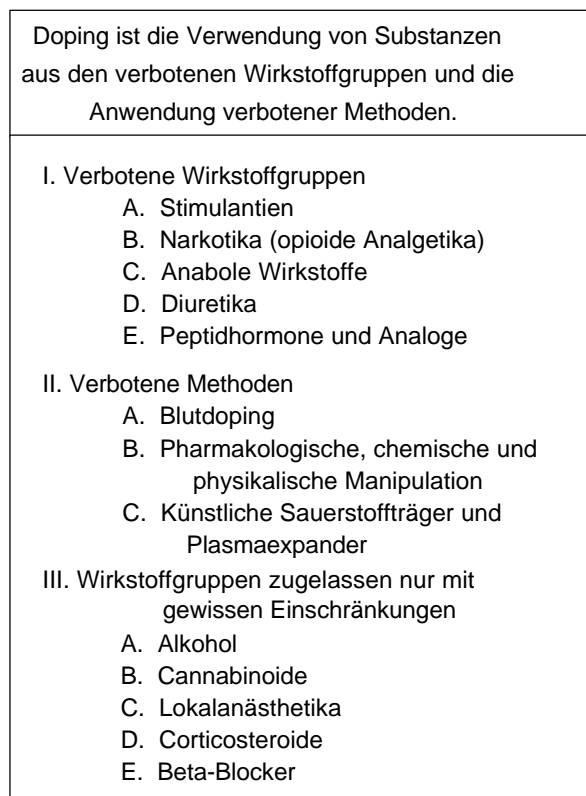
„Doping ist die Verabreichung oder der Gebrauch körperfremder Substanzen in jeder Form und physiologischer Substanzen in abnormaler Form oder auf abnormalem Weg an gesunde Personen mit dem einzigen Ziel der künstlichen und unfairen Steigerung der Leistung für den Wettkampf. Außerdem müssen verschiedene psychologische Maßnahmen zur Leistungssteigerung des Sportlers als Doping angesehen werden.“

Für eine mögliche Dopingregel und ihrer Kontrolle bleibt diese Definition aber sehr unbefriedigend, da sie nicht eindeutig und klar Sachverhalte definiert, die einen kontrollierbaren Regelverstoß darstellen.

Die zur Zeit aktuelle Dopingregel der Medizinischen Kommission des IOC (Abb.1) muss als richtungsweisend betrachtet werden. Diese Regel haben fast alle Internationalen Fachverbände in ihren Dopingbestimmungen einfließen lassen bzw. vollständig übernommen. Abweichungen zu dieser Regel gibt es bei einzelnen Fachverbänden, wie z.B. bei der IAAF (International Amateur Athletic Federation), sind aber nur geringfügig hinsichtlich der verbotenen Substanzen.

Die Regel des IOC ist eine pragmatische Definition des Dopings. Sie besagt: Doping ist die Verwendung von Substanzen aus den verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden. Im weiteren werden die verbotenen Wirkstoffgruppen mit einigen Beispielen aufgelistet sowie die verbotenen Methoden gekennzeichnet. Darüber hinaus sind einige Substanzen nur eingeschränkt zugelassen (Abschnitt III in Abb.1).

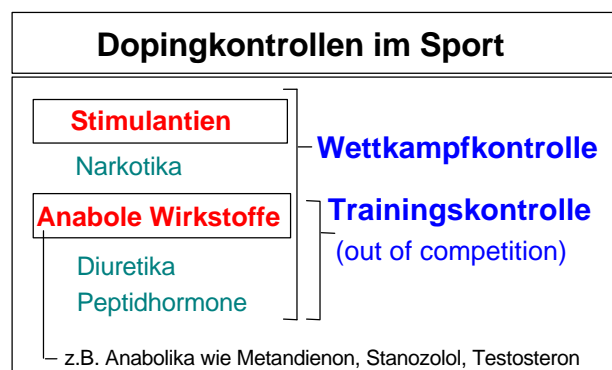
Abb.1 Dopingdefinition des Internationalen Olympischen Komitees



Zu den verbotenen Wirkstoffgruppen zählen A) Stimulanzien, B) Narkotika, C) Anabole Wirkstoffe, D) Diuretika und E) Peptidhormone.

Das Verbot der Substanzen aus den Gruppen A-E gilt generell für den Wettkampf, während für die Trainingsphase nur die Substanzen aus den Gruppen C-E verboten sind (Abb.2).

Abb.2



Hieraus folgt, dass Stimulanzien und Narkotika aus medizinischen Gründen während der Trainingsphase zur Therapie erlaubt sind. Sie müssen aber vor einem Wettkampf früh genug abgesetzt werden.

Um verschiedene Krankheitssymptome auch während eines Wettkampfes und unmittelbar davor therapieren zu können, dürfen nur Substanzen eingesetzt werden, die nicht zu den Wirkstoffgruppen auf der Dopingliste gehören. Da es für Ärzte, Trainer und Sportler oft schwierig ist herauszufinden, ob das verwendete Medikament eine verbotenen Wirkstoff enthält oder nicht, hat die Anti-Doping-Kommission (ADK) des Deutschen Sportbundes eine "Positivliste" erstellt, in der Medikamente angegeben sind, die Sportler anwenden können, ohne mit den Dopingbestimmungen in Konflikt zu geraten. Wer trotzdem andere Medikamente verwendet, kann sich anhand der Angaben von Donike und Rauth orientieren. In dieser Broschüre sind sehr umfangreich die wichtigsten verbotenen Wirkstoffe sowie die Medikamente, die Dopingsubstanzen enthalten, zusammengestellt. Allerdings gewährt die Liste keine Garantie auf Vollständigkeit. In Zweifelsfällen sollte eine Anfrage bei den Antidoping-Beauftragten der einzelnen Fachverbände bzw. bei der ADK erfolgen.

#### ***Anmerkungen zu den verbotenen Wirkstoffgruppen***

Es gibt zur Zeit keine Liste, die alle verbotenen Wirkstoffe enthält. Das IOC sowie alle Internationalen Fachverbände geben in ihren Regeln nur Beispiele zu den verbotenen Substanzen an und fügen zu jeder Gruppe den Zusatz "und verwandte Verbindungen (related substances)" hinzu. Somit sind alle Wirkstoffe, die pharmakologisch unter die jeweilige Gruppe eingeordnet werden können, auch wenn sie nicht namentlich unter den Beispielen aufgeführt sind, verboten. Diese Regel erfasst auch Substanzen, die neu auf den Markt kommen, bzw. Substanzen, deren Missbrauch bisher nicht bekannt war. Voraussetzung für das Verbot ist aber, dass die Verbindung nach pharmakologischen Gesichtspunkten zu einer der verbotenen Gruppe eingeordnet werden kann.

Es besteht aber grundsätzlich die Tendenz von seitens der Medizinischen Kommission des IOC die angegebenen Wirkstoffe zu den einzelnen Gruppen zu vervollständigen. Dieses wird voraussichtlich in den nächsten Jahren erfolgen. Einer der Gründe, weshalb dieses bisher nicht geschehen ist, war die Ansicht des im August 1995 verstorbenen Sekretärs der Subkommission Doping und Biochemie des IOC, Prof. Manfred Donike (Leiter des Instituts für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln von 1979-1995), dass eine vollständige Liste nur dazu verleiten würde, den Sportlern, die dopen wollen, aufzuzeigen, welche Substanzen sie verwenden könnten.

Um einen Überblick zu bekommen, welche Substanzen im Hochleistungssport für Dopingzwecke verwendet werden, ist in Tabelle 1 eine Zusammenfassung der weltweit durchgeführten Kontrollen aufgelistet. Hierbei sind die Ergebnisse der A-Analysen der vom IOC akkreditierten Laboratorien (seit 1995 25 Laboratorien) dargestellt. Die Anzahl der gefundenen Substanzen sind höher als die Anzahl der positiven Proben. Dieses erklärt sich damit, dass bei etwa 10-15% der Athleten mehr als eine Substanz aufgefunden wurde. Die Daten zeigen eindrucksvoll, dass anabole Wirkstoffe, die zur Zeit am häufigsten verwendeten Dopingmittel sind.

Tabelle 1 Statistik über die Anzahl der analysierten Proben und der positiven A-Analysen von 1991-1996 (IOC akkreditierte Laboratorien)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996
<b>Gesamtanzahl Proben</b>	<b>84088</b>	<b>87808</b>	<b>89166</b>	<b>93680</b>	<b>93938</b>	<b>96454</b>
<b>Positive A-Proben</b>	<b>783</b>	<b>946</b>	<b>1146</b>	<b>1133</b>	<b>1160</b>	<b>1164</b>
<b>Gefundene Substanzen</b>	<b>904</b>	<b>1204</b>	<b>1488</b>	<b>1301</b>	<b>1283</b>	<b>1263</b>
A. Stimulanzien	221	277	339	347	310	281
B. Narkotika	72	102	48	42	34	37
C. Anabole Wirkstoffe	552	717	995	823	854	881
D. Diuretika	47	70	66	63	59	54
E. Peptidhormone	1	4	4	3	9	4
F. Masking Agents	1	22	23	8	3	0
G. Beta-Blocker	10	12	13	15	14	6

## 2 Stimulanzien

Die erste Gruppe umfasst die Substanzklasse der Stimulanzien (Tabelle 2). Hierzu zählen Substanzen wie Amphetamin, Methamphetamin und Cocain, die dem Betäubungsmittelgesetz unterstehen. Ephedrin, eine Substanz, die in vielen Hustenmitteln vorkommt, wird hier aufgeführt, aber auch Coffein, das eigentlich als Genussmittel in vielen Getränken enthalten ist.

Tabelle 2 Verbotene Wirkstoffe A) Stimulanzien

Amineptin	Methamphetamin
Amphetamin	Methylephedrin**
Dimetamphetamin	Methylphenidat
Ephedrin**	Nikethamid
Fencamfamin	Pemolin
Fenetyllin	Phentermin
Coffein*	Prolintan
Cocain	Strychnin
und verwandte Verbindungen	

\* Ein positiver Dopingfall liegt vor, wenn die Coffeinkonzentration im Urin 12 Mikrogramm / ml übersteigt.

\*\* Grenzwerte für Ephedrine s. Anhang  
(ausführlichere Tabelle s. Anhang)

Ursprünglich sind Stimulanzien hierbei alle Verbindungen, die sich von ihrer Struktur her von den Catecholaminen Adrenalin und Noradrenalin ableiten. Als wesentliches Derivat ist Amphetamin anzusehen, das historisch gesehen, eines der ersten Stimulanzien gewesen ist, das therapeutisch einsetzbar war, wobei es im wesentlichen die Wirkungen der körpereigenen Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Es soll deshalb im weiteren eine Übersicht zu dieser Substanzgruppe mit Bezug zum Amphetamin gegeben werden.

Zu dieser Gruppe werden aber auch stimulierende Substanzen gezählt, deren stimulierende physiologische Wirkung nicht über die der körpereigenen Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermittelt werden.

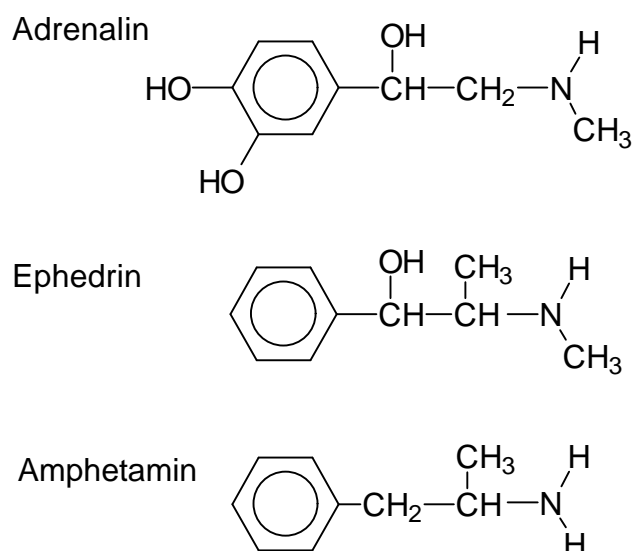
Eine Einteilung der Stimulanzien in Verbindungen vom Amphetamintyp und andere stimulierende Verbindungen wird zur Zeit nur von der IAAF vorgenommen, wobei zwischen starken Stimulanzien vom Amphetamintyp und weniger starken Stimulanzien wie Ephedrin und Coffein unterschieden wird. Hierbei wird von der IAAF auch eine unterschiedliche Stärke der Sanktionen ausgesprochen. Während für alle starken Stimulanzien eine zweijährige Sperre im ersten Fall vorgesehen ist, wird bei Dopingvergehen mit leichten Stimulanzien im ersten Fall nur eine Verwarnung ausgesprochen. Die Bestrafung bei einer Wiederholung fällt dann erheblich höher aus, bis zu einer zweijährigen Strafen.

### Die Entwicklung zur Entdeckung des Amphetamins

Amphetamin wurde mit der Absicht entwickelt, asthmatische Symptome zu lindern. Bei Asthma führt eine Verengung der Atemwege zu einer anfallartigen Atemnot. Eines der wirksamsten Mittel zur Behandlung des Asthmas war das Adrenalin. Adrenalin ist ein Hormon, das unter Stressbedingungen vermehrt im Nebennierenmark gebildet und in die Blutbahn ausgeschüttet wird. Adrenalin beschleunigt den Herzschlag, erhöht die Muskelkraft und erweitert die Lungen, was ein tieferes und besseres Atmen erlaubt. Die Fähigkeit den Bronchialbaum zu erweitern, macht Adrenalin zu einem der wirkungsvollsten Asthmamittel. Leider kann Adrenalin aber nicht oral verabreicht werden, da es im Magen- und Darmtrakt relativ schnell abgebaut wird. Daher wurde ein Derivat gesucht, das ausreichend stabil und aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert wird.

Dieses gelang in den zwanziger Jahren mit der Isolierung von **Ephedrin** aus der Pflanze "ma huang". Die Wirkung des **Ephedrins** war die dem Adrenalin sehr ähnlich. Die Ähnlichkeit beider Wirkstoffe sind in den folgenden Strukturformeln dargestellt.

Abb.3



Da diese chinesische Pflanze sehr selten war, blieb das Problem im Grunde bestehen. Mitte der dreißiger Jahre gelang es Gordon Alles in Los Angeles eine Verbindung, die er **Amphetamin** nannte, zu synthetisieren. Unter dem Handelsnamen **Benedrin** kam das Amphetamin in Inhalatoren verpackt auf den

Markt. Der Vorteil hierbei war, dass Amphetamin in einer flüchtigen Form dargestellt wurde, so dass es direkt in die Lungen inhaliert werden konnte.

### **Wirkungen des Amphetamins**

Man stellte schnell fest, dass Amphetamin die Schläfrigkeit verhinderte und eine ermüdete Person aufputschte. Es freute sich in den Staaten besonderer Beliebtheit bei Studenten, um während der Vorbereitung auf Prüfungen das Schlafbedürfnis zu unterdrücken. Die deutsche Wehrmacht versorgte ihre Piloten im Zweiten Weltkrieg mit Amphetamin, um sie während der Angriffe nächtelang wach zu halten. Aber auch die Briten verteilten Amphetamintabletten an ihre Soldaten.

Die Wirkungen der Stimulanzien vom Amphetamintyp entsprechen im wesentlichen denen der körpereigenen Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin und resultieren aus ihrer strukturellen Ähnlichkeit (Abb.3). Hierbei muss allerdings zwischen einer direkten und indirekten Wirksamkeit unterschieden werden.

Die direkte Wirkung zeigen Substanzen, die ähnlich wie die Catecholamine Hydroxygruppen am Benzolring aufweisen. Diese Derivate stimulieren dann die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren der Zielzellen ähnlich wie die Catecholamine. Eine indirekte Wirkung zeigen dagegen Substanzen, die wie Amphetamin, keine Hydroxygruppen am Benzolring besitzen. Die indirekte Wirkung wird dadurch vermittelt, dass die zeitliche Länge der Wirksamkeit der Catecholamine erhöht ist, was im wesentlichen durch eine verzögerte Wiederaufnahme der Catecholamine aus dem synaptischen Spalt in die Vesikel der Neuronen bewirkt wird.

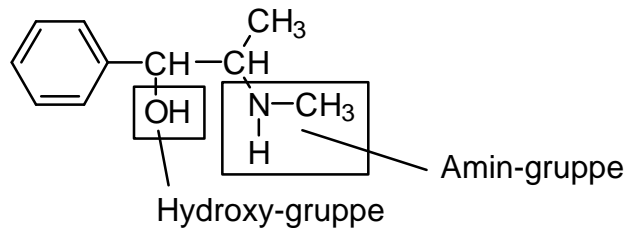
Catecholamine versetzen den Körper in die Lage, eine höhere Leistung zu vollbringen. Beispiele für ihre Wirkungen sind die Erweiterung der Bronchien (bessere Atmung und damit  $O_2$ -Aufnahme) und die Erhöhung der Herzkraft sowie der Herzfrequenz (verbessertes  $O_2$ -Transport). In der Leber sowie in der Muskulatur werden Glycogen verstärkt zu Glucose abgebaut und in den Fettzellen Fette zu Fettsäuren gespalten. Sowohl Glucose als auch Fettsäuren liefern in der Muskelzelle die nötige Energie zur Aufrechterhaltung der körperlichen Arbeit. Die Wirksamkeit der Substanzen vom Amphetamintyp ist wissenschaftlich nachgewiesen. Sie zeigen positive Effekte auf die körperliche Leistung, insbesondere im ermüdeten Zustand.

### **Nebenwirkungen**

Nach hohen Dosen, vor allem von Amphetamin, können Psychosen, Halluzinationen u.a. schwere psychische Abhängigkeit auftreten. Unerwünschte Nebenwirkungen sind der Wirkung des Noradrenalins ähnlich: Verengung der Blutgefäße und Blutdruckanstieg bis hin zum Wärmestau. Der Körper wird gewissermaßen überhitzt, die Thermoregulation kann den Zustand nicht ausgleichen. Zahlreiche Herzinfarkte wurden beobachtet mit z.T. tödlichen Folgen. Unter sportlicher Leistung wird die Ermüdungsschwelle angehoben, wodurch die sogenannte "geschützte Reserve" angegriffen wird. "Es waren die berühmten Radrennfahrer-Dopes (Amphetamin, Fenetyllin, Methylphenidat u.a.), die zu zahlreichen Todesfällen geführt haben".

Infolge der immer noch weitverbreiteten Anwendung von **Ephedrin**-Derivaten in sogenannten Grippemitteln wurde für Ephedrin z.B. vom Internationalen Radsportverband ein Grenzwert von **10  $\mu\text{g/ml}$  Urin** festgelegt.

## Ephedrin



## Coffein

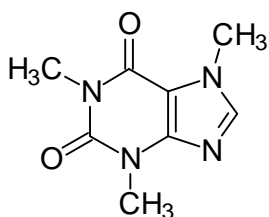
Aufgrund der guten Nachweisbarkeit der Stimulanzien wurde in zunehmenden Maße versucht, deren erwünschte Wirkungen durch **hohe Coffein-Dosen** zu erreichen. Deshalb wurde Coffein auf die Dopingliste gesetzt.

Um den Genuss von coffeinhaltigen Getränken aber nicht vollständig einzuschränken, wurde für Coffein ein Grenzwert im Urin festgelegt. Dieser Wert liegt bei 12 µg/ml Urin und sollte bei normalem Coffeingenuss nicht überschritten werden. Die Aussage, dass durch Kaffeezufuhr dieser Wert nicht erreicht werden kann, muss allerdings korrigiert werden. Neuste Untersuchungen haben gezeigt, dass in Einzelfällen bereits bei einer Zufuhr von etwa 300mg Coffein (2 Tassen mit je 150 ml eines stark bereiteten Kaffees) innerhalb einer Stunde Werte von über 12 µg/ml erreicht werden können. Dieses ist durch einen individuell abweichenden Stoffwechsel und bei sehr leichtgewichtigen Sportlern möglich. Es wird deshalb die Empfehlung gegeben, dass vor einem Wettkampf nicht mehr als zwei Tassen eines "normalen" Kaffees getrunken und während eines Wettkampfes bzw. unmittelbar nach dem Wettkampf vor einer Dopingkontrolle auf coffeinhaltige Getränke ganz verzichtet werden sollte.

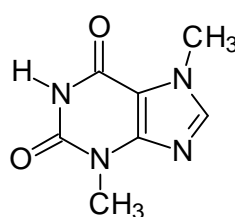
Coffein gehört zur Gruppe der Methylxanthine. Diese sind Coffein, Theophyllin und Theobromin.

### Strukturformeln

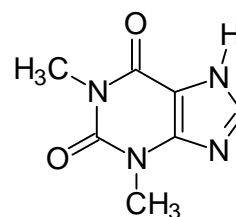
Coffein



Theobromin



Theophyllin



**Coffein** ist der Hauptwirkstoff im **Kaffee** und im **Tee**.

Beim **Tee** wird Coffein auch als **Tein** bezeichnet.

Wirkung: u.a. soll Coffein die Phosphodiesterase hemmen, womit die cAMP-Konzentration länger erhöht ist. Zentral stimulierende Wirkung über **Adenosinrezeptor-Antagonismus**.



### Relative Wirkungen der **Methylxanthine**

Derivat	ZNS- Wirkung	Herz- wirkung	Bronchien u. Vasodil.	Skelett- muskel	Diurese
Coffein	+++	+	+	+++	+
Theophyllin	+++	+++	+++	++	+++
Theobromin	-	++	++	+	++

### Ecstasy (MDMA)

Ecstasy wurde 1912 von Merck synthetisiert aber aufgrund von Nebenwirkungen aufgegeben.

Aufgrund des Missbrauchs als Droge ist Ecstasy seit 1985 in den USA verboten. In Deutschland untersteht es ebenfalls dem Betäubungsmittelgesetz.

#### Pharmakologische Eigenschaften:

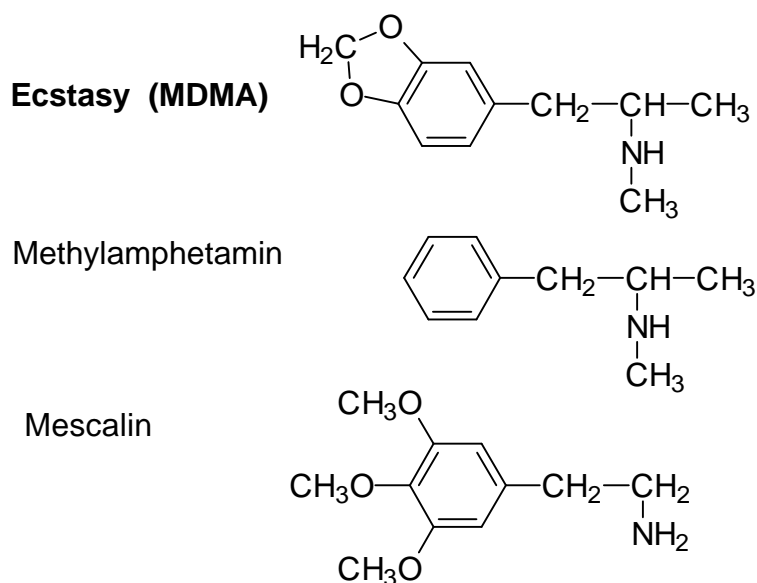
##### Tier:

Freisetzer von Serotonin im Gehirn, Erschöpfung der Serotoninspeicher durch Hemmung der Wiederaufnahme in die Synaptosomen, Schädigung des serotonergen Systems, stärker halluzinogen als Mescaline.

##### Mensch:

schwache halluzinogene sowie stimulierende Eigenschaften, erzeugt distanziertes Wohlbefinden, Erleichterung der Kommunikation, Schwinden von Hemmungen und Schranken, in den USA nach 1945 als truth drug (Wahrheitsdroge).

Abb.4



Toxizität:

degenerative Schädigung von Nervenendigungen, bei höheren Dosen Schädigungen von Nervenzellen im höheren Kortex, verursacht teils schwere bis anhaltende Psychosen, Todesfälle sind bekannt, Schädigungen an Herz, Kreislauf, Nieren und Leber wurden in Einzelfällen berichtet.

Therapeutische Anwendung:

In keinem Land der Erde als Therapeutikum zugelassen Missbrauch bei ca. 1.7 - 2.7 mg/kg Körpergewicht

Abhängigkeit:

Eine Toleranz sowie körperliche Abhängigkeit ist nicht zu erwarten, wohl aber eine psychische Abhängigkeit.

Zusammenfassung:

Der Missbrauch von MDMA breitet sich zur Zeit zunehmend aus, vor allem bei Jugendlichen ist die Substanz als "Ecstasy" sehr beliebt. Es wird oft zusammen mit "Speed" (Szenen Amphetamin) oder mit Alkohol konsumiert, neuerdings auch mit coffeinhaltigen "Energy drinks" wie Red Bull, Flying Horse, XTC, Guarana. Die regelmäßige Einnahme ist noch relativ selten, die Stoffbeschaffung wird aber immer leichter.

Den jugendlichen Missbrauch von MDMA ist viel zu wenig bekannt, dass MDMA nicht nur Herz und Kreislauf, Nieren und Leber schädigt, sondern nach Tierversuchen auch das Gehirn mit Schädigungen der serotonergen Mechanismen und Degeneration von Nervenzellen bedroht.

**Bromantan (Olympische Spiele in Atlanta 1996)**

An dieser Stelle soll kurz zusammengefasst werden, wie die Vorgänge in Atlanta zu der Substanz Bromantan abliefen. Während der Spiele wurden 5 Athleten disqualifiziert, die den Wirkstoff Bromantan verwendet hatten. Diese Disqualifikation wurde gegen Ende der Spiele von einem erstmals bei Olympischen Spielen eingesetzten Schiedsgericht wieder aufgehoben.

Bromantan ist eine Substanz, die bisher im Westen nicht bekannt war. Die Verbindung wird in Russland hergestellt. Man nimmt zur Zeit an, dass sie fürs Militär bzw. für Kosmonauten Anwendung findet. Es gibt im Augenblick nur wenig Literatur aus dem Russischen, wobei der Verbindung psychostimulierende Eigenschaften zugeschrieben werden. Die Verwendung von Bromantan im Sport wurde erstmals Ende 1995, auch im Kölner Labor, beobachtet. Zu dem Zeitpunkt war aber noch nicht bekannt, um welche Substanz es sich handelte. Erst im Mai 1996 konnte die verwendete Verbindung (nämlich Bromantan) identifiziert werden. Die Zuordnung dieses Wirkstoffes als Dopingsubstanz zur ersten Gruppe der Stimulanzien wurde von der Medizinischen Kommission des IOC erst unmittelbar vor Atlanta entschieden.

Das Schiedsgericht begründete die Aufhebung der Disqualifikation damit, dass die bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungen nicht ausreichten, um Bromantan als Stimulans einzuordnen. Inzwischen ist Bromantan von der MC des IOC endgültig als verboten ausgewiesen und in die Liste der verbotenen Stimulanzien aufgenommen worden.

### 3 Narkotika (opioidartige Analgetika)

Zur Gruppe der Narkotika gehören die opioidartigen Analgetika vom Morphintyp (Tabelle 3), während alle nichtopioidartigen Analgetika, wie z.B. Aspirin, Naproxen oder Voltaren, erlaubt sind. In den letzten Jahren wurden einige Substanzen (z.B. Codein, Ethylmorphin und Dextropropoxyphen) aufgrund ihrer schwachen analgetischen Wirkung im Vergleich zum Morphin von der Verbotsliste genommen (siehe Anmerkung zu Tabelle 3).

Die Substanzen dieser Wirkstoffklasse bestehen vorwiegend aus Morphin und seinen chemischen Verwandten. Ihre Hauptwirkung ist die Schmerzunterdrückung. Sie werden deshalb auch als stark wirksame Analgetika bezeichnet. Die richtige Bezeichnung für die Gruppe der Narkotika wäre eigentlich:

#### **Stark wirksame Analgetika vom Morphintyp.**

Der Missbrauch dieser Verbindungen im Sport in früheren Jahren war der Grund, dass das IOC diese Substanzen auf die Liste der verbotenen Wirkstoffe gesetzt hat. "Dieses Verbot ist weiter dadurch gerechtfertigt, dass nationale Gesetze und internationale Vereinbarungen den Vertrieb und die Anwendung dieser Substanzen einschränken. Ein Verbot dieser Substanzen steht darüber hinaus im Einklang mit den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation bezüglich der Bekämpfung und des Missbrauchs von Narkotika" aus (Donike und Rauth).

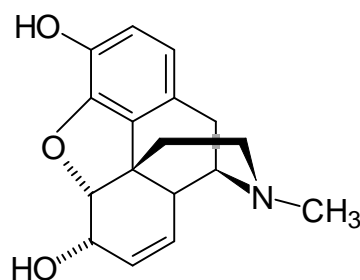
Tabelle 3 B) Narkotika

Anileridin	Morphin
Dextromoramid	Oxymorphon
Diamorphin (Heroin)	Nalbuphin
Hydrocodon	Pethidin
Hydromorphon	Phenazocin
Levorphanol	Trimeperidin
Methadon	
und verwandte Verbindungen	

Anmerkung: Codein, Dextromethorphan, Deytropropoxyphen Dihydrocodein, Diphenoxylate, Ethylmorphin, Pholcodin, Propoxyphen und Tramadol sind erlaubt und können aus therapeutischen Gründen verwendet werden.

(ausführlichere Tabelle siehe Anhang)

#### Chemische Strukturformel des Morphins



## Ursprung des Morphins

Die Droge **Opium** ist der getrocknete Milchsaft des Schlafmohns. Hierbei handelt es sich um ein Gemisch aus etwa 25 verschiedenen Alkaloiden, deren wichtigste, neben dem Hauptalkaloid **Morphin**, **Codein** und **Thebain** sind.

Die **narkotisierende und schmerzstillende Wirkung** des Opiums geht übrigens nur von den Alkaloiden Morphin, Codein und Thebain aus.

Der Name Opium leitet sich vom griechischen **opus = Saft** her.

Mohn wurde bereits im Alten Ägypten angebaut und Opium war bereits um 1600-1400 v. Chr. bekannt. Der römische Arzt Galen (griech.Herkunft), der im 2.Jahrhundert als Gladiatorenarzt und Arzt der Kaiser gelebt hat und jahrhundertlang als die höchste Autorität in der Medizin galt, verabreichte Opium als schmerzstillendes Mittel bei Kopfschmerzen, Gallenblasenbeschwerden, Koliken und Nierensteinen. Außerdem setzte er es als Beruhigungsmittel ein, um die Atemnot von Patienten mit Asthma und Herzinsuffizienz zu beheben.

**1803** extrahierte der 20jährige deutsche Chemiker **Friedrich Sertürmer** eine Substanz in reiner Form aus dem Schlafmohn, die etwa 10 Gewichtsprozent der Pflanze ausmachte. Er nannte sie in Anlehnung an Merpheus, den griechischen Gott der Träume, **Morphin**.

### Stark wirksame Analgetika vom Morphin-Typ und ihre Herkunft.

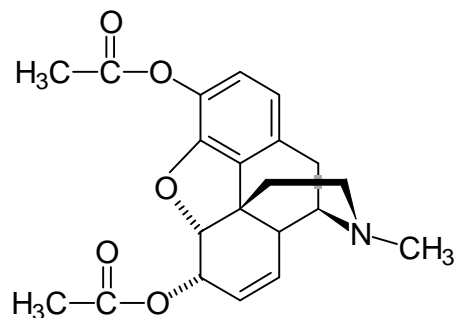
1. Natürlich vorkommende Analgetika vom Typ des Morphins stammen aus Opium (z.B. Codein).
2. Halbsynthetische Analgetika vom Typ des Morphins werden durch Veränderungen am Molekül des aus Opium gewonnenen Morphins hergestellt, z.B. Hydromorphon.
3. Synthetische Analgetika werden durch vollständige Synthese des Moleküls hergestellt, z.B. Levorphanol, Pethidin.

Ein Vorteil des Morphins ist die Tatsache, dass es sich in Wasser lösen lässt, und so direkt in die Blutbahn injiziert werden kann.

Dieses war 1853 möglich, nachdem Alexander Wood die erste hyperdermische Spritze erfunden hat. Die schmerzmindernde Wirkung des Morphins trat viel schneller und zuverlässiger ein, wenn man die Verbindung in die Blutbahn injizierte, anstatt es einzunehmen. Im deutsch/französischen Krieg wurde Morphin extrem eingesetzt, und viele Kriegsveteranen kehrten als Morphinisten heim.

Die **Opiatabhängigkeit** betrifft aber vielmehr den Missbrauch von **Heroin** als den von Morphin. Heroin ist ein recht einfaches Derivat des Morphin, wobei die beiden Hydroxygruppen des Moleküls acetyliert sind.

Strukturformel des Heroins



Der Vorteil der bis-acetylierten Verbindung (**Heroin**) gegenüber Morphin ist, dass sie viel besser fettlöslich ist und deshalb viel leichter die **Blut-Hirn-Schranke** durchdringen und ins Gehirn gelangen kann.

### **Wirkungen des Morphins**

Morphin und seine pharmakologischen Verwandten üben weitgehend ähnliche Wirkungen aus. Diese Eigenschaften können deshalb beispielhaft mit der Beschreibung der Wirkungen des Morphins aufgezeigt werden.

1973 gelang es die Bindung von radioaktiven Opiaten an Membranrezeptoren von Hirnzellen nachzuweisen. Hierbei konnten spezifische **Opiat-Rezeptor**-Wechselwirkungen festgestellt werden. Die Bindungsstellen, die entdeckt wurden, waren jene **Rezeptoren**, die für die pharmakologische Wirkung der Substanzen verantwortlich waren. Diese Rezeptoren wurden als **Opiat-Rezeptoren** bezeichnet.

Die Entdeckung der Opiat-Rezeptoren sagt aber nichts darüber aus, wie diese Stoffe Schmerzen lindern und Gefühle von Glückseligkeit und Wohlbefinden hervorrufen. Wechselwirkung mit dem Rezeptor löst Veränderungen im cAMP-Spiegel aus.

### ***Das hirneigene Morphin***

Der Mensch wird nicht mit Morphin in seinem Körper geboren. Warum gibt es dann überhaupt Opiat-Rezeptoren?

Huges und Kosterlitz gelang es 1975 als erste körpereigene Opiate zu isolieren.

Bei der Strukturklärung zeigte sich, dass es sich bei den isolierten Verbindungen um kurzkettige Peptide handelte, die sie als **Enkephaline** bezeichneten. Diese natürlichen Opioidpeptide wurden synonym auch als **Endorphine** (endogene Morphine) benannt.

Morphin hemmt im Gehirn in vielen Bereichen die Erregungsübertragung an Opiatrezeptoren. Es imitiert damit die durch Opioidpeptide vermittelte Hemmung dieser Gehirnareale.

Unter Stressbedingungen ist nicht nur die Konzentration von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), sondern auch die von  **$\beta$ -Endorphin** im Blut erhöht. Eine verminderte Schmerzempfindung unter Stressbedingungen lässt sich mit dem Auftreten der Endorphine erklären.

### **Morphin hat zentrale und periphere Wirkungen**

#### ***I Zentrale Wirkung des Morphins***

##### a) dämpfende

Schmerzdämpfung,

Atemdepression (eine Atemlähmung mit tödlichem Ausgang ist erst bei Dosierungen von 200-250 mg und mehr zu erwarten),

Dämpfung des Hustenreflexes,

Unterdrückung des Brechreizes

##### b) erregende Wirkungen nur wenige, so z.B.

Wirkung auf die Augenmuskulatur: Die typischen "stecknadelkopf-großen" Pupillen sind ein Indiz für die Einnahme von Morphin u.a. bei Vergiftungen.

## ***II Periphere Wirkung des Morphins***

Steigerung des Tonus der glatten Muskulatur.  
 Magen (Verzögerung der Magenentleerung),  
 Darm (Hemmung der Kontraktion der Darmmuskulatur, deshalb auch  
 Mittel bei Durchfall)  
 Harnblase (Kontraktion der Blasenmuskulatur)

### **Nebenwirkungen des Morphins**

Bei den Nebenwirkungen des Morphins wird generell zwischen akuten und chronischen Wirkungen unterschieden. Die wichtigsten akuten Nebenwirkungen zeigen sich bei einer Überdosierung in Form einer Atemlähmung, wobei es zu einer Schädigung der Gefäße (Sauerstoffunterversorgung) und zum Kreislaufschock kommen kann. Todesfolgen sind hier aus der Drogenszene bekannt.

### **Akute Morphinvergiftung**

Als Folge der **Atemlähmung** kann es zu einer Schädigung der Gefäße (Sauerstoffunterversorgung) und Kreislaufschock kommen.

Maßnahmen: 1. Freihalten der Atemwege und Beatmung,  
 2. Gabe eines Morphinantagonisten,  
 3. Schockbekämpfung.

Die chronischen Wirkungen werden als Opiatsucht zusammengefasst und sind eine Toleranzentwicklung mit Ausbildung einer körperlichen und psychischen Abhängigkeit.

### **Chronische Morphinvergiftung, Opiatsucht**

#### **1. Toleranz**

Bei langfristiger Anwendung von Morphin kommt es zu einer Abnahme der Empfindlichkeit des ZNS. Die Folge ist, dass immer höhere Dosen verwendet werden müssen, um die anfängliche Wirkung zu erreichen. Es wird vermutet, dass es zu einer "down regulation" der Rezeptoren kommt, was aber noch nicht endgültig bewiesen ist.

#### **2. Körperliche oder physische Abhängigkeit**

Dieses Phänomen zeigt sich, wenn die Droge nach längerer Zeit ihrer Einnahme abgesetzt wird. Es treten schwere körperliche Entzugserscheinungen auf. Bei einer morphinabhängigen Person kommt es zu Depressionen, Übererregbarkeit und Überempfindlichkeit gegenüber Schmerzreizen.

Die Entzugserscheinungen können durch morphinähnliche Drogen aufgehoben werden. Dieses ist bedeutend für die Therapie (z.B. Methadon).

#### **3. Psychische Abhängigkeit (Drogensuchverhalten)**

Dieses ist ein zwanghaftes Verhalten, ein Pharmakon zu verwenden und seinen Gebrauch fortzusetzen. Dieses kann bis hin zur Beschaffungskriminalität führen. Es kann zu einer extremen Verwahrlosung und einer für die Abhängigen aussichtslosen Situation kommen.

Einige Wissenschaftler halten das Drogensuchverhalten für ein soziologisches Phänomen, andere glauben, dass es eine biologische Ursache hat. Zur Zeit kann keine der beiden Erklärungsmöglichkeiten ausgeschlossen werden.

## 4 Anabole Wirkstoffe

Problematischer als Stimulanzen ist die Gruppe der anabolen Wirkstoffe, die in der Trainingsphase von Athleten verwendet werden, um durch die anabolen Wirkungen dieser Substanzen einen stärkeren Muskelaufbau und damit verbunden eine Verbesserung der sportlichen Leistung zu erzielen.

Diese Gruppe ist seit 1993 (bis dahin nur anabole Steroidhormone, den sogenannten Anabolika) unterteilt in 1. Anabol androgene Steroidhormone (Tabelle 4) und 2. Andere anabole Substanzen,  $\beta_2$ -Agonisten (Tabelle 7).

### 4.1 Anabol androgene Steroidhormone (Anabolika)

Anabolika wurden erstmals 1976 verboten und stellen seitdem die Gruppe der am häufigsten verwendeten Dopingsubstanzen dar (Tabelle 1). 1984 wurde auch die Anwendung des körpereigenen Steroidhormons Testosteron. Von den weltweit durchgeführten Kontrollen der vom IOC akkreditierten Laboratorien (z.B. 1994 siehe Tabelle 5, 23 Laboratorien mit ca. 93000 Kontrollen) waren über 2/3 der positiven A-Proben auf anabole Steroide zurückzuführen (1994 ca.1200 positive A-Proben, davon ca. 800 mit anabolen Steroiden).

Tabelle 4 Anabole Wirkstoffe: Androgene Anabole Steroide (Anabolika)

<b>a.</b>	
Clostebol	19-Norandrostendiol
Fluoxymesteron	19-Norandrostendion
Metandienon	Oxandrolon
Metenolon	Stanozolol
Nandrolon	
und verwandte Verbindungen	
<b>b.</b>	
Androstendiol	Dihydrotestosteron
Androstendion	Testosteron*
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	
und verwandte Verbindungen	

\* Als Verstoß gegen die Dopingregeln gilt ein Verhältnis Testosteron zu Epitestosteron von höher als 6 zu 1 im Urin eines Athleten solange kein Beweis vorliegt, dass diesem Verhältnis eine physiologische oder pathologische Ursache zugrunde liegt. Für die Beurteilung der Anwendung von körpereigenen Steroidhormonen können auch Ergebnisse der Kohlenstoffisotopen-Bestimmung verwendet werden.

(ausführlichere Tabelle siehe Anhang)

Tabelle 6 zeigt in welchen Sportarten Doping mit anabol androgenen Steroidhormonen ein Problem darstellt und in welchem Umfang diese Kontrollen stattfinden. Hierbei sind die Daten der positiven A-Analysen der weltweit vom IOC-akkreditierten Laboratorien zusammengefasst. Es wird deutlich, dass die Bodybuilding-Verbände zum einen sehr wenige Kontrollen durchführen und zum anderen einen hohen Prozentsatz positiver Proben aufweisen. Die Maßnahmen dieser Verbände müssen deshalb als absolut unzureichend angesehen werden.

Demgegenüber haben Verbände wie der Radsportverband und der Internationale Leichtathletikverband deutlich höhere Probenzahlen und geringere Prozentsätze an

positiven Proben. Die Kontrollmechanismen dieser Verbände sind als weitaus effektiver zu beurteilen.

Tabelle 5 Positive A-Proben mit anabolen Wirkstoffen für 1994, IOC-Statistik der IOC akkreditierten Laboratorien

<b>Testosteron</b>	<b>280</b>
<b>Nandrolon</b>	<b>207</b>
<b>Metandienon</b>	<b>96</b>
<b>Stanozolol</b>	<b>93</b>
Metenolon	35
Dihydrotestosteron	20
Boldenon	10
Methyltestosteron	10
Drostanolon	10
Mesterolon	9
Oxandrolon	7
Chlormetandienon	5
Fluoxymesteron	3
Oxymetholon	3
Clostebol	3
Norethandrolon	1
Formebolon	1
<hr/>	
Summe	793

Tabelle 6 Anabolikabefunde und Kontrollhäufigkeit nach Sportarten in den Jahren 1992 bis 1996 bei weltweit durchgeführten Dopingkontrollen im Humansport, (Daten der IOC akkreditierten Laboratorien, Ergebnisse der A-Analysen ohne Testosteron)

Sportart	Tests	Anabolika	%
Bodybuilding	3.429	900	26,25
Kraftdreikampf	8.018	273	3,40
Gewichtheben	21.255	456	2,15
Leichtathletik	66.340	240	0,36
Radfahren	52.020	138	0,27
Schwimmen	15.589	43	0,28
American football	90.717	215	0,24
Andere Sportarten	203.017	392	0,19
Gesamt	460.385	2.657	0,58

### Wirkungen

Synthetische anabol androgene Steroide leiten sich alle vom Testosteron ab, und unterscheiden sich in ihrer Struktur vom Testosteron nur durch Änderungen chemischer Funktionen am Steroid-Grundgerüst (Abb.5). Die wesentlichen Wirkungen des Testosterons (siehe unten) können als anabole und androgene Wirkungen zusammengefasst werden. Da für eine Therapie von katabolen Zuständen nur die anabole Komponente erwünscht ist, die androgenen Wirkungen demnach als unerwünscht (sogenannte Nebenwirkungen) anzusehen sind, wurde bereits in den 30er Jahren versucht synthetische Präparate herzustellen, die nur



noch anabol wirken und keine androgene Wirkkomponente mehr aufweisen sollten. Von 1950-1970 wurden Hunderte von Substanzen synthetisiert und im Tierversuch getestet. Nur einige wenige setzten sich durch und blieben auf dem Markt.

Abb.5 Chemische Änderungen am Testosteronmolekül führen zu synthetischen anabol androgenen Steroiden (Anabolika)

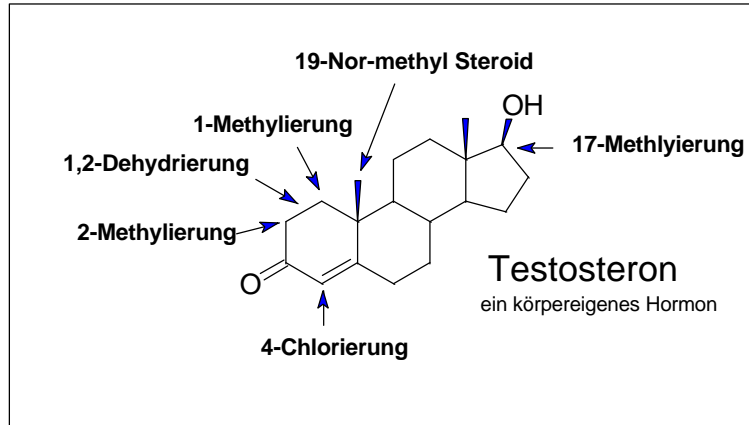
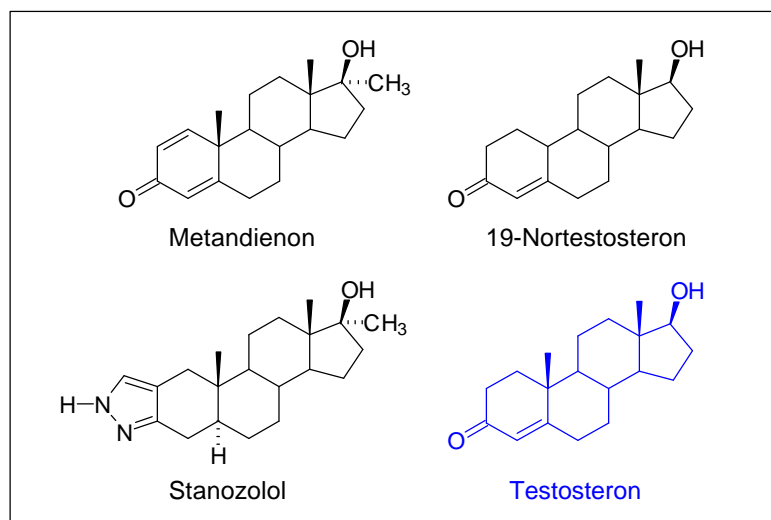


Abb.6 Beispiele der am häufigsten missbrauchten Anabolika



## Wirkungen des Testosterons

Testosteron ist das wichtigste männliche Sexualhormon  
Es hat **androgene** als auch **anabole** Wirkungen.

### Androgene Wirkungen

1. Peniswachstum
2. Wachstum und Entwicklung der Bläschendrüsen
3. Wachstum und Entwicklung der Prostata
4. Zunehmende Körperbehaarung
5. Wachstum und Musterbildung der Schambehaarung
6. Verdichtung und Verteilung der Gesichtsbehaarung
7. Vertiefung der Stimme
8. Zunahme der Talgbildung der Talgdrüsen

9. Zunahme von Geschlechtstrieb und sexuellem Interesse
10. Im physischen Verhalten: Aggressivität  
(beim Menschen nicht gesichert)

### **Anabole Wirkungen**

1. Zunahme der Skelettmuskelmasse
2. Zunahme der Hämoglobinkonzentration
3. Zunahme der roten Blutkörperchen
4. Prozentuale Abnahme des Körperfettes
5. Kontrolle der Körperfettverteilung
6. Verstärkte Calciumaufnahme der Knochen
7. Zunahme der Gesamtkörperstickstoffbilanz  
(positive Stickstoffbilanz).
8. Zunahme der Körperbilanz verschiedener Elektrolyte

Die anabol androgenen Steroidhormone fördern alle anabolen, also substanzaufbauenden Prozesse, im Körper. Von den anabolen Wirkkomponenten ist die Förderung der Proteinsynthese in den Muskelzellen für den Sportler der wichtigste Effekt. Über die Wirksamkeit der anabol androgenen Steroide bei Leistungssportlern ist sehr viel diskutiert worden. Gezielte wissenschaftliche Studien sind aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Einige der trotzdem durchgeführten Studien zeigen leistungssteigernde Effekte bei Männern. Die Wirkungen der Anabolika bei Frauen sind allerdings unumstritten. Dieses ist sicherlich durch die Leistungen der ehemaligen DDR-Athletinnen belegt. Der Rückgang und die Stagnation der Spitzenleistungen in den letzten Jahren, insbesondere in der Leichtathletik in den Schnellkraftsportarten bei Frauen, wird auch mit der Effektivität der Kontrollen erklärt. Dieses ist sicherlich auch als Indiz dafür zu werten, dass es zur Zeit keine pharmakologisch wirksamen Substanzen gibt, die nur annähernd die Wirksamkeit der anabolen Steroidhormone aufweisen. Und diese ungenügende Wirksamkeit gilt dann auch für die Anwendung sogenannter Wachstumshormone, deren Anwendung im Hochleistungssport vermutet und diskutiert wird.

### **Nebenwirkungen**

Da Nebenwirkungen von anabolen Steroidhormonen, insbesondere von 17-methylierten Steroiden, zunehmend bekannt werden, soll auf den beiden folgenden Seiten eine kurze stichpunktartige Zusammenfassung gegeben werden. Diese Ergebnisse sind im wesentlichen aufgrund ihres hohen Missbrauchs im Freizeitbereich bekannt geworden. Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass Schädigungen bei Frauen und Jugendlichen schwerwiegender sind als bei Männern. Eine Freigabe dieser Substanzen, selbst unter ärztlicher Kontrolle, wäre aus gesundheitlichen Gründen nicht zu rechtfertigen.

## Nebenwirkungen von anabol androgenen Steroiden (Anabolika)

### 1. Allgemeine Nebenwirkungen

- Akne
- Wassereinlagerung ins Gewebe

- Hinweise auf psychische Abhängigkeit (z.B. Depressionen nach Absetzen),
- Veränderungen des Sexualverhaltens (Steigerung oder Abschwächung der Libido).

### 2. Schädigung des Herz-Kreislaufsystems

- Veränderung des Fettstoffwechsels: Abnahme des vor Arteriosklerose schützenden Transportproteins (Lipoprotein) HDL (Lipoprotein mit hoher Dichte) und Zunahme des Transportproteins LDL (Lipoprotein mit niedriger Dichte), das als Risikofaktor für Herzinfarkt angesehen wird.
- Zunahme der Herzmuskelmasse ohne entsprechende Zunahme der Blutversorgung durch eine verbesserte Kapillarisation (bisher nur im Tierversuch nachgewiesen).

### 5. Nebenwirkungen bei Frauen

Es gibt kein synthetisches Anabolikum ohne androgene Nebenwirkungen (zum Teil vermännlichende Effekte):

- Vertiefung der Stimme durch Kehlkopfverknöcherung (irreversibel),
- männliches Behaarungsmuster (z.B. Bartwuchs),
- Veränderung der Fettverteilung (z.B. Abnahme des Fettgewebes der Brust),
- Klitorisvergrößerung,
- Veränderungen des Menstruationszyklus.

### 3. Leberschäden

- Anormale Werte in den Leberfunktionstests (vor allem durch Einnahme von 17-Methylsteroiden)
- Hinweise auf Peliosis hepatis (Leberblutungen) und Lebertumorbildung.

### 6. Nebenwirkungen bei Männern

- Brustwachstum (Gynäkomastie),
- Abnahme des Hodenvolumens und der Spermienzahl (Antibabypille beim Mann),
- Veränderung des Haarverteilungsmusters

### 4. Psychische Veränderungen

- Euphorisches Gefühl,
- Steigerung der Aggressivität,

### 7. Vorzeitiger Wachstumsstopp bei Kindern / Jugendlichen

- Vorzeitiges Schließen der Wachstumsfugen in den Knochen.

## Weitere Gefahren im Zusammenhang mit Anabolikamißbrauch

### 1. Gefahren durch Schwarzmarkt

Nicht therapeutisch verwendete Anabolika werden über den Schwarzmarkt illegal bezogen. Die damit verbundenen Gefahren sind:

- nicht sterile Medikamente
- Infektionsgefahr durch nicht sterile Spritzen bei Injektionspräparaten (Übertragung von Hepatitis, Aids)
- falsch deklarierte Medikamente (falsche Dosierung, falscher Inhalt)
- Beschaffungskriminalität

### 2. Kombinationsanwendung

Häufig werden verschiedene Anabolika gleichzeitig eingenommen oder es werden zusätzlich Medikamente zur Bekämpfung der Nebenwirkung von Anabolika (Antiöstrogene, Antiandrogene) angewendet. Die Nebenwirkungen dieser Kombinationsanwendungen (Polymedikation) sind nicht bekannt.

### 3. Überdosierung / Langzeitdosierungen

Anabolika werden häufig in hohen Dosen genommen, die weit über der therapeutischen Dosis liegen. Außerdem werden sie in "therapeutischen" und "übertherapeutischen" Dosen über lange Zeiträume genommen. Über die Auswirkungen

solcher langandauernder und hochdosierten Einnahmen gibt es keine gesicherten Erkenntnisse.

Eine Verstärkung der oben genannten negativen Effekte auf Psyche, Leber, Herzkreislaufsystem und Fortpflanzungssystem werden vermutet.

### Literaturauswahl

Conference Report: International Conference of the Abuse and Trafficking of Anabolic Steroids. Prague, Czech Republic, December 7-10, 1993

Yesalis C.E. and Bahrke M.S.: Anabolic-Androgenic Steroids, SportsMed. 19(5) (1995) 326-340

Søe, K.L., Søe, M., Gluud, C.: Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. Liver 12 (1992) 73-79

Smith, D.A., Perry, P.J.: The efficacy of ergogenic agents in athletic competition. Part I: Androgenic-anabolic steroids. The Annals of Pharmacotherapy. 26 (1992) 520-528.

Rockhold, R.W.: Cardiovascular toxicity of anabolic steroids. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33 (1993) 497-520.

Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln und  
Manfred Donike Gesellschaft e.V.  
Carl-Diem-Weg 6  
50933 Köln

## Exkurs: Endokrines System und Peptidhormone

Die **Stoffwechselforgänge** im Körper werden durch ein komplexes Rückkopplungssystem, das als endokrines System bezeichnet wird, gesteuert. Der Hypothalamus, der als Steuerungszentrum und Vermittler zwischen Cortex und Hypophyse anzusehen ist, empfängt Informationen aus verschiedenen Bereichen des Gehirns, sowie Informationen über die Konzentrationen der Hormone im Blut. Die Ausschüttung der Steroidhormone erfolgt über eine Kaskade ausgehend vom Hypothalamus, der aus neurosekretorischen Neuronen Releasinghormone (RH) in eine Art Pfortadersystem freisetzt. Die RH gelangen so auf kürzestem Weg in die Hypophyse, wo sie im Hypophysenvorderlappen (HVL) bzw. im Hypophysenhinterlappen (HHL) die Ausschüttung der HVL- und HHL-Hormone bewirken.

Die aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzten Hormone sind Oxytocin und Vasopressin (antidiuretisches Hormon).

Die Hypophysenvorderlappen-Hormone steuern im einzelnen die Freisetzung der Hormone in den endokrinen Drüsen, wobei die Synthese der Steroidhormone in der Nebennierenrinde durch ACTH und in den Geschlechtsorganen durch LH und FSH gesteuert werden.

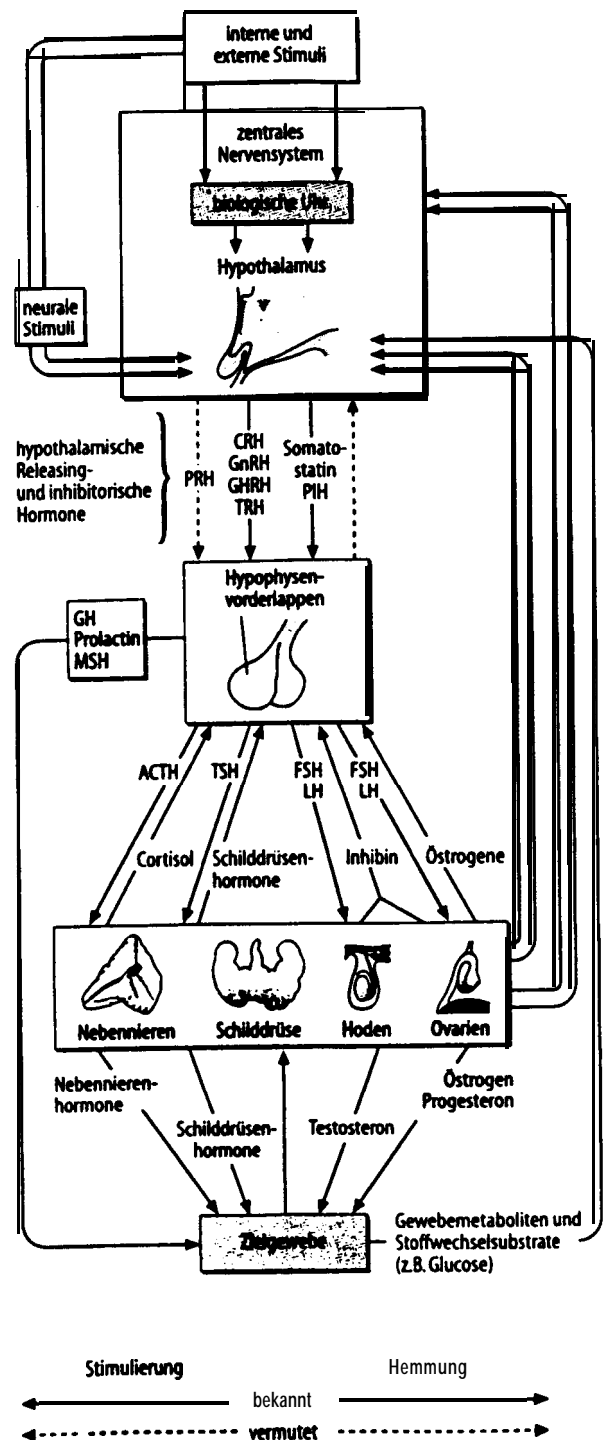


Abb.7 Prinzip der Regulation des hypothalamisch-hypophysären Systems und seiner peripheren Zielgewebe (aus Löffler-Petrides)

Tabelle 7 Releasing- und Inhibitorhormone des Hypothalamus sowie die Zielhormone des Hypophysenvorderlappens (modifiziert nach Löffler, Petrides)

Regulierendes hypothalamisches Polypeptid, Zahl der Aminosäuren	Reguliertes hypophysäres Polypeptid, Zahl der Aminosäuren
CRH (Corticotropin-RH), 41 TRH (RH des thyreotropen Hormons), 3	ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), 36 TSH (Schilddrüsenstimulierendes Hormon), Dimeres aus (92) und $\beta$ (110)
LH/FSH-RH (Gonadoliberin, RH des FSH und des LH), 10	FSH (Follikelstimulierendes Hormon), Dimeres aus (92) und $\beta$ (115) LH (Luteinisierendes Hormon), Dimeres aus (92) und $\beta$ (118)
GRH (RH des Wachstumshormons), 44 Somatostatin (IH des Wachstumshormons), 14 PIH (IH des Prolaktin), 56	GH, STH (Wachstumshormon), 191 GH, STH (Wachstumshormon), 191 Prolaktin, 198

RH Releasing-(Freisetzungs-)Hormon

IH Inhibitor-(Hemm-)Hormon

## ACTH

ACTH wirkt auf die Nebennierenrinde und fördert dort hauptsächlich die Freisetzung der Glucocorticoide. Morphologisch gesehen besteht die Nebenniere aus dem Nebennierenmark und der Nebennierenrinde. Im Nebennierenmark werden die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin synthetisiert. Die Nebennierenrinde besteht aus drei Zonen: die Zona glomerulosa, in der die Synthese der Mineralcorticoide wie Aldosteron abläuft, der Zona fasciculata, in der die Glucocorticoide wie Cortisol und Cortison synthetisiert werden, und der Zona reticularis, die androgene Steroidhormone wie Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und auch Testosteron produziert. Die Ausschüttung des ACTH und somit auch der Nebennierenrinden-Hormone unterliegt einer (negative Rückkopplungs-) Kontrolle durch Cortisol. Sie wird durch die Catecholamine des Nebennierenmarks erhöht und folgt einem Tag-Nacht-Rhythmus.

## LH und FSH

LH und FSH wirken geschlechtsspezifisch auf Ovarien und Hoden. Die Ausschüttung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt stossweise über den Tag. Die täglich produzierte Menge ist beim Mann relativ konstant, während sie bei der Frau einem Zyklus mit einer Frequenz von ca. einem Monat folgt. Die periodische Hormonausschüttung von FSH und LH steuern bei der Frau die Synthese der Hormone des Ovars, im wesentlichen die von Östradiol und Progesteron. Beim Mann wird durch LH und FSH die Spermatogenese (Bildung der Spermien) reguliert. LH aktiviert dabei die Testosteron-Synthese in den Leydigischen Zellen des Hodens, während FSH zusammen mit Testosteron auf die Sertolischen Stützzellen des Hodens wirken (Spermatogenese).

## Regelung durch Rückkopplung

Die Ausscheidung der Hormone im menschlichen Organismus unterliegt einer negativen Rückkopplung ("feedback"). Die Releasing-Hormone des Hypothalamus bewirken die Ausschüttung der Hypophysenvorderlappen-Hormone, die ihrerseits die endokrinen Drüsen aktivieren. Das freigesetzte Hormon, z.B. Testosteron hemmt wiederum die Ausschüttung der Releasinghormone und damit die Produktion von Testosteron. Mit diesem Mechanismus wird ein konstanter Blutspiegel der Hormone eingeregelt. Eine Zufuhr von Hormonen von außen, z.B. durch eine orale Applikation oder intramuskuläre Injektion würde zu einer empfindlichen Störung dieses Regelkreises führen.

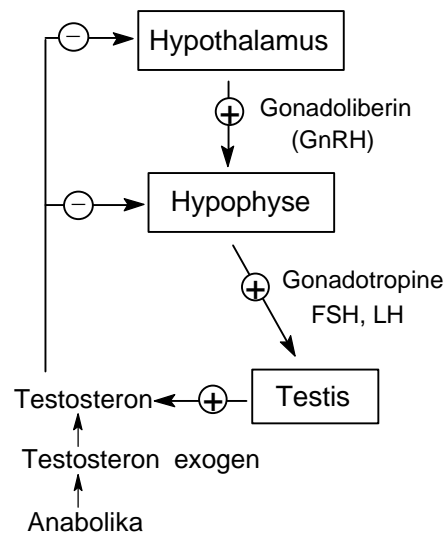


Abb.8 Steuerung (Rückkopplung) des Testosteronspiegels im Blut.

## 4.2 Beta-2-Agonisten

Tabelle 8 Anabole Wirkstoffe:  $\beta$ 2-Agonisten

Bambuterol	Reproterol
Clenbuterol	Salbutamol*
Fenoterol	Salmeterol*
Formoterol*	Terbutalin*
und verwandte Verbindungen	

\*' Nur die folgenden  $\beta$ 2-Agonisten sind zur Inhalation erlaubt:  
Formoterol - Salbutamol - Salmeterol - Terbutalin  
(ausführliche Liste der  $\beta$ 2-Agonisten siehe Anhang)

### *Zur Frage der Verwendung von $\beta$ 2-Agonisten*

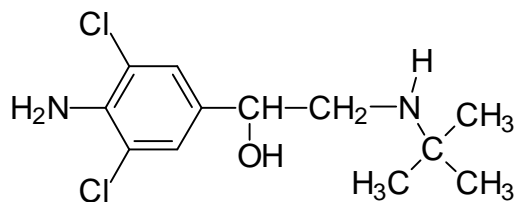
Die Auswahl der Medikamente für die Behandlung von Asthma und Erkrankungen der Atemwege hat viele Probleme aufgeworfen. Noch vor einigen Jahren wurden Ephedrin und seine nahen verwandten Verbindungen fast ausnahmslos angewendet. Sie unterliegen aber dem Dopingverbot, da sie zu der Gruppe der "sympathomimetischen Amine" gehören und somit als Stimulanzien zu betrachten sind.

**Jeder Mannschaftsarzt, der diese  $\beta$ 2-Agonisten einem Athleten zur Inhalation verschreiben will, muss der Medizinischen Kommission des Sportverbandes ein schriftliches Attest vorlegen.**

Die anabole Wirkung der  $\beta$ 2-Agonisten wird missbräuchlich schon seit Jahren in der Tiermast ausgenutzt. Es war deshalb nur eine Frage der Zeit bis Athleten ebenfalls begannen diese Substanzgruppe anzuwenden, um möglichen Vorteile für die Kraftentwicklung auszunutzen.

$\beta$ 2-Agonisten, die therapeutisch gegen Asthmaerkrankungen eingesetzt werden, wurden erstmals 1993 als Dopingsubstanzen deklariert und verboten, nachdem ihr Missbrauch im Sport bekannt wurde. Hierzu zählt z.B. Clenbuterol, das aufgrund vieler Skandale in der Tiermast bekannt wurde. Zur Therapie sind drei Präparate - Formoterol, Salbutamol und Salmeterol - allerdings nur als Inhalationspräparate zugelassen (eine orale Applikation ist nicht erlaubt). Ihre Anwendung muss aber therapeutisch begründet sein und dem zuständigen Verband gemeldet werden.

Strukturformel von Clenbuterol





## Wirkung von $\beta_2$ -Agonisten

Neben dem klassischen  $\beta$ -Sympathomimetikum Isoprenalin, das gleichermaßen  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren stimuliert, ist eine Reihe von Substanzen synthetisiert worden, wie z.B. Salbutamol und Terbutalin, die an  $\beta_2$ -Rezeptoren deutlich wirksamer sind. Eine der wesentlichen Wirkungen der  $\beta_2$ -Agonisten ist die Bronchodilatation (Entspannung) der glatten Muskulatur des Bronchialtraktes. Damit wird eine verbesserte Atmung und erhöhte Sauerstoffaufnahme bewirkt.

Mit der Entwicklung der  $\beta_2$ -Agonisten stehen Verbindungen zur Verfügung, die bei **Asthma bronchiale** Anwendung finden, deren Wirkung am Herzen aber als gering einzustufen sind. Die hierbei vermittelten Wirkungen an  $\beta_1$ -Rezeptoren am Herzen können folgendermaßen zusammengefasst werden.

$\beta$ -Rezeptoren am Herzen ( $\beta_1 > \beta_2$ )

positiv chronotrope	Steigerung der Herzfrequenz (Tachykardie)
positiv inotrope	Steigerung der Kontraktionskraft des Herzen,
positiv dromotrope	Steigerung der Überleitungsgeschwindigkeit
Wirkung.	

Bei allen Wirkstoffen, die bei bronchialen Erkrankungen eingesetzt werden, ist die lokale Anwendung durch Inhalation (Dosiervorspray) der oralen Zufuhr vorzuziehen. Damit werden zum einen die Nebenwirkungen verringert, ferner wird durch die Inhalation ein schnellerer Wirkungseintritt ausgelöst.

In der Tiermast werden  $\beta_2$ -Agonisten als Mastbeschleuniger missbraucht, da sie alle nach hoher Dosierung (etwa die 10 fache Menge der therapeutischen Dosis) anabol wirksam sind, das heißt, sie beschleunigen die Proteinsynthese in den Muskelzellen. Der Wirkungsmechanismus, wie es zu einer gesteigerten Proteinsynthese kommen kann, ist bisher noch nicht geklärt.

## Nebenwirkungen der $\beta_2$ -Agonisten

Als akute Nebenwirkungen am Herzen können, wie oben bereits skizziert wurde, Tachykardie (eine extreme Zunahme der Herzschlagfrequenz), Angina pectoris, und Arrhythmien am Herzen auftreten. Damit erklärt sich, dass Menschen mit Herzsrisiko besonders gefährdet sind. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Tremor (häufigste Nebenwirkung), der oft nach Wochen erst nachlässt, Hyperglykämie (Erhöhung der Glucosewerte) durch eine verstärkte Glycogenolyse (Glycogenabbau) der Leber und eine Hypokalämie (Erniedrigung des Kaliumspiegels im Blut), die durch eine vermehrte Aufnahme von  $K^+$ -Ionen in die Skelettmuskulatur verursacht wird.

## 5 Diuretika

Diuretika sind harntreibende Substanzen. Sie bewirken, dass vermehrt Harn ausgeschieden wird. Auch Trinken von Wasser erhöht diese Ausscheidung. Mit dem Einsatz von Diuretika wird allerdings eine negative Flüssigkeitsbilanz erreicht, das heißt, der Gesamtwassergehalt im Körper wird erniedrigt. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist eine Erhöhung der Ausscheidung von Salzen wie  $\text{Na}^+$ -Ionen, die ihrerseits osmotisch Wasser binden.

Dieses kann bei entsprechenden Krankheitsbildern therapeutisch ausgenutzt werden, wie z.B. zum Ausschwemmen von Flüssigkeit aus Ödemen oder zur Erniedrigung des Blutdruckes bei Gefährdungen durch Bluthochdruck.

Diuretika (Tabelle 9) sind im Grunde genommen keine Substanzen, die die körperliche Leistung steigern. Ihr Missbrauch im Sport hat zwei unterschiedliche Gründe:

1. Zum einen finden sie in Sportarten mit Gewichtsklassen Anwendung, um mit einer erhöhten Wasserausscheidung das Körpergewicht derart zu erniedrigen, dass der Start in einer niedrigeren Klasse möglich wird,
2. zum anderen wird versucht, durch die erhöhte Urinausscheidung einen "Verdünnungseffekt" von Dopingsubstanzen zu erzielen, mit der Hoffnung, dass die analytische Nachweisgrenze für die verwendeten Substanz unterschritten und ein positiver Befund verhindert wird..

Der letztere Versuch ist mittlerweile auch durch die Regel, dass der abgegebene Urin bei der Kontrolle eine Dichte von 1.010 nicht unterschreiten darf, erschwert. Die Kontrolleure sind dann gehalten, eine weitere Urinprobe vom Athleten zu verlangen.

Diese beschriebenen Maßnahmen stellen eine eindeutige Manipulation einer Urinprobe dar, die aus sportethischen Gründen nicht akzeptiert werden kann. Die Medizinische Kommission des IOC hat deshalb diese Substanzgruppe als verbotene Wirkstoffe auf die Dopingliste gesetzt.

Tabelle 9 Diuretika

Acetazolamid	Diclofenamid
Amilorid	Ethacrynsäure
Bendroflumethiazid	Furosemid
Benzthiazid	Hydrochlorothiazid
Bumetanid	Mannitol*
Canrenon	Mersalyl
Chlormerodrin	Spironolacton
Chlortalidon	Triamteren
und verwandte Verbindungen.	

\* verboten bei intravenöser Injektion

(ausführlichere Tabelle siehe im Anhang)

Abweichungen zu dieser Gruppe existieren allerdings bei einigen anderen Internationalen Sportverbänden (wie Radfahrer UCI und Leichtathleten IAAF), die die Gruppe der Diuretika nicht namentlich als verbotene Dopingsubstanzen ausgewiesen haben. Dieses ist nicht widersprüchlich, denn es existieren in diesen Sportarten keine Gewichtsklasse und eine Manipulation, kann, wenn der Urin mit einem Diuretikum verdünnt wurde, über das Verbot der Manipulation sanktioniert werden.

## 6 Peptidhormone und Analoge

Eine Gruppe, die im Augenblick Schwierigkeiten bereitet und viel diskutiert wird ist die Gruppe der Peptidhormone (Tabelle 10). Hier sind im Augenblick Choriongonadotropin, Wachstumshormon, Adrenocorticotropes Hormon und Erythropoietin (EPO) verboten.

Tabelle 10 Verbotene Peptidhormone

---

Choriongonadotropin (CG) auch Human Choriongonadotropin (hCG)
Corticotrophins (ACTH, tetracosactide)
Erythropoietin (EPO)
Wachstumshormon auch Human Growth Hormon (HGH) oder Somatotropin
Insulin-like growth factor (IGF 1)
Insulin*

---

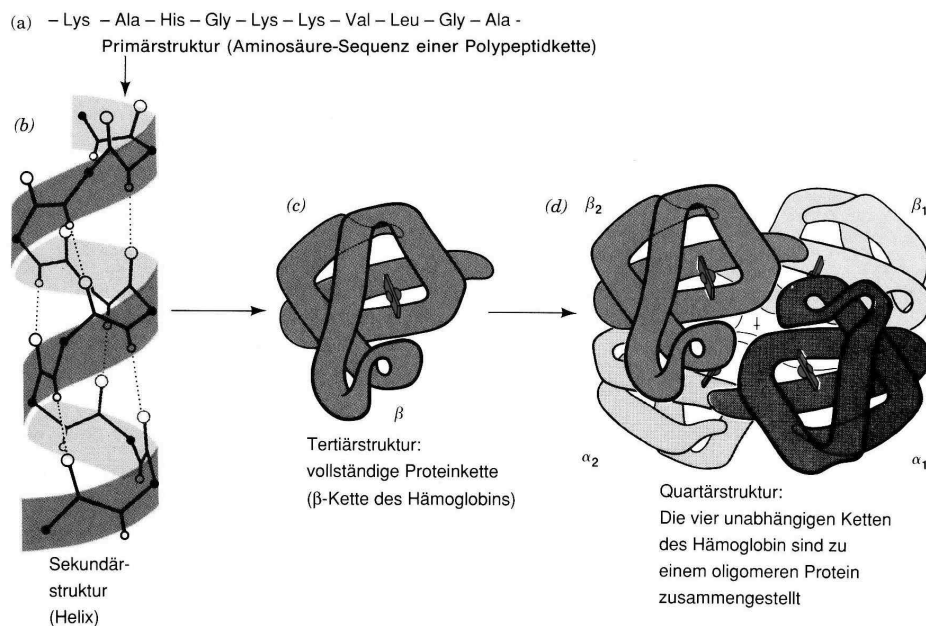
\* erlaubt nur für Diabetespatienten.

Die Medizinische Kommission des IOC verbietet außerdem alle entsprechenden Releasing Faktoren (Hypothalamus-Hormone) der oben genannten Substanzen und Analoge. Erstmals seit Januar 1999 verbietet das IOC auch die Anwendung von IGF-1 und Insulin.

Unter Peptidhormone werden Hormone verstanden, die aus Aminosäuren aufgebaut sind. Dabei können die Peptidhormone, wie bereits in Tabelle 7 zusammengefaßt wurde, zwischen kurzen aus nur 3 Aminosäuren aufgebaut sein aber auch aus Ketten von bis zu 191 Aminosäuren, wie beim Wachstumshormon, bestehen. Damit unterscheiden sie sich eindeutig in Ihrer Struktur von den Steroidhormonen. Sie gehören zur Gruppe der Proteine, die auch als Eiweißmoleküle bezeichnet werden.

Bei den Proteinen unterscheiden wir grundlegend zwischen verschiedenen Strukturen, die als Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur bezeichnet werden (Abb.9). Die Primärstruktur gibt nur die Reihenfolge der Aminosäuren an. Die Sekundärstruktur beschreibt die räumliche Anordnung der Ketten (z.B. Faltblattstruktur oder  $\alpha$ -Helix), die Tertiärstruktur die räumlich Verknüpfung und Faltung der Ketten. Von Quartärstruktur spricht man schließlich, wenn mehrere einzelne Ketten sich zu einem komplexen Protein zusammenlagern.

Abb.8 Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstrukturen von Proteinen



Strukturelle Hierarchie von Proteinen: (a) Primärstruktur, (b) Sekundärstruktur (c) Tertiärstruktur und (d) Quartärstruktur (aus Voet and Voet, Lehrbuch der Biochemie)

Mit **Glycoproteinen** werden Proteine bezeichnet, die zusätzlich zur Aminosäurekette noch heterogen aufgebaute Zuckerketten aufweisen, die über die Seitenketten einiger Aminosäuren kovalent mit dem Protein verknüpft sind. Von den oben aufgeführten vier Peptidhormonen sind ACTH und HGH reine Proteine während EPO und HCG Glycoproteine darstellen.

Die aufgeführten verbotenen Peptidhormone nehmen im Stoffwechsel wichtige regulatorische Funktionen ein. Einige dieser aufgeführten Hormone gehören zur Hypothalamus/ Hypophysen-Achse, die als zentrale endokrinologische Regulationseinheit betrachtet wird.

siehe auch Seite 22: Endokrines System und Peptidhormone

### **HCG (Choriongonadotropin oder human Chorionic Gonadotropin)**

Aus der Reihe der verbotenen Peptidhormone gibt es zur Zeit nur einen Nachweis für Choriongonadotropin (HCG, human chorionic gonadotropin) beim Mann. Während der Schwangerschaft werden bei der Frau in der Plazenta (Mutterkuchen) eine Reihe von Hormonen gebildet, um die Schwangerschaft zu unterstützen. Eines dieser Hormone ist HCG. Es besitzt ein Molekulargewicht von 36000-40000 und weist strukturelle Ähnlichkeit mit LH (luteinisierendes Hormon) auf.

HCG besteht aus zwei Untereinheiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ), wobei die  $\beta$ -Untereinheit mit der von LH identisch ist.

HCG ist bereits 6-8 Tage nach der Befruchtung im Blut und Urin der Schwangeren nachweisbar, weshalb der Nachweis von HCG im Urin nach 3-4 Wochen als Grundlage eines Schwangerschaftstestes dient. Maximalwerte werden zwischen dem 60. und 90.Tag der Schwangerschaft erreicht.

HCG übernimmt in den ersten 3.Monaten der Schwangerschaft die Funktion des LH und stimuliert den Gelbkörper, große Mengen an Progesteron und Östrogene (hauptsächlich Östradiol) zu bilden. Ab dem 3.Monat ist die Plazenta in der Lage diese beiden Hormone in ausreichender Menge zu produzieren. Beide Hormone dienen der Ausbildung der geburtsfähigen Organe bei der Frau.

Bei Männern hat die Gabe von HCG den gleichen Effekt wie LH, es kommt zu einer Stimulation der Testosteronproduktion. Deshalb wurde die Gabe von HCG als Doping bezeichnet und verboten. Allerdings konnten bei Ausscheidungsversuchen nach Injektionen mit HCG-Präparaten bei männlichen Probanden keine derartige Erhöhung des Testosteron/Epitestosteron Quotienten über 6 beobachtet werden. Aus diesem Grund kann ein Nachweis von HCG nicht anhand eines erhöhten

T/E Quotienten geführt werden. Der Nachweis des HCG erfolgt zur Zeit mit immunologischen Methoden, wobei Enzym-Immuno-Assays, die mit hoch spezifischen Antikörpern arbeiten, eingesetzt werden.

Da Männer selber kein bzw. nur minimal HCG produzieren, kann der Missbrauch von HCG bei Männern sehr leicht anhand der erhöhten Konzentration im Urin nachgewiesen werden.

Bei Frauen führt der Nachweis von HCG dagegen zu keiner Bestrafung, da Frauen hohe Werte an HCG aufweisen können (Schwangerschaft) und HCG bei der Frau nicht die Produktion von Testosteron stimuliert.

### **ACTH**

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH = Corticotrophin): Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) ist in einigen Sportarten missbraucht worden, um die Blutspiegel von endogenen Corticosteroiden zu erhöhen und den damit verbundenen

euphorischen Effekt auszunutzen. Die Applikation von ACTH wird als äquivalent zu einer oralen oder intravenösen Applikation von Corticosteroiden betrachtet. (siehe zu ACTH auch Seite 22 Endokrines System und Peptidhormone)

### Erythropoietin (EPO)

Ein zur Zeit aktuelles Problem stellt Erythropoietin (EPO) dar, das im Ausdauerbereich Anwendung findet. Ein eindeutiger Nachweis eines Missbrauchs von EPO existiert zur Zeit noch nicht und ist in der Entwicklung. Ob der Nachweis besser im Blut oder im Urin geführt werden kann, ist zur Zeit noch nicht geklärt.

Erythropoietin ist ein Glycoprotein, das in der Niere gebildet wird und in den Knochenmark-Stammzellen die Ausreifung der Erythrozyten stimuliert. Dieses führt zu einer Erhöhung der Bildungsrate an Erythrozyten.

EPO hat ein Molekulargewicht von ca. 34.000 und besteht aus insgesamt 165 Aminosäuren. An vier Stellen werden Zuckerreste angefügt, die zum Teil unterschiedliche Verzweigungen aufweisen (deshalb der Begriff Glycoprotein). Die Zuckerreste sind absolut notwendig für die biologische Aktivität der Verbindung.

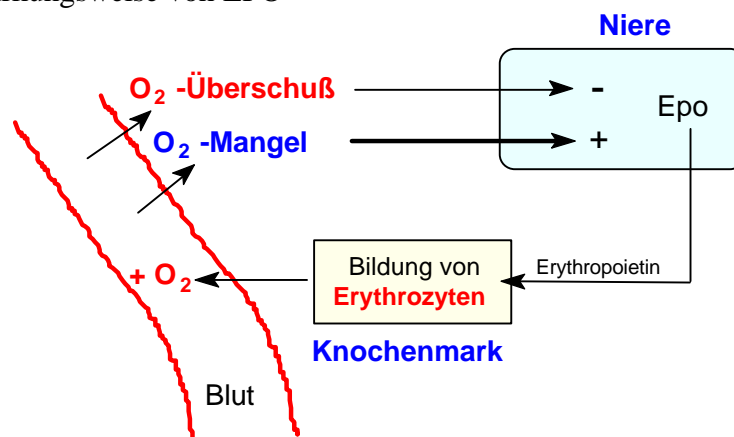
In der Medizin wird EPO bei Patienten eingesetzt, die aufgrund einer Nierenerkrankung nicht genug EPO produzieren können und damit zu wenig rote Blutkörperchen aufweisen (renale Anämie, z.B. bei dialysepflichtigen Patienten).

Seit 1988 wird EPO gentechnisch hergestellt, wobei gentechnisch veränderte Säugetierzellen (Ovarien von chinesischen Hamstern) die Produktion eines in seiner Aminosäuresequenz dem Menschen identischen EPO gewährleisten.

EPO wird unter das Fettgewebe (subkutan) gespritzt bzw. intravenös appliziert. Eine orale Aufnahme von Peptidhormonen ist in der Regel nicht möglich, da diese bereits im Magen und Dünndarm verdaut also enzymatisch gespalten werden.

Athleten erhoffen durch die nichtmedizinische Anwendung von EPO eine Zunahme der Erythrozytenzahl im Blut, woraus ein verbesserter Sauerstofftransport und damit verbunden eine erhöhte Ausdauerleistung resultieren kann. Ein ähnlicher Effekt kann auch mit einem Höhentraining erzielt werden. Der empfindlichste Faktor zur EPO-Regulation im Körper ist dabei die  $O_2$ -Konzentration im Blut (Abb.12). Bei Erniedrigung des  $O_2$ -Druckes, ähnlich wie in der Höhe, wird die Bildung von EPO stimuliert.

Abb.9 Wirkungsweise von EPO



**Nebenwirkungen:**

Nebenwirkungen nach EPO Applikation können auftreten, wenn die Anzahl der roten Blutkörperchen zu groß wird. Der Hämatokritwert, der prozentuale Anteil der Blutkörperchen zur gesamten Blutflüssigkeit, steigt an, womit die Thrombosegefahr zunimmt mit Ausbildung eines Bluthochdrucks. Darüber hinaus wurden vereinzelt in klinischen Prüfungen festgestellt: Akne-ähnliche Hautveränderungen, Herzinfarkt und eine anaphylaktische Reaktion.

**Kontrolle**

Eine Kontrolle von Dopingmanipulationen mit Erythropoietin (EPO), wobei eine Unterscheidung zwischen körpereigenem EPO (humanes, hEPO) und gentechnisch hergestelltem EPO (rekombinantes, rEPO) erfolgen müsste, ist bisher im Rahmen der Dopinganalytik noch nicht möglich. Es werden derzeit zwei Ansätze zum Nachweis von EPO verfolgt: direkte sowie indirekte Nachweisverfahren.

Besondere Aktualität hat zur Zeit ein direktes Nachweisverfahren, das im französischen Antidopinglabor entwickelt wurde, was unter dem folgenden Punkt 1 näher beschrieben wird.

1. Direktes Verfahren: Zwischen humanem EPO und rekombinatem EPO, das mittels gentechnisch veränderte Ovarienzellen chinesischer Hamster hergestellt wird, bestehen geringfügige Unterschiede in den Kohlenhydratketten. Hierbei zeigt sich eine Heterogenität, die sich in einer unterschiedlichen Anzahl an negativ geladenen endkettigen Zuckergruppen (Sialinsäure) äußern können bzw. in der prozentualen Verteilung der beteiligten Zucker untereinander. Die von der Autoren Lasne und de Ceaurriz beschriebene Methodik wendet eine Auftrennung nach Ladungen an, wobei eine elektrophoretische Trennung im Rahmen einer Isoelektrischen Fokussierung erfolgt. Eine anschließende Anfärbung mittels einer gegen EPO entwickelten Antikörperreaktion ergibt ein charakteristisches Pattern im elektrischen Feld. Hierbei zeigen die bisherigen Ergebnisse, dass eine Differenzierung zwischen humanem und rekombinatem EPO grundsätzlich möglich ist. Eine Arbeitsgruppe des IOC hat die bisherigen Daten der französischen Kollegen vor der Tour de France 2000 eingesehen und vorgeschlagen, dass zur endgültigen Absicherung der Methode (Validierung) noch verschiedene physiologische Einflussfaktoren (u.a. Höhengedächtnis) auf dieses Pattern untersucht werden müssten, um falsch positive Fälle auszuschließen. Zumind. für die Tour de France wurde vom Internationalen Radsportbund angekündigt, dass alle Kontrollproben während der Tour tiefgefroren werden. Es wird eine Nachanalyse aller Proben erfolgen, wenn diese direkte Bestimmungsmethode anerkannt ist. Sanktionen werden bei positiven Fällen nachträglich ausgesprochen. Eine Anwendung dieser Methode zusammen mit einem möglichen indirekten Nachweisverfahren erscheint angebracht.

2. Indirekte Verfahren: Bei der indirekten Bestimmung werden derzeit Blutparameter erfasst, die sich nach kurz- und langfristiger EPO-Anwendung verändern. Hierzu zählen die Gesamtzahl an Erythrozyten, der Hämatokritwert, die Gesamtzahl an Hämoglobin, die Hämoglobinkonzentration, die Anzahl an Reticulozyten, Makrozyten, die Konzentration an Eisentransferrin-Rezeptor und die Serumkonzentration von EPO selber. Anhand dieser Blutparameter sollen durch Verlaufskontrollen bei Athleten individuelle Blutprofile erstellt werden, die eine Möglichkeit zur Beurteilung einer Dopingmanipulation mit EPO ermöglichen.

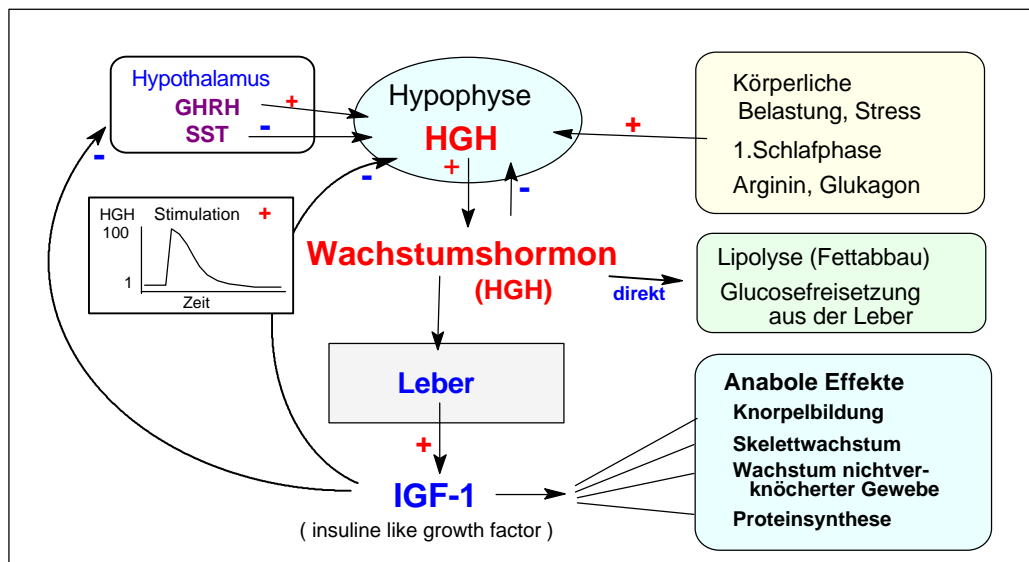
Eine solche Multivariantenmethode wurde von einer australischen Arbeitsgruppe kürzlich publiziert.

### Wachstumshormon (Somatotropin oder HGH, human growth hormone))

HGH besteht aus 191 AS, im Blut liegt es monomer, dimer und polymer vor, nur monomer ist es aktiv. Die Ausschüttung erfolgt stossweise.  $T_{1/2}$  zwischen 15 und 30 min (verschiedene Autoren). HGH wirkt im ganzen Organismus. Die Wirkung ist direkt, bzw. über Somatomedine (IGF-1 und IGF-2; IGF gleich insulin like growth factor), die in der Leber gebildet werden (Abb.13)

Im Fettgewebe stimuliert es den Abbau von Fetten (Lipolyse), während es im Kohlenhydratstoffwechsel zu einer erhöhten Freisetzung von Glucose aus Glycogen führt (Hyperglykämie). Dagegen werden alle anabolen Effekte wie eine erhöhte Proteinsynthese, Skelettwachstum usw. indirekt über Faktoren wie IGF-1 ausgelöst.

Abb.10 Physiologie von Wachstumshormon im menschlichen Organismus



Seit Ende der 80er Jahre ist HGH als gentechnisches Produkt auf den Markt und kann somit eingesetzt werden. Das zuvor aus menschlichen Hypophysen gewonnene Wachstumshormon ist nur in geringen Mengen verfügbar, und es steht im Verdacht, das Jakob-Kreutzfeldt-Syndrom auszulösen. Die wichtigste therapeutische Bedeutung des HGH liegt in der Behandlung von Zwergwuchs von Kindern sowie bei Erwachsenen bei einer HGH-Unterfunktion.

Ein Nachweis von Doping mit Wachstumshormon (synonym auch Somatotropin oder HGH, human growth hormone) kann zur Zeit noch nicht geführt werden. Hier besteht die Schwierigkeit zwischen dem vom Körper selber produzierten Hormon und dem von außen zugeführten zu unterscheiden. Sowohl das vom Menschen produzierte HGH als auch das über gentechnische Verfahren hergestellte sind in ihrer Peptidstruktur, der Aminosäuresequenz, absolut identisch. Zur Zeit sind verschiedene Nachweisverfahren in der Entwicklung, diese beinhalten die Bestimmung von IGF-I, eines Knochenwachstumsfaktors und die Ermittlung

des Quotient von HGH mit dem Molekulargewicht von 22.000 und seines endogenen Vorläufers mit einem Molekulargewicht von 20.000. Dieses Verhältnis erhöht sich deutlich nach HGH-Applikation, da das 20.000 HGH nicht beeinflusst wird.

**Die Wirksamkeit von HGH bei Hochleistungssportlern ist allerdings bisher mit keiner Studie nachgewiesen.** Eine natürliche Stimulation von HGH kann durch ein entsprechendes Ausdauertraining erreicht werden. Hierbei können Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von HGH bis zu einem Faktor von 100 erreicht werden. Darüber hinaus ist in der 1. Schlafphase eine erhöhte HGH-Produktion zu beobachten.

Eine zusätzliche Wirkung von HGH durch exogene Zufuhr ist nur dann zu erwarten, wenn extrem hohe Dosen appliziert werden. Die Wirkungen sind aber nicht anabol spezifisch auf die Proteinsynthese im Muskel ausgerichtet, sondern alle Aufbauprozesse im Körper werden stimuliert. Hierbei sollten dann auch alle Nebenwirkungen des HGH zum Tragen kommen. Die Leistungssteigerung durch HGH bleibt somit fraglich.

Bei Patienten, die an einer Überproduktion von HGH (Akromegalie) leiden, wird beobachtet, dass das gesteigerte Wachstum nicht mit einer körperlichen Leistungssteigerung einhergeht. HGH ist bisher klinisch nicht zugelassen, um katabole Zustände zu therapieren. Es wird aber zur Zeit für diese mögliche Therapie untersucht.

Der Missbrauch dieser Substanz im Freizeitbereich und Bodybuilding ist damit zu begründen, dass eine Verbesserung der Muskelmasse bei gleichzeitig verstärktem Fettabbau erhofft wird.

Untergrund-Informationen für Bodybuilder empfehlen aber auch, dass HGH alleine wenig wirksam ist, sondern dass es nur zusammen mit Anabolika, Schilddrüsenhormone, Insulin usw. zu einem entsprechenden Muskelaufbau kommen kann.. Diese Angabe allein zeigen, dass für einen möglichen HGH-Missbrauch keine rationalen und wissenschaftlichen Erkenntnisse zugrunde liegen.

### **Nebenwirkungen**

Die wichtigsten Nebenwirkungen beim HGH liegen im erhöhten Blutzuckerspiegel, da HGH synergistisch zum Insulin wirkt. Hier kann es zu Schäden ähnlich wie beim Diabetes kommen. Viel gravierender können die Schäden am Herzen sein, ähnlich wie bei Patienten mit erhöhter HGH-Sekretion (Krankheitsbild der Akromegalie). Am Herzen kann eine dauerhaft hohe Dosierung von HGH zur Hypertrophie des Herzmuskels mit ernsthaften krankhaften Veränderungen führen.

### **Kontrolle**

Wie bei EPO besteht beim Wachstumshormon (HGH) die Schwierigkeit zwischen dem HGH, das der Körper selber produziert und dem HGH; das von außen, zwecks Doping, zugeführt wurde, zu unterscheiden. Das humane sowie das gentechnisch hergestellte HGH sind in ihrer Peptidstruktur, der Aminosäuresequenz, 100% identisch. Im Gegensatz zum EPO besitzt HGH keine Kohlenhydratanteile, wo Unterschiede theoretisch möglich wären.

Zur Zeit werden Nachweisverfahren für HGH entwickelt, wobei Änderungen verschiedener HGH-abhängiger Blutparameter individuell erfasst werden. Nach HGH-Anwendung kommt es zu einer Erhöhung des Insulinähnlichen



Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) sowie des Knochenwachstums-faktors (Präcollagen III). Weitere Methoden bestimmen die Konzentration an 22 kD Wachstumshormon (Molekulargewicht 22.000) zu einem 20 kD Wachstumshormonanalogen (Molekulargewicht 20.000) oder einem 17 kD Wachstumshormon (Molekulargewicht 17.000). Da das gentechnische HGH ein Molekulargewicht von 22 kD aufweist, erhöht sich nach HGH-Applikation nur die 22 kD-Anteil, während der 20 kD und 17 kD-Anteil relativ konstant bleiben soll. Eine Differenzierung zwischen Dopinganwendung und Körperproduktion wäre demnach möglich, da bei einer natürlichen Stimulation der HGH-Produktion, wie nach körperlicher Belastung, alle HGH-Varianten erhöht produziert werden, ihre Verhältnisse aber keiner großen Änderung unterliegen. Dieses wäre eine ähnliche Methode wie die T/E-Quotienten Methode.

## II. Verbotene Methoden

### A. Blutdoping

"Unter **Blutdoping** versteht man die Verabreichung von Vollblut oder von Zubereitungen, die rote Blutkörperchen enthalten. Durch diese Maßnahme wird die Erythrozytenzahl im Blut erhöht, so dass eine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität erreicht werden kann.

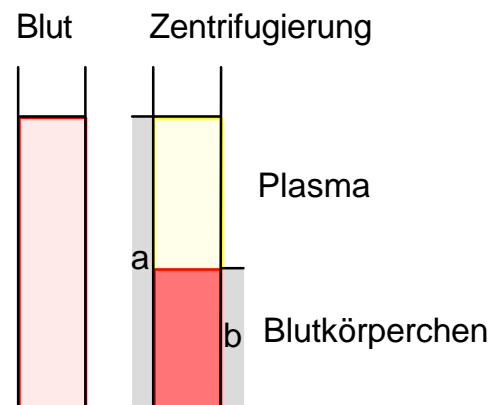
Diese Maßnahmen stehen nicht im Einklang mit der medizinischen Ethik und der Ethik des Sports. Sie beinhalten, insbesondere bei einer Fremdbluttransfusion, gesundheitliche Risiken wie allergische und akute hämolytische Reaktionen mit Nierenschädigungen, wenn falsch gekennzeichnetes Blut verwendet wird. Ferner können Nebenwirkungen auftreten wie Fieber, Gelbsucht, Infektionen (Virushepatitis und AIDS) sowie Überlastungen des Herz-Kreislauf-Systems und metabolischer Schock." (aus Donike und Rauth)

Unter **Bluttransfusion** versteht man die intravenöse Verabreichung von roten Blutzellen oder Blutpräparaten, die rote Blutzellen enthalten. Diese Produkte können aus Blut hergestellt worden sein, das von der gleichen oder von einer anderen Person stammt (**autologe** bzw. **heterologe Bluttransfusion**). Die übliche Indikation für die Übertragung von roten Blutkörperchen sind starker Blutverlust und Blutarmut (Anämie).

Bei der Eigenbluttransfusion lässt sich der Sportler bis zu ca. 1 l Blut abnehmen. Das Blut wird dann konserviert und tiefgekühlt gelagert. In der Zwischenzeit wird aufgrund des Blutverlustes die Produktion der Erythrozytenbildung durch EPO stimuliert. Nach ca. 4-6 Wochen, wenn das Blutvolumen wieder normale Werte erreicht hat, kann das gelagerte Blut infundiert werden, und der Athlet erhöht damit die Gesamtzahl der Erythrozyten in seinem Blut.

Das Blutvolumen des erwachsenen Menschen beträgt ca. 6-8% seines Körpergewichtes. 1 l Blut enthält beim Mann 0.46 l Blutkörperchen und bei der Frau 0.41 l. Dieser Wert, auch ausgedrückt in %, wird **Hämatokrit** genannt.

## Blutzusammensetzung



$$\text{Hämatokrit} = \frac{b}{a}$$

<b>Hämatokrit</b>	<b>beim Mann</b>	<b>47 %</b>	<b>(0.40 - 0.54)</b>
	<b>bei der Frau</b>	<b>42 %</b>	<b>(0.37 - 0.47)</b>

**Blutplasma** erhält man durch Zentrifugieren von ungerinnbar gemachtem Blut. Lässt man Blut gerinnen und zentrifugiert dann, erhält man **Blutserum**. Es unterscheidet sich vom Plasma durch das Fehlen von Gerinnungsfaktoren, hauptsächlich Fibrinogen.

Blutplasma besteht zu 90% aus Wasser und 10% aus gelösten Substanzen. Von den gelösten Substanzen machen die Proteine 70% aus, niedermolekulare Stoffe 20% und Elektrolyte ca. 10%.

Weitere Blutparameter	Frauen	Männer
Hämoglobinkonzentration (g x l <sup>-1</sup> Blut)	140 (120-160)	160 (140-180)
Erythrozytenzahl (10 <sup>12</sup> x l <sup>-1</sup> Blut)	4.5 (4.2-5.4)	5.0 (4.6-6.2)

### Hämoglobin

Das Blut eines erwachsenen Menschen muss täglich ca. 600 l Sauerstoff von der Lunge ins Gewebe befördern. Da Sauerstoff in wässriger Lösung nur begrenzt löslich ist, wird fast der gesamte Sauerstoff vom Hämoglobin, eine Protein (Eiweißmolekül), das aus vier Untereinheiten besteht, in den Erythrozyten gebunden und transportiert.

Erythrozyten haben die Form kleiner bikonkaver Scheiben. Sie besitzen keinen Zellkern, keine Mitochondrien und kein endoplasmatisches Retikulum.

In den Lungen wird das Hämoglobin im arteriellen Blut zu 96% mit Sauerstoff gesättigt. Im venösen Blut, nach Durchfließen des Gewebes, beträgt die Sättigung nur noch 70%. Es wird ungefähr ein Drittel des Sauerstoffs im Gewebe freigesetzt. Größere Unterschiede ergeben sich natürlich beim arbeitenden Muskel, wo bis zu 90% des gebundenen Sauerstoffs abgegeben werden.

## **B. Pharmakologische, chemische und physikalische Manipulationen einer Urinprobe**

"Die Medizinische Kommission des IOC verbietet die Verwendung von Substanzen und Methoden, die die Unversehrtheit und die Rechtsgültigkeit von Urinproben beeinflussen, z.B. Katheterisierung, Urinaustausch, Verdünnen von Urin, Unterdrückung der renalen Elimination durch Pharmaka (z.B. durch Probenecid und verwandte Verbindungen) und die Applikation von Epitestosteron\* .

\* Wenn eine Epitestosteronkonzentration höher als 150 ng/ml Urin gemessen wird, muss das Labor den zuständigen Verband unterrichten. Die Medizinische Kommission des IOC empfiehlt die Durchführung weiterer Untersuchungen eines solchen Athleten.

In den vergangenen Jahren wurde immer wieder über Manipulationen der Urinproben bei Dopingkontrollen berichtet. Urinaustausch in der Blase mittels Katheter vor dem Erscheinen in der Dopingkontrollstation, Urinabgaben aus mitgeführten Flaschen und Plastikbehältern sowie Verdünnen von Urin bei der Abnahme-prozedur in unbewachten Augenblicken waren Maßnahmen, die beim Aufdecken mit einer sofortigen Disqualifikation geahndet wurden. Die Regeln verboten solche Maßnahmen zur Verfälschung von Urinproben nicht mit der notwendigen juristischen Klarheit. Das Auffinden von Probenecid, eine pharmakologische Manipulation, veranlasste 1987 die Medizinische Kommission des IOC, Manipulationen bei der Urinabgabe zu verbieten. Hiermit soll sichergestellt werden, dass ein unverfälschter Urin des kontrollierten Athleten für die Dopinganalytik zur Verfügung steht" (aus Donike und Rauth).

## **C. Künstliche Sauerstoffträger und Plasmaexpander**

Erstmals seit dem 1.1.2000 verbietet die Medizinische Kommission des IOC die Anwendung von Plasmaexpandern und künstlichen Sauerstoffträgern.

### *Plasmaexpander*

Plasmaexpander sind Wirkstoffe, die zu einer Erhöhung des Gesamtblutvolumens führen. Es handelt sich hierbei um Polyzucker, wie z.B. Dextrane, die aus Glucosemolekülen als Grundbausteine aufgebaut sind. Als Plasmaexpander wird auch modifizierte Stärke nach Umsetzung der Glucosegrundmoleküle mit "Ethanol" verwendet. Gehandelt wird dieses Produkt unter dem Namen Hydroxyethylstärke (HES).

Plasmaexpander wurden vom IOC auf die Verbotsliste gesetzt, nachdem bekannt wurde, dass mit der Anwendung Athleten versuchen, den Hämatokritwert zu senken (als Gegenmaßnahme bei EPO-Doping). Eine weitere Anwendung ist die Kompensation von Flüssigkeitsverlusten bei Ausdauerbelastungen.

### *Wirkung*

Plasmaexpander werden intravenös in die Blutbahn injiziert. Sie erhöhen die Anzahl der gesamt gelösten Moleküle im Blut und damit den osmotischen Druck. Als Folge des erhöhten osmotischen Druckes wird mehr Flüssigkeit in das Blut verlagert, so dass das Gesamtblutvolumen größer und der Hämatokritwert gesenkt wird. Da die verwendeten Wirkstoffe aus Makromolekülen bestehen, bleiben sie im Vergleich zum Grundmolekül Glucose zeitlich länger in der Blutbahn, werden nur langsam abgebaut und haben somit eine hohe Bioverfügbarkeit.

### *Künstliche Sauerstoffträger (Blutersatzstoffe)*

Zu den künstlichen Sauerstoffträgern (Blutersatzstoffe) werden Verbindungen gezählt, die vergleichbar zu den Erythrozyten Sauerstoff im Blut transportieren können. Der Ersatz von Blutverlusten bei schweren Unfällen aber auch bei chirurgischen Eingriffen wird zur Zeit durch Bluttransfusionen, in der Regel durch Fremdbluttransfusion vorgenommen. Dieses ist nach wie vor mit Risiken verbunden. Die Anwendung von künstlichen Sauerstoffträgern sollte deshalb folgende Vorteile aufweisen: Sie können in unbegrenzter Menge hergestellt werden, die Gefahr einer Antikörperreaktion bzw. die Möglichkeit einer Infektionsübertragung ist so gut wie ausgeschlossen.

Zur Zeit ist ein einziges Präparat, aber nur für die Tiermedizin, auf dem Markt. Bei diesem Präparat handelt es sich um Oxyglobin®, ein quervernetztes Hämoglobin. Als künstliche Sauerstoffträger werden derzeit zwei Gruppen angesehen: Perfluorkohlenwasserstoffe und quervernetzte Hämoglobine.

### Perfluorkohlenwasserstoffe (PFC)

Unter PFC wird eine Substanzgruppe zusammengefasst, die als Perfluorkohlenwasserstoffe (engl. Perfluorcarbon, Abkürzung PFC) bezeichnet werden. Hierbei handelt es sich um perfluorierte Kohlenwasserstoffe wie Perfluordecalin, Perfluortripropylamin oder Perfluorocetyl bromid.

### Wirkungen PFC

Perfluorkohlenwasserstoffe binden mit hoher Affinität Sauerstoff und können somit die Funktion der roten Blutkörper übernehmen. Sie mischen sich allerdings nicht mit Wasser und werden deshalb als Emulsion mit Phospholipiden eingesetzt. Aufgrund Ihrer hohen Viskosität werden sie als verdünnte Lösung (z.B. 20%) infundiert. Es wird deshalb eine Beatmung der Patienten, die PFC bekommen, mit 80-100%igem Sauerstoff vorgenommen, um eine vergleichbare Sauerstoffsättigung wie bei Erythrozyten zu gewährleisten.

### Nebenwirkungen PFC

PFC's zeigen allerdings hohe Nebenwirkungen, weshalb sie nur bis zu einer Menge von etwa 1g/kg Körpergewicht eingesetzt werden können. Sie sind gut fettlöslich und können somit in Körperzellen, vor allem des Zentralnervensystems eindringen und Organfunktionen negativ beeinflussen. Es wird deshalb versucht, besser verträgliche PFC's zu entwickeln.

### Leistungssteigerung PFC

Ob PFC's als Dopingsubstanz wirksam sind, kann zur Zeit nicht angegeben werden. Es muß allerdings bei einem Missbrauch mit entsprechenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Tatsache, dass Patienten mit hohen Konzentrationen an Sauerstoff beatmet werden müssen, um eine vergleichbare Sauerstofftransportkapazität wie bei Erythrozyten zu erreichen, lässt eine verbesserte Leistungsfähigkeit eher unwahrscheinlich erscheinen.

### Quervernetztes Hämoglobin

Bei quervernetzten Hämoglobinen wird der eigentliche Sauerstoffträger Hämoglobin unabhängig von den Roten Blutzellen (Erythrozyten), in denen er normalerweise im Körper transportiert wird, ins Blut injiziert. Das Hämoglobin liegt dann im Plasma frei vor. Um einen schnellen Abbau des Hämoglobins im Körper zu verhindern, werden die Hämoglobinmoleküle zuvor durch chemische

Substanzen quervernetzt. Dieses quervernetzte Hämoglobin besitzt eine Halbwertszeiten von über 24 h und eine gute Bioverfügbarkeit. Zur Zeit ist Hemopure® in Amerika zur Anwendung für die Humanmedizin in der Entwicklung. Die gleiche Firma hat bereits für die veterinärmedizinische Anwendung ein ähnliches Präparat (Oxyglobin®) entwickelt.

Bei der Anwendung von quervernetztem Hämoglobin muss mit ähnlichen Leistungssteigerungen gerechnet werden, wie mit der Anwendung von EPO. Ein Nachweis ist dagegen viel leichter möglich. Quervernetzte Hämoglobine können von dem in den Erythrozyten befindlichem Hämoglobin sehr gut aufgrund des viel höheren Molekulargewichtes unterschieden werden. Da sie frei im Plasma vorliegen, färben sie das sonst gelbe Blutplasma deutlich rot.

### III. Wirkstoffgruppen, zugelassen nur mit gewissen Einschränkungen

#### A. Alkohol

Der Genuss von Alkohol ist prinzipiell nicht verboten. Unter Alkohol kommt es bei den meisten Sportarten zu keiner Leistungssteigerung. Ausnahmen sind aber jene Sportarten, wo eine sympathische Erregung zu Leistungseinbußen führen kann. So ist z.B. beim Schießen in Sportarten wie Schießsport, Moderner Fünfkampf und Biathlon Alkohol verboten und Alkoholkontrollen können vorgenommen werden.

#### B. Cannabis (Haschisch bzw. Marihuana)

Als Cannabis (*Cannabis sativa*) wird der Hanf bezeichnet. Von dieser Gattung sind am bekanntesten der Faserhanf und der indische Hanf. Der indische Hanf enthält zahlreiche Inhaltsstoffe, wobei von über 30 Cannabinoiden das <sup>9</sup>-Tetrahydrocannabinol die wirksamste Verbindung darstellt.

Cannabis wird in verschiedenen Formen gehandelt:

**Haschisch** ist das Harz der Spitzen der blühenden weiblichen Pflanze und enthält 3-6% <sup>9</sup>-THC.

**Marihuana** ist ein Tabak, der aus den getrockneten Blättern und Blüten gewonnen wird und enthält etwa 1-3% <sup>9</sup>-THC.

**Hasischöl** enthält 30-50% <sup>9</sup>-THC.

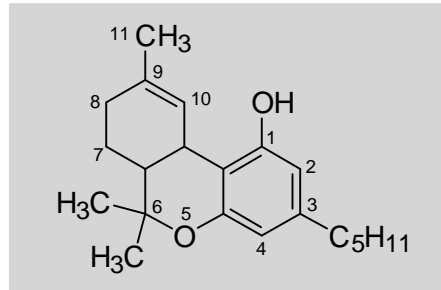
Cannabis soll bereits bei den Chinesen (Kaiser Shen Nung 3.Jahrtausend v.Chr.) bekannt gewesen sein und gegen Krankheiten wie Beriberi und Malaria angewendet worden sein. Bei den alten Skythen in Kleinasien soll Cannabis gegen Krankheiten aber auch bei Zeremonien für Verstorbene verwendet worden sein. In Europa soll es im 1800 Jahrhundert von französischen Soldaten nach einem Ägyptenfeldzug von Napoleon verbreitet und populär geworden sein. Die Droge verbreitete sich schnell über die ganze Welt.

Hanf (Faserhanf) hat geschichtlich gesehen eine wichtige Bedeutung als Rohstofflieferant für Seile, Textilien und sogar Papier. Bereits 8000 v.Chr. webte man in China Textilien aus Hanf. Heutzutage wird Hanf wieder verstärkt in der Textilproduktion verwendet, insbesondere da das Interesse für Kleidung aus Naturfasern zugenommen hat.

## Wirkungen und Nebenwirkungen von $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol

Die Wirkungen von Tetrahydrocannabinol sind sehr vielseitig und bis heute noch nicht vollständig bekannt. Das gleiche gilt dann natürlich auch für die möglichen Nebenwirkungen.

Vermittelt werden die THC-Wirkungen über den Cannabinoid-Rezeptor, der in verschiedenen Bereichen des Gehirns vorkommt (z.B. Basalganglien).



Strukturformel von  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol

THC besitzt überwiegend psychotrope Wirkungen. Es wird zwischen akuten und chronischen Wirkungen unterschieden.

Zu den **akute Wirkungen** wird ein Gefühl der Entspannung, eine leichte Euphorie sowie eine Distanz zu Alltagsproblemen angegeben. Sinnesreize werden intensiver empfunden und Denkprozesse phantasievoller und berauscher erlebt. Die Menge der applizierten Droge spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Bei Dosen bis 5 mg THC sollen vornehmlich sedative (beruhigende) Effekte überwiegen, während bei Dosen von über 15 mg THC Erregung bis hin zu psychotischen Anfällen möglich sind. Cannabis wirkt im weiteren schmerzstillend, gegen Erbrechen und antiepileptisch.

Bei **chronischer Anwendung** kann sich eine Toleranz entwickeln, das heißt, die Dosis muss gesteigert werden, um die gleiche Wirkungsstärke zu erleben.

Cannabis kann zur psychischen Abhängigkeit führen. Für die Ausbildung einer physischen Abhängigkeit gibt es keine gesicherten Daten. Allerdings soll es zu leichten Entzugserscheinungen beim Absetzen der Droge kommen, wie Ruhelosigkeit, Schlafstörungen und Übelkeit. Bei längerem Gebrauch sind mit Veränderungen der Persönlichkeit zu rechnen, die sich in Antriebslosigkeit und fehlendem Interesse an Aufgaben- und Problemlösungen widerspiegeln.

### Cannabis als Dopingsubstanz

Die Anwendung von Cannabis führt eigentlich nicht zu einer Verbesserung sportlicher Höchstleistungen. Allerdings kann aufgrund der sedierenden (beruhigenden) Wirkung von Cannabis ein Athlet in gefährlichen Sportarten (z.B. Downhill Radfahren) riskobereiter in den Wettkampf gehen, was u.U. dann auch mit einem besseren Wettkampfergebnis einhergehen kann.

In Spielsportarten kann ein Sportler unter Cannabiswirkung eine Gefährdung der Mitspieler darstellen, da er aufgrund der sedierenden Wirkung eine Distanz zu der aktuellen Spielsituation erlebt und ein höheres Risiko in Zweikämpfen in Kauf nehmen kann. Vor allem in Motorsportarten, im Skiabfahrtslauf und ähnlich gefährlichen Sportarten stellt ein Cannabis konsumierender Athlet ein erhöhtes Unfallrisiko dar. Darüber hinaus kommt es bei höherer Dosierung von Cannabis zu einer Verschlechterung der Koordination. Aus diesem Gründen wurde in vielen Sportarten Cannabis für den Wettkampf verboten.

Der Konsum von Cannabis in der Trainingsphase kann allerdings dazu führen, dass selbst nach Wochen der Hauptmetabolit von THC noch nachweisbar ist. Aufgrund der Möglichkeit, dass Athleten passiv THC aufnehmen, wenn sie sich in Räumen mit Personen aufhalten, die z.B. Marihuana rauchen, wird ein Grenzwert von 15 ng/ml im Urin beachtet und nur Proben mit höheren Konzentrationen positiv bewertet.

Die lange Nachweisbarkeit von Cannabis bedeutet, dass Athleten grundsätzlich in der Trainingsphase kein Cannabis konsumieren dürfen.

Das IOC hat seit Januar 1999 die Anwendung von Cannabis für die Olympischen Spiele verboten. Die Internationalen Fachverbände sind mittlerweile größtenteils diesem allgemeinen Verbot gefolgt.

### **C. Lokalanästhetika**

Injektionen von Lokalanästhetika sind unter den Voraussetzungen gestattet, dass

- a) Procain, Xylocain, Carbocain, etc., jedoch nicht Kokain verwendet,
- b) nur lokale oder intraartikuläre Injektionen verabreicht werden und
- c) eine strenge ärztliche Indikation vorliegt.

**Diagnose, Dosis und Art der Anwendung müssen der verantwortlichen "Medizinischen Kommission" des Verbandes schriftlich mitgeteilt werden.**

Lokalanästhetika blockieren die Bildung und Fortleitung des Aktionspotentials über Nervenfasern und verringern dadurch die Schmerzempfindung. Diese Blockade ist reversibel.

Bei der Wirkung von Lokalanästhetika auf einen sensiblen Nerven verschwinden die Empfindungen in folgender Reihenfolge:

**Schmerz > Kälte bzw. Wärme, > Berührung und > Druck.**

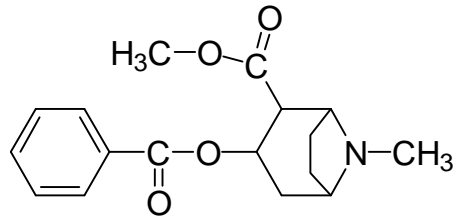
Diese Empfindungen kehren in umgekehrter Richtung wieder zurück.

Cocain wurde 1884 erstmals bei tierexperimentellen Operationen als Lokalanästhetikum eingesetzt.

Cocain ist aber generell als stimulierende Substanz unter der verbotenen Wirkstoffgruppe der Stimulanzien einzuordnen. Dieses gilt für alle übrigen Lokalanästhetika nicht, da sie keine stimulierenden Wirkungen zeigen.

Cocain eignet sich aber als Lokalanästhetikum schlecht, da es sich zum einen in Lösung (als Injektionslösung) sehr leicht zersetzt, zum anderen suchterzeugende Eigenschaften aufweist.

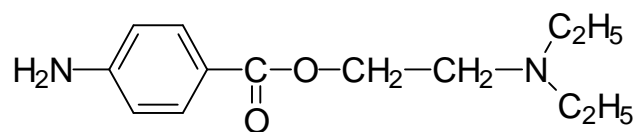
Strukturformel von Cocain



Mit Procain wurde 1905 eine Verbindung synthetisiert, die dem Cocain ähnlich war, aber nicht die unerwünschten Wirkungen des Cocains zeigte.

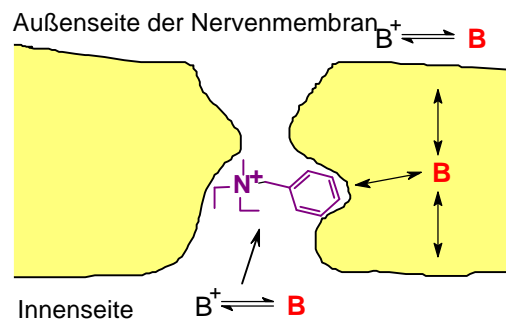
Strukturformel von

Procain



Die lokalanästhetische Wirkung besteht in einer Hemmung der nervalen Erregungswelle, das Aktionspotential bewirkt keine Depolarisation der Membran. Die Ursache ist hierfür eine Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle (siehe Abb.11).

Abb.11 Blockade eines Natriumkanals durch ein Lokalanästhetikum



#### D. Corticosteroide

Seit 1975 hat die Medizinische Kommission des IOC versucht, den Gebrauch von Corticosteroiden während der Olympischen Spiele zu reduzieren, indem nach Applikation ein Attest des Mannschaftsarztes verlangt wurde. Diese Regel haben alle Internationalen Sportverbände übernommen. Hiermit soll der unkontrollierte Einsatz dieser Verbindungen verhindert werden. Der Grund hierfür war, dass Corticosteroide aus nicht medizinischen Gründen oral, intramuskulär und sogar intravenös in einigen Sportarten missbraucht wurden. Weshalb diese Verbindungen eingesetzt wurden, ist schwer verständlich. Gerade die Tatsache, dass sie das Immunsystem bei längerer Anwendung extrem schwächen, lässt ihre Anwendung kontraproduktiv erscheinen. Es wird vermutet, dass euphorisierende Effekte der Corticosteroide wahrscheinlich einer der Hauptgründe für ihren Missbrauch ist.



Die heutige aktuelle Regel lautet:

Die Benutzung von Corticosteroiden ist verboten, außer in Form der äußeren Anwendung (Ohr, Auge und Haut), der Inhalationstherapien (Asthma und allergische Rhinitis) und der lokalen oder intra-artikulären Injektionen.

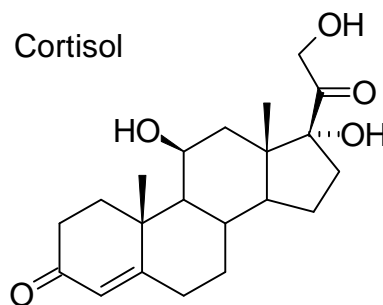
**Jeder Mannschaftsarzt, der die lokale oder intra-artikuläre Injektion von Corticosteroiden vornehmen will oder diese zur Inhalation verschreibt, muss diese Behandlung schriftlich der Medizinischen Kommission des IOC mitteilen.**

Nach ihrer Wirkung lassen sich die Hormone, die in der Nebenniere synthetisiert werden, folgendermaßen einteilen:

1. Corticosteroide
2. Mineralcorticoide und
3. Androgene

Sie sind, wie ihr Name schon sagt an der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beteiligt. Sie beeinflussen aber auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel. Sie werden unter Stress vermehrt synthetisiert und ausgeschieden. Das wichtigste körpereigene Glucocorticoid ist Cortisol.

Strukturformel von



### Wirkungen auf den Stoffwechsel

Glucocorticoide fördern die Synthese von Glucose aus Aminosäuren (Gluconeogenese), die aus dem Abbau von Proteinen frei werden. Der Glucoseumsatz wird gesteigert. Es wird vermehrt Glycogen in der Leber gebildet. Sie wirken aber katabol, da sie den Proteinabbau fördern. Es kommt zu einer negativen Stickstoffbilanz.

Sie beeinflussen den Fettstoffwechsel, indem sie - ähnlich wie die Catecholamine - lipolytisch wirken, das heißt, sie fördern den Abbauch von Fetten zu Glycerin und freien Fettsäuren.

Es kommt bei langzeitiger hoher Dosierung zu einer Umverteilung des Fettes mit Abnahme der Fettschicht an den Extremitäten und Fettzunahme am Stamm, im Nacken und im Gesicht (Mollmondgesicht und Stammfettsucht des Cushing-Syndroms)

### Wirkungen auf das Immunsystem

Erhöhte Cortisolkonzentrationen führen zu einer Unterdrückung immunologischer und entzündlicher Vorgänge.

Die **antiinflammatorische** (entzündungshemmende) Wirkung ist abhängig von der direkten Wirkung des Glucocorticoids im Entzündungsgebiet. Sie hemmen hier

vielfältige Prozesse, die sich bei der Ödembildung und im Entzündungsvorgang abspielen. So stabilisieren sie z.B. die Zellmembranen der Lysosomen und verhindern somit die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Diese Enzyme fördern den Entzündungsprozeß. (Lysosome sind Zellorganellen, die intrazelluläre Materialien, wie defekte zelluläre Organellen, abbauen). Sie hemmen u.a. die Synthese verschiedener Eicosanoide wie Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane, die im verletzten Gewebe freigesetzt werden und den Entzündungsprozess fördern.

## E. Beta-Blocker

Beispiele zu der Substanzklasse der Beta-Blocker

Acebutolol	Nadolol
Alprenolol	Oxprenolol
Atenolol	Propranolol
Labetalol	Sotalol
Metoprolol	
und verwandte Verbindungen.	

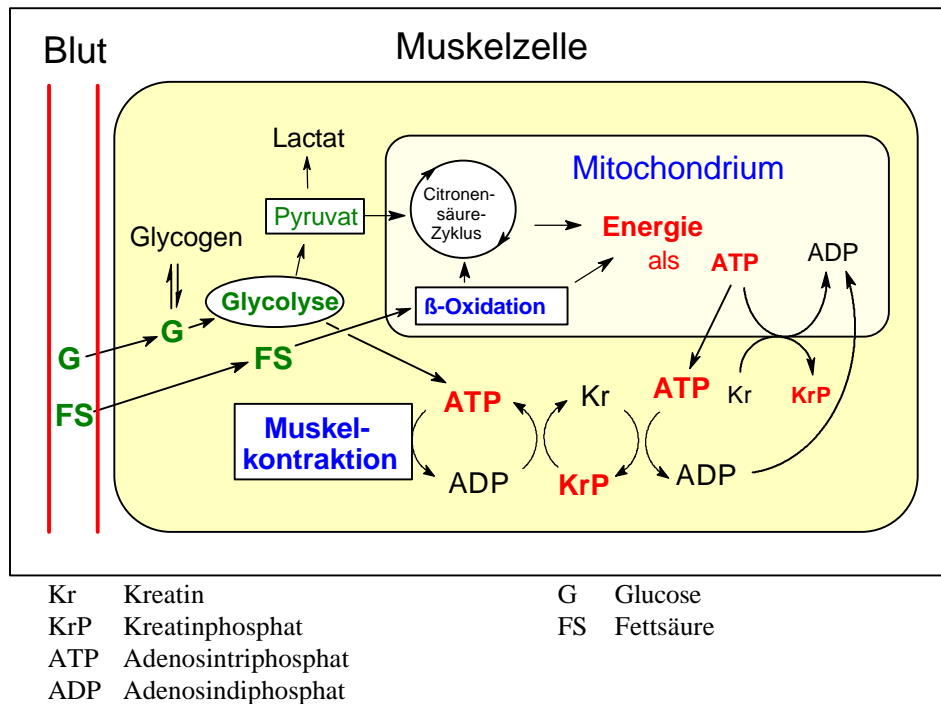
"Die Medizinische Kommission des IOC hat die therapeutischen Indikationen des Gebrauchs der  $\beta$ -Blocker überprüft. Es ist festzustellen, dass für die Kontrolle des Bluthochdrucks, der Störungen des Herzrhythmus, der Verhinderung von Angina Pectoris und von Migräneanfällen eine breite Palette von anderen wirksamen Medikamenten vorhanden ist. Wegen der anhaltenden Verwendung von  $\beta$ -Blocker in einigen Sportarten, bei denen die körperliche Anstrengung von keiner oder geringerer Bedeutung ist, behält sich die Medizinische Kommission des IOC das Recht vor, in diesen Sportarten die Verwendung von  $\beta$ -Blockern zu überprüfen. Diese Überprüfung wird jedoch nicht in den Ausdauersportarten stattfinden, bei denen über längere Zeiten höhere Anforderungen an das Herz-Kreislauf-Systems und die Energieerzeugung gestellt werden. In diesen Fällen schränken bekanntlich  $\beta$ -Blocker die Leistungsfähigkeit ein, so dass sich eine Kontrolle erübrigt.

Dopingkontrollen auf  $\beta$ -Blocker werden auf Verlangen eines internationalen Verbandes (z.B. bei den Schießwettbewerben inklusive Bogenschießen und Moderner Fünfkampf, im Bob- und Schlittensport, beim Turmspringen, beim Skispringen u.a.) und nach Ermessen der Medizinischen Kommission des IOC durchgeführt" (aus Donike und Rauth).

## Kreatin - Doping oder Substitution ?

Eine Substanz, die im Augenblick in die "Grauzone" zwischen Substitution und Doping fällt, ist Kreatin, das in extrem hohen Dosen zur Verbesserung kurzzeitiger Belastungsformen verwendet wird. Die biologische Funktion des Kreatins ist in Abb.12 schematisch dargestellt.

Abb.12 Funktion von Kreatin im Säugetierorganismus



Kreatin besitzt im Rahmen der Energiebereitstellung eine Speicherfunktion für energiereiche Verbindungen, wobei es in Form von Kreatinphosphat die Energie übernimmt. Hierdurch kann die Zelle bei kurzfristig hohen Belastungen über einen längeren Zeitraum anaerobe Leistung erbringen, als wenn nur ATP (Adenosintriphosphat) als Energieträger vorhanden wäre. Kreatin ist aber keine körperfremde Substanz. Sie wird sowohl im Körper synthetisiert als auch mit der Nahrung (Fleisch) aufgenommen. Bei der Anwendung dieser Substanz von Sportlern werden Kreatinmengen bis zu 20g pro Tag eingesetzt, was in etwa der 10-fachen Menge der körpereigenen Synthese und der durchschnittlich mit der Nahrung zugeführten Menge entspricht. Ob bei dieser unnatürlich hohen Zufuhr von Kreatin gesundheitliche Schäden entstehen, kann zur Zeit nicht angegeben werden. Es ist allerdings bekannt, dass es bei hoher muskulärer Belastung und Kreatinanwendung zu Verhärtung der Muskulatur und zu Folgeschäden kommen kann. Der Umgang mit Kreatin wird deshalb auch als kritisch empfohlen. Kreatin wird von den medizinischen Kommissionen der Sportverbände zur Zeit nicht als Doping eingestuft. Ob diese Art der Zusatzernährung aus sportethischen Gründen langfristig akzeptiert wird, kann nicht abgesehen werden. Vorstellbar wäre, dass ein Grenzwert ähnlich wie beim Coffein fixiert wird, um die Anwendung hoher Mengen an Kreatin zu verbieten.

## Ausführlichere Dopinglisten: Stand 1. Januar 2001

### A Stimulanzen

Amfecloral	Furfenorex
Amfepramon	Gepefrin
Amphetaminil	Heptaminol
Amineptin	Hydroxyamphetamin
Aminorex	Hydroxyephedrin
Amiphenazol	Isoetarin
Amphetamin	Levamphetamine
Bamethan	Levofacetoperan
Bemegrid	MDMA (Ecstasy)
Benzphetamin	Mefenorex
Benzylephedrin	Mephentermin
β2-Agonisten***	Mesocarb
Bupropion	Metamfepramon
Cafedrin	Metaraminol
Cathin**	Methamphetamine
Chlorphentermin	Methoxyphenamin
Cinnamedrin	Methylephedrin**
Clobenzorex	Methylphenidat
Cloforex	Nikethamid
Clorprenalin	Norfefefrin
Clortermin	Octopamin
Cocain	Ortetamin
Coffein*	(Oxyfedrin)
Cropropamid	Pemolin
Crotetamid	Pentetrazol
Cyclopentamin	Pentorex
Dexamphetamin	Phenatin
(Dextrofemin)	Phendimetrazin
Dimetamphetamine	Phenmetrazin
Doxapram	Phentermin
Ephedrin**	Phenylephrin
Etafedrin	Phenylpropanolamin**
Etamivan	Pholedrin
Etilamphetamine	(Prenylamin)
Etilefrin	Prolintan
Famprofazon	Propylhexedrin
(Fenalcomin)	Pseudoephedrin**
Fenbutrazat	Pyrovaleron
Fencamfamin	(Racefemin)
Fencamin	Selegilin
Fenetyllin	Strychnin
Fenfluramin	Synephrin
(Fenoterol)	(Tinofedrin)
Fenzolon	Tranlylcypromin
Fenproporex	
und verwandte Verbindungen	

\* Ein positiver Dopingfall mit Coffein liegt vor, wenn die Coffeinkonzentration im Urin 12 Mikrogramm/ml übersteigt

\*\* Für Cathin (Norpseudoephedrin) gilt ein Grenzwert von 5 µg/ml, für Ephedrin, und Methylephedrin von 10 µg/ml und für Phenylpropanolamin und Pseudoephedrin von 25 µg/ml

\*\*\* Formoterol, Salbutamol, Salmeterol und Terbutalin sind als Inhalationspräparate erlaubt (s.a. β2-Agonisten)

## B Narkotika

Alphaprodin	Morazon
Anileridin	Morphin
Buprenorphin	Oxycodon
Dextromoramid	Oxymorphon
Diamorphin (Heroin)	Nalbuphin
Dipipanon	Pentazocin
Ethoheptazin	Pethidin
Hydrocodon	Phenazocin
Hydromorphon	Thebacon
Levorphanol	Trimeperidin
Methadon	
und verwandte Verbindungen	

Anmerkung: Codein, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Dihydrocodein, Diphenoxylate, Ethylmorphin, Pholcodin, Propoxyphen und Tramadol sind nicht verboten.

## C I Anabol androgene Steroidhormone (Anabolika)

Androisoxazol	Metandienon
Androstanolon	Metenolon
Androstendiol**	Methandriol
Androstendion**	Methyltestosteron
Bolandiol	Nandrolon
Bolasteron	19-Norandrostendiol
Bolazin	19-Norandrostendion
Boldenon	Norclostebol
Calusteron	Norethandrolon
Chlordehydromethyltestosteron	Oxabolon
Clostebol	Oxandrolon
Danazol	Oxymesteron
Dehydroepiandrosteon**	Oxymetholon
Dihydrotestosteron**	Penmesterol
Drostanolon	Prasteron
Ethylestrenol	Quinbolon
Fluoxymesteron	Stanozolol
Formebolon	Stenbolon
Furazabol	Testosteron*, **
Mestanolon	Tibolon
Mesterolon	Trenbolon
und verwandte Verbindungen	

\* Als Verstoß gegen die Dopingregeln gilt ein Verhältnis Testosteron zu Epitestosteron von höher als 6 zu 1 im Urin eines Athleten solange kein Beweis vorliegt, dass diesem Verhältnis eine physiologische oder pathologische Ursache zugrunde liegt.

\*\* Körpereigenes (endogenes) Steroidhormon: Für die Beurteilung der Anwendung von körpereigenen Steroidhormonen können auch Ergebnisse der Kohlenstoffisotopen-Bestimmung verwendet werden.

## C II Andere anabole Substanzen, $\beta$ 2-Agonisten

Amiterol	Isoxsuprin
Bambuterol	Levisoprenalin
Bitolterol	Mabuterol
Broxaterol	Mesuprin
Buphenin	Metaterol
Carbuterol	Methoxyphenamin
Cimaterol	Nardeterol
Clenbuterol	Orciprenalin
Clorprenalin	Picumeterol
Colterol	Pirbuterol
Denopamin	Prenalterol
Dioxethedrin	Procaterol
Dioxifedrin	Protokylol
Dobutamin	Quinprenalin
Dopexamin	Rimiterol
Doxaminol	Ritodrin
Etanterol	Salbutamol*
Fenoterol	Salmeterol*
Flerobuterol	Terbutalin*
Formoterol*	Tretoquinol
Hexoprenalin	Tulobuterol
Ibuterol	Xamoterol
Imoxiterol	Zilpaterol
Isoetarin	
und verwandte Verbindungen	

\*  $\beta$ 2-Agonisten zur Inhalation erlaubt. Für Salbutamol gilt darüber hinaus ein Grenzwert von 1000 $\mu$ g/ml.

## D Diuretika

Acetazolamid	Etozolin
Amilorid	Furosemid
Azolimin	Hydrochlorothiazid
Azosemid	Hydroflumethiazid
Bendroflumethiazid	Indapamid
Benzthiazid	Mannitol*
Bumetanid	Mefrusid
Butizid	Mersalyl
Canrenon	Methazolamid
Carzenid	Methyclothiazid
Chlormerodrin	Metolazon
Chlorothiazid	Muzolimin
Chlortalidon	Piretanid
Clofenamid	Polythiazid
Clopamid	Propazolamid
Clorexolon	Quinethazon
Cyclopentthiazid	Spironolacton
Cyclothiazid	Sulocarbilat
Diclofenamid	Triamteren
Etacrynsäure	Trichlormethiazid
Ethoxzolamide	Xipamid
und verwandte Verbindungen	

\* Verboten als intravenöse Injektion

## E Peptidhormone, Analoge und mimetische Verbindungen

s

### Verbotene Peptidhormone

---

Choriongonadotropin (CG) auch  
     Human Choriongonadotropin (hCG) nur für Männer  
 Corticotrophins (ACTH, tetracosactide)  
 Erythropoietin (EPO)  
 Hypophysäre- und synthetische Gonadotropine (LH) nur für Männer  
 Wachstumshormon auch Human Growth Hormon (HGH)  
     oder Somatotropin  
 Insulin-like growth factor (IGF 1)  
 Insulin\*

---

\* erlaubt nur für Diabetespatienten.

Die Medizinische Kommission des IOC verbietet außerdem alle entsprechenden Releasing Faktoren (Hypothalamus-Hormone) der oben genannten Substanzen und Analoge (chemisch und pharmakologisch verwandte Verbindungen). Erstmals seit Januar 1999 verbietet das IOC auch die Anwendung von IGF-1 und Insulin.

Unter mimetische Verbindungen (nachahmend) werden seit dem 1.4.2000 Antiöstrogene wie **Clomiphen**, **Cyclofenil\*** und **Tamoxifen\***, allerdings nur für Männer, verboten.

Seit dem 1.9.2001 sind ebenfalls unter dem Zusatz mimetische Verbindungen **Aromatase-Hemmer**, die die enzymatische Umwandlung von Testosteron zu Estradiol hemmen, verboten.

Zur Zeit werden drei Gruppen von Aromatase-Hemmern unterschieden:

1. Aminoglutethimid
2. Nicht steroidale Aromatase-Hemmer (Anastrozol, Letrozol, Vorozol)
3. Steroidale Aromatase-Hemmer (Exemestan, Formestan)

Zu aktuellen Änderungen der Dopinglisten siehe auch die Webseite des Instituts für Biochemie der DSHS unter [www.dshs-koeln.de/biochemie](http://www.dshs-koeln.de/biochemie) oder [www.dopinginfo.de](http://www.dopinginfo.de) unter Infos - Reglement

**Allgemeine Literatur  
zum Thema Doping und zur Pharmakologie von Arzneistoffen**

Clasing D: Doping -verbotene Arzneistoffe im Sport. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - Jena -New York 1992.

Deutscher Sportärztebund. Liste zulässiger Medikamente. Gemeinsame Anti-Doping-Kommission (ADK) von DSB und NOK, 1995.

Donike M und Rauth S: Dopingkontrollen. Sport und Buch Strauß, Köln,2.Auflage 1996.

Forth, Henschler, Rummel, Stark: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pharmakologie, 7.Auflage. Wissenschaftsverlag Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 1996.

Gamber M, Mühlethaler J und Reidhaar F: Doping - Spitzensport als gesellschaftliches Problem, Verlag Neue Züricher Zeitung, Zürich, 2000.

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (Editors): Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Companies, 9th Edition, 1996.

IOC Medical Code, Comite International Olympique, Lausanne, 1996.  
ISBN 92-9149-003-2.

Löffler G und Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. 5.Auflage, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1996.

Lüllmann H, Mohr K und Albrecht Z: Taschenbuch der Pharmakologie, Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1994.

Mutschler E: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 7.Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996.

Silbernagel S und Despopoulos: Taschenatlas der Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1991.

Snyder SH: Chemie der Psyche - Drogenwirkung im Gehirn. Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg, 1988.

Wadler GI and Hainlaine B: Drugs and the Athlete, F.A. Davis Company, Philadelphia, USA, 1989.