

Diplomarbeit

**Epidemiologie, Nebenwirkungen und Therapie des Abusus von
anabolen androgenen Steroiden
Ein Überblick zur aktuellen Studienlage**

eingereicht von

Marco Alexander Mohl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD

Priv.-Doz. Dr. med univ. Dr. scient. med. Christian Trummer

Graz, am 19.01.2023

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.01.2023

Marco Alexander Mohl eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Stefan Pilz, PhD sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med univ. Dr. scient. med. Christian Trummer für die überaus angenehme und kompetente Betreuung dieser Arbeit danken. Großer Dank gebührt auch meiner Familie, meiner Partnerin sowie meinen Freund*innen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract	X
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	3
2.1 Androgene.....	3
2.1.1 Bildung und Synthese von Androgenen	3
2.1.2 Konzentration und Zirkulation von Androgenen.....	4
2.1.3 Metabolismus von Androgenen.....	5
2.1.4 Wirkung von Androgenen beim Mann	5
2.2 Hypothalamus-Hypophysen-(Gonaden-)System	8
2.3 Physiologie der Spermatogenese	11
2.4 Anabole androgene Steroide	12
2.4.1 Geschichte der anabolen androgenen Steroide	12
2.4.2 Einsatz von AAS in der Medizin	18
2.4.3 Kontraindikationen für AAS	22
2.4.4 Wirkung von AAS in supraphysiologischen Dosierungen	22
2.4.5 AAS als Dopingsubstanzen	25
2.4.6 Nachweis von AAS	30
2.4.7 Anwendungspraktiken männlicher AAS-Nutzer und Informationsquellen von AAS-Konsument*innen.....	33
3 Methoden.....	37
4 Ergebnisse	38
4.1 Epidemiologie.....	38

4.2 Nebenwirkungen.....	41
4.2.1 Die HAARLEM Studie	41
4.2.2 Endokrinologische Nebenwirkungen	46
4.2.3 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	51
4.2.4 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen.....	58
4.2.5 Hepatologische Nebenwirkungen.....	63
4.2.6 Nephrologische Nebenwirkungen	64
4.2.7 Muskuloskelettale Nebenwirkungen	66
4.2.8 Nebenwirkungen der Haut- und Hautanhangsgebilde.....	67
4.2.9 Urologische Nebenwirkungen	69
4.2.10 Nebenwirkungen bei Frauen.....	70
4.3 Therapie	70
4.3.1 Therapie des ASIH	71
4.3.2 Therapie anderer Nebenwirkungen	80
5 Diskussion.....	83
6 Literaturverzeichnis.....	87

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Anabole androgene Steroide
ACSM	American College of Sports Medicine
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AI	Aromataseinhibitoren
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANGPTL3	Angiopoetin-ähnliches Protein 3
AP	Alkalische Phosphatase
ApoA1	Apolipoprotein A1
ApoB	Apolipoprotein B
ASIH	Anabolic steroid-induced hypogonadism
AST	Aspartat-Aminotransferase
BDD-YBOCS	Body Dysmorphic Disorder-Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale
CIR	Carbon isotope ratio
CK	Creatin-Kinase
CKD EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
eGFR	Estimated glomerular filtration rate/ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eGFR_{cr-cys}	Estimated glomerular filtration rate with serum creatinine and cystatin c/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate der Serumkreatinin- und Cystatin-C-Werte
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-aminobutyric acid/Gamma-Aminobuttersäure
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HHG	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden
HIV	Human immunodeficiency virus
HMG	Humanes menopausales Gonadotropin

IE	Internationale Einheit
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MA	Myotrophic-androgenic
NGF	Nerve growth factor/Nervenwachstumsfaktor
PCT	Post-Cycle-Therapie
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PPAAH	Permanenter Post-Androgenabusus Hypogonadismus
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RCT	Randomized controlled trial/Randomisierte kontrollierte Studie
rFSH	Rekombinantes FSH
SARMs	Selektive Androgenrezeptor-Modulatoren
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SRD5A1	Steroid-5 α -Reduktase-1
SRD5A2	Steroid-5 α -Reduktase-2
T/E	Testosteron/Estrogen
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TRT	Testosterone replacement therapy/Testosteron-Substitutionstherapie
TSC	Total sperm count/Gesamtspermienzahl
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WADA	World Anti-Doping-Agency
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: häufig verwendete exogene AAS und Substanzen, welche endogene AAS erhöhen. Gängige Handelsnamen sind in Klammern angeführt. (Angelehnt an Table 1 aus: Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(7):2490–500.)(1)	26
Tabelle 2: häufige, über das Internet erhältliche AAS, zur parenteralen und oralen Einnahme. (Angelehnt an Table 1 aus: El Osta R, Almont T, Diligent C. Anabolic steroids abuse and male infertility. Basic Clin Androl. 2016;26:2:1-8.)(2)	29
Tabelle 3: berichtete Nebenwirkungen der Proband*innen. (Angelehnt an Table 5 aus: Smit DL, de Ronde W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview. Neth J Med. 2018;76(4):167.)(3)	42

Zusammenfassung

Anabole Androgene Steroide (AAS) sind Abkömmlinge des Sexualhormons Testosteron, und stellen eine Wirkstoffklasse der Anabolika dar. Der Missbrauch dieser Substanzen in der männlichen Allgemeinbevölkerung hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, und wird als verstecktes Public Health Problem angesehen. Das Wissen über die Nebenwirkungen von AAS und deren Therapiemöglichkeiten ist begrenzt, da kaum klinische Forschung auf diesem Gebiet existiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed durchgeführt, um die aktuelle Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit des AAS-Konsums innerhalb der Allgemeinbevölkerung, der Nebenwirkungen, welche durch den Konsum von AAS entstehen können, sowie der Therapiemöglichkeiten dieser aufzuzeigen. Die Recherche wurde auf relevante Artikel der letzten 20 Jahre beschränkt, deren Ergebnisse in der Arbeit dargestellt und anschließend diskutiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lebenszeitprävalenz des AAS-Konsums der männlichen Allgemeinbevölkerung weltweit wahrscheinlich bei 1 bis 5 % liegt, und diese deutlich höher im Vergleich zu Frauen ist (>50:1). Hinsichtlich der Nebenwirkungen dieser Substanzen, gibt es starke Evidenz, dass exogene AAS zu einem Anabolic Steroid Induced Hypogonadism führen, welcher bei 40 % der Männer zu einer Hypospermatogenese führt. Weiters zeigt sich, dass der AAS-Abusus mit kardiovaskulären, neuropsychiatrischen und muskuloskelettalen Nebenwirkungen sowie mit Pathologien der Haut- und Hautanhangsgebilde in Verbindung steht. Die Literatur weist Unsicherheiten auf, ob Nebenwirkungen auf die Niere sowie auf die Prostata bestehen bzw. ob gewisse AAS-Präparate eine Hepatotoxizität aufweisen. Es existieren Therapieempfehlungen für das Management von männlichen Patienten, die bereit sind, ihren AAS-Konsum einzustellen. Hierbei werden für eine definierte Patientengruppe Therapieschemata mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren, humanem Choriongonadotropin sowie Aromatasehemmern als Off-Label-Use Therapeutika empfohlen. Zusätzlich werden Therapiemaßnahmen für AAS-induzierte Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen und Polyzythämie sowie für die AAS-Abhängigkeit und das AAS-Entzugssyndrom angeführt. Kaum behandelt wurden die langfristigen Nebenwirkungen des Androgen-Konsums bzw. Bewertungen und Vergleiche der diesbezüglichen Therapien. Weitere Langzeitbeobachtungsstudien zur Ermittlung der mit dem AAS-Abusus verbundenen langfristigen Gesundheitsrisiken, sowie Interventionsstudien zu den Therapiemöglichkeiten sollten in zukünftigen Forschungsarbeiten adressiert werden.

Abstract

Anabolic androgenic steroids (AAS) are derivatives of the sex hormone testosterone and are a class of anabolic steroids. In recent years, the abuse of these substances has increased significantly within the general male population and is considered a hidden public health problem. Knowledge about the side effects of AAS and their treatment options are limited, due to the lack of clinical research in this area. In the context of this work, a systematic literature search in Pubmed was performed to show the current data on the frequency of AAS use within the general population, the side effects that can arise from the use of AAS, as well as the treatment options for these side effects. The search was limited to relevant articles from the last 20 years. The results are presented and discussed in this thesis. The results show that the lifetime prevalence of AAS use within the general male population is probably 1 to 5 %, which is significantly higher compared to females (>50:1). Regarding the side effects of these substances, there is strong evidence that exogenous AAS lead to anabolic steroid-induced hypogonadism, resulting in hypospermatogenesis in 40 % of men. Furthermore, AAS abuse is associated with cardiovascular, neuropsychiatric and musculoskeletal side effects as well as skin and skin appendage pathologies. There are uncertainties in the literature as to whether there are renal and prostatic side effects or whether certain AAS have toxic effects on the liver. There are recommendations for the management of male patients who are willing to stop their AAS consumption. In this context, therapy regimens with selective oestrogen receptor modulators, human chorionic gonadotropin and aromatase inhibitors as off-label use therapeutic agents are recommended for a defined group of male patients. In addition, therapeutic interventions for AAS-induced gynaecomastia, sexual dysfunction and polycythaemia as well as for AAS dependence and AAS withdrawal syndrome are listed. The long-term side effects of androgen use, reviews and comparisons of related therapies have rarely been addressed. Further long-term observational studies to determine the long-term health risks associated with AAS abuse, as well as intervention studies on treatment options, should be topics for future research.

1 Einleitung

Es gibt nur wenige Themen im Fachbereich der Endokrinologie, die mehr wissenschaftliche und öffentliche Kontroversen auslösen als die Verwendung von anabolen androgenen Steroiden (AAS) sowie von Medikamenten, welche die körpereigenen zirkulierenden AAS zur Verbesserung der sportlichen Leistung, des Wohlbefindens, der sexuellen Funktion oder des kosmetischen Aussehens erhöhen.(1)

Trotz der hohen Prävalenz dieses „Performance and Image Enhancing Drug (PIED)“-Konsums in vielen Ländern konzentriert sich die meiste Aufmerksamkeit der Medien diesbezüglich auf Spitzensportler*innen und den illegalen Wettbewerbsvorteil, den sie durch diese Substanzen erzielen.(4)

In Wirklichkeit handelt es sich jedoch bei mindestens vier von fünf AAS-Konsument*innen nicht um Leistungssportler*innen, sondern um Männer, die sich ein ihrer Meinung nach "verbessertes" Aussehen wünschen. Dies liegt häufig einer Störung ihres Körperbildes, wie der sogenannten Muskeldysmorphie, zugrunde.(5, 6)

Trotz der verschärften Gesetzeslage hat der Missbrauch von AAS und ähnlichen Substanzen durch Nichtsportler*innen weiter zugenommen. Die steigende Nachfrage nach diesen Präparaten wird von einem aufkeimenden Untergrundmarkt befriedigt, der außerhalb der Grenzen der Verbraucherschutzgesetze und der normalen behördlichen Aufsicht, die den Verkauf von Arzneimitteln und anderen Verbraucherprodukten regelt, existiert. (7)

Unter Ärzt*innen ist das Fachwissen bezüglich dieser Substanzen sowie das Bewusstsein für die Möglichkeit des AAS-Missbrauchs durch Patient*innen meist sehr gering. In der Tat herrscht unter den Konsument*innen allgemeiner Konsens darüber, dass erfahrene Nutzer*innen besser über den AAS-Konsum informiert sind als viele Ärzt*innen. Das trägt dazu bei, dass AAS-Anwender*innen ihren Konsum vor ihren Ärzt*innen verschweigen und zögern, diese um Rat zu fragen, wenn unerwünschte Symptome auftreten. (3, 5) Diese Konsument*innen bleiben somit weitgehend unsichtbar, weshalb diese Angelegenheit in Fachkreisen als verstecktes Public Health Problem angesehen wird.(4, 7)

Das Wissen über die unerwünschten somatischen und psychologischen Wirkungen von AAS ist begrenzt, da es kaum klinische Forschung auf diesem Gebiet gibt. Prospektive klinische Studien unter AAS-Konsument*innen werden durch ethische Probleme behindert, da es keine registrierte Indikation für die Verwendung supraphysiologischer Androgendosierungen gibt, die Produkte hauptsächlich illegal erworben werden und die

meisten anabolen Steroide weder für den Menschen zugelassen noch umfassend an diesem in wissenschaftlichen Studien untersucht wurden. Infolgedessen beruht das meiste akademische Wissen über die schädlichen Wirkungen von AAS auf wenig fundierten Erkenntnissen, wie Expert*innenmeinungen, Fallberichten oder kleinen Beobachtungsstudien.(3) Das Thema wird durch diese unzureichende Datenlage zu den schädlichen Auswirkungen der Einnahme von AAS und dem Fehlen von Erkenntnissen über eine wirksame Behandlung der diesbezüglich auftretenden Nebenwirkungen weiter angeheizt.(1)

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein fundierter Überblick zu grundlegenden Fakten bezüglich anaboler androgener Steroide vermittelt werden. Den Fokus dieser Arbeit bildet die Forschungsfrage: „Wie häufig ist der Abusus anaboler androgener Steroide in der Allgemeinbevölkerung, welche Nebenwirkungen birgt der Konsum und wie werden sie therapiert?“.

2 Allgemeiner Teil

Im nachfolgenden Teil sollen den Leser*innen grundlegende Fakten über Androgene, der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-(HHG-)Achse, der Spermatogenese, sowie anaboler androgener Steroide vermittelt werden.

2.1 Androgene

Als Androgene werden männliche Sexualhormone bezeichnet. Konträr zur Namensgebung besteht ein Vorkommen bei Männern und Frauen. Strukturell handelt es sich um Steroidhormone mit 19 Kohlenstoffatomen. Sie sind lipidlöslich und binden an lösliche, intrazelluläre Androgenrezeptoren.(8-11)

Die Hauptfunktionen der Androgene sind die intrauterine Entwicklung der Geschlechtsmerkmale, die Differenzierung und Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale, die Gametogenese und die Steuerung der Sexualfunktion beim männlichen Geschlecht.(8)

Der wichtigste Vertreter der Androgene, das Testosteron, sowie sein Metabolit, das 5- α -Dihydrotestosteron (DHT), gehören zu den stark wirkenden Androgenen. Zu den Androgenen mit schwacher bzw. mäßig starker Wirkung zählt das Androstendion sowie das Dehydroepiandrosteron (DHEA).(8)

2.1.1 Bildung und Synthese von Androgenen

Beim erwachsenen Mann werden Androgene zu 95 % in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens produziert, ein geringer Teil wird in der Zona reticularis der Nebennierenrinde erzeugt.(12-14)

Die Androgen- bzw. Testosteronsynthese bei erwachsenen Frauen ist im Ovar, in der Placenta sowie in der Nebennierenrinde lokalisiert und erfolgt in wesentlich geringeren Mengen als beim Mann. Die wichtigsten Androgene, die in den Theka- und Stromazellen des Ovars gebildet werden, sind Dehydroepiandrosteron und Androstendion.(13, 14)

Ihren Ausgang nimmt die Synthese der Sexualhormone vom Lipid Cholesterin, welches über den Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Rezeptor in Zellen, welche Sexualhormone produzieren, aufgenommen wird.(15)

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Synthese ist die Seitenketten-Abspaltung des Cholesterins durch die Cholesterindesmolase. Hierbei wird Pregnenolon gebildet, welches wiederum durch die 3β -Hydroxy-Steroiddehydrogenase zum Gestagen Progesteron umgewandelt wird.(15)

Pregnenolon und Progesteron stellen Vorstufen der beiden Androgene DHEA und Androstendion dar. Die Bildung dieser erfolgt enzymatisch in einem weiteren Schritt durch die 17α -Hydroxylase. Das DHEA ist das mengenmäßig am häufigsten vorkommende Steroidhormon, sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht. Im Blut weist dieses Hormon eine relativ geringe Halbwertszeit von ungefähr 10 bis 15 Minuten auf. Die hormonell inaktive Form Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), welche eine längere Halbwertszeit von 10 bis 12 Stunden besitzt, erfüllt aus diesem Grund eine Reservoirfunktion. Bis zu 99 % des gesamten DHEAs liegen in Form von DHEAS vor.(11, 15)

Im weiteren Verlauf wandelt die 17 -Hydroxy-Steroiddehydrogenase III Androstendion zu Testosteron um.(15)

Im Blut zirkulierendes Testosteron wird in peripheren Geweben wie der Prostata, den Samenbläschen und in vielen Anhangsorganen der Haut durch die 5α -Reduktase in das aktivere 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt. Dihydrotestosteron weist eine knapp dreifache biologische Aktivität im Vergleich zu Testosteron auf.(8, 11, 15) (24.7).

Weiters stellen Testosteron sowie Androstendion auch die wichtigsten Vorstufen der Östrogene dar. Sie werden durch das Enzym Aromatase, welches beim Mann in den Leydig-, Sertoli-, und Keimzellen sowie in diversen anderen extragonadalen Geweben (z.B. der Muskulatur, dem Fettgewebe, dem Hirn und der Leber) vorkommt, in die Östrogene Östron bzw. Östradiol umgesetzt.(15, 16) Diese Umwandlung erfolgt durch Entfernung der axialen Methylgruppe am Kohlenstoffatom-19, auf welche Weise der A-Ring aromatisch wird. Die Entstehung dieses aromatischen A-Ringes wird durch Aromatase katalysiert.(10) Mithilfe der 17 -Hydroxy-Steroiddehydrogenase I kann Östron in Östradiol umgesetzt werden.(15)

2.1.2 Konzentration und Zirkulation von Androgenen

Bei Männern ist Testosteron im Blut zu ungefähr 65 % an das Transportprotein Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Beim weiblichen Geschlecht erfolgt diese Bindung zu 99 %. Ein weiterer Teil des zirkulierenden Testosterons bindet an

Albumin, wodurch nur 1 bis 2 % in ungebundener Form vorhanden und damit biologisch aktiv ist. Die Plasmahalbwertszeit beläuft sich auf 10 bis 20 Minuten.(13)

Der normale Serumspiegel von Testosteron beim erwachsenen Mann liegt zwischen 270 und 1070 ng/dL (entspricht 2,7 und 10,7 µg/l). Die physiologische Produktion von Testosteron liegt zwischen 2,1 und 11 mg pro Tag. Bei Frauen beträgt dieser Wert nur etwa 10 % davon.(8, 13, 17)

Im Körper des Mannes sind die Serumkonzentrationen aufgrund der zirkadianen Rhythmik morgens ca. 20 bis 40 % höher als abends.(13)

2.1.3 Metabolismus von Androgenen

Der Abbau körpereigener Sexualhormone findet weitgehend in der Leber statt. Testosteron wird im Allgemeinen durch Oxidation am Kohlenstoffatom-17 zu Androstendion, Androsteron, Etiocholanolon und Etiocholandirol metabolisiert. Testosteron-Abbauprodukte werden aus diesem Grund auch als 17-Keto-Steroide betitelt.(13, 15)

Ein verhältnismäßig kleiner Teil des Testosterons und Androstendions wird zu Östrogenen aromatisiert.(13) Das wichtigste in der Leber metabolisierte Stoffwechselprodukt der Östrogene ist Östriol. Progesteron wird stufenweise vor allem in Pregnandirol umgesetzt.(15) Die meisten Metaboliten liegen als Glucuronide oder Schwefelsäureester vor, die Ausscheidung dieser erfolgt vorwiegend renal.(13)

Ein geringer Teil gelangt über die Galle in den Darmtrakt, wo dieser teilweise über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert wird.(11)

2.1.4 Wirkung von Androgenen beim Mann

Androgene tragen beim männlichen Geschlecht wesentlich zur Ausbildung und Aufrechterhaltung der reproduktiven und sexuellen Funktionen, der Körperkomposition, der Muskel- und Knochengesundheit, der Funktion des erythropoetischen Systems sowie der kognitiven Funktionen bei.(9)

Testosteron und Dihydrotestosteron entfalten ihre Wirkungen an Androgenrezeptoren, die wie die anderen Sexualhormonrezeptoren zur Klasse der nukleären Rezeptoren gehören.(15) Der Androgenrezeptor ist im zytoplasmatischen Raum und Nukleus der Zielzellen lokalisiert.(9) Die Androgene passieren die Zellmembran und binden an diesen Rezeptor. Im

weiteren Verlauf erfolgt die Zusammenlagerung zweier Hormonrezeptoren zu einem Komplex. Dieser Komplex wird in den Zellkern überführt und bildet dort ein Homodimer, welches mit einem Androgenreaktionselement in den Zielgenen eine Verbindung eingeht und anschließend eine Up-Regulation der Gentranskription und Proteinsynthese initiiert.(14, 17) Dies führt zu einer Kaskade von verschiedenen Wirkungen, welche nahezu im gesamten Körper wahrnehmbar sind.(17) Beim männlichen Geschlecht werden aus Testosteron durch peripheren Metabolismus weitere Hormone gebildet.(13) Zur vereinfachten Darstellung kann man die unterschiedlichen gewebstypischen Wirkungen in drei Hauptklassen unterteilen.(12, 15)

1) DHT-vermittelte Testosteronwirkung

Durch die Reduktion von Testosteron durch das 5- α -Reduktase-Enzym wird das Dihydrotestosteron gebildet.(13) Das Enzym liegt in den zwei Isoformen Steroid-5 α -Reduktase-1 (SRD5A1) und Steroid-5 α -Reduktase-2 (SRD5A2) vor. SRD5A1 (Typ 1) weist ein Aktivitätsoptimum im basischen pH-Bereich auf und wird in den Sebozyten der Haut, in der Leber, im Gehirn und in den Knochen exprimiert. SRD5A2 (Typ 2) weist ein Aktivitätsoptimum im sauren pH-Bereich auf und ist in klassischen androgenabhängigen Geweben wie Nebenhoden, Prostata und Haarfollikel der Haut lokalisiert.(12, 13, 15)

In anderen Geweben wie Knochen oder Muskeln ist dieses Enzym nicht vorhanden. In diesen findet keine Umwandlung von Testosteron zu DHT statt.(12) Im Vergleich zu Testosteron zeigt DHT eine höhere Affinität für den Androgenrezeptor. Die 5 α -Reduktase Expression führt somit durch die Umsetzung von Testosteron in seinen potenteren Metaboliten DHT zu einem verstärkten Effekt.(15)

In Geweben mit einer Expression von 5 α -Reduktase wird die Wirkung des Testosterons im Allgemeinen durch die Umwandlung in DHT vermittelt.(15)

Die Differenzierung sowie Ausreifung des äußeren männlichen Genitals und die Aufrechterhaltung der Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, wie der Samenblase und Prostata, werden durch die DHT-Wirkung mediiert. Weiters bewirkt sie die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie den Typus der männlichen Behaarung, die vermehrte Fettproduktion und -sekretion der Haut, das Einsetzen des Stimmbruchs und sie kann in späterer Folge mitverantwortlich an der Entwicklung der androgenetischen Alopezie sein.(8, 15) Zusätzlich besteht eine Mitbeteiligung am psychosexuellen männlichen Geschlechtsverhalten, wie der Steigerung der Libido sowie der sexuellen Appetenz, und am adäquaten Ablauf des Genitalreflexes.(8)

II) Androgenrezeptor-Aktivierung vermittelte direkte Testosteronwirkung

Die Entstehung des inneren männlichen Genitals sowie die damit verknüpfte Geschlechtsausbildung während der intrauterinen Entwicklung wird direkt durch Testosteron mediiert.(15)

Plazentäres humanes Choriongonadotropin (hCG) steuert die Produktion von Testosteron beim Fötus und bewirkt über einen gewissen Zeitraum postpartale Serum-Testosteronspiegel, welche vergleichbar mit denen von Erwachsenen sind. Dies hat Signifikanz für die adäquate Differenzierung des Wolff-Ganges.(8, 9)

Ein Mangel an Testosteron während des ersten Trimesters kann zu einer unvollständigen sexuellen Differenzierung führen.(15) In der Anschlusszeit bis hin zur Pubertät und der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse sind die Serum-Testosteronspiegel gering, um eine Virilisierung zu verhindern.(9)

In weiterer Folge kommt es während der Pubertät durch den Einfluss von Follikelstimulierenden Hormon (FSH) sowie Luteinisierenden Hormon (LH) zu einer vermehrten Testosteronproduktion. Darüberhinaus unterstützen die Effekte von Testosteron und FSH auf die Sertoli-Zellen intratestikulär den Vorgang der Spermio-genese.(15)

Weiters werden anabole Effekte vermittelt und somit Knochen- und Muskelwachstum gefördert und die Erythropoese gesteigert, was den in der Regel höheren Anteil von Muskulatur, Erythrozyten und Hb-Werten bei Männern erklärt.(8) Außerdem wird ein positiver Effekt auf die Knorpelsynthese und -regeneration beschrieben.(12)

III) Östradiol vermittelte Testosteronwirkungen

Durch die Aromatisierung mittels des Enzyms Aromatase entsteht aus Testosteron Östradiol.(13) Dieses Enzym findet sich beim männlichen Geschlecht vor allem in den Zellen des Unterhautfettgewebes, der Leber, der Muskulatur, in den Haarfollikeln sowie im Hirn. Beim weiblichen Geschlecht kommt es außerdem im Ovar vor.(16)

Östradiol weist synergistische Effekte (z.B. an der Prostata) auf, ist jedoch auch in der Lage, antagonistische Wirkungen im Vergleich zu Testosteron zu bewirken.(13)

Die Östradiol-Wirkung stellt auch bei Männern einen wichtigen Aspekt für die Knochenmineralisierung dar, ist verantwortlich für den Verschluss der Epiphysenfugen und trägt zum negativen Feedback-Mechanismus auf Ebene der Hypophyse bei. Möglicherweise ist Östradiol auch für die adäquate Aufrechterhaltung der männlichen Libido mitverantwortlich.(9, 13, 15)

Die volle Wirkung des Testosterons entsteht folglich immer aus dem Zusammenspiel zwischen der Testosteronwirkung selbst sowie seinen aktiven Stoffwechselprodukten DHT und Östradiol.(13)

Sehr deutlich erkennbar wird die physiologische Relevanz der Androgene beim männlichen Geschlecht durch deren Ausfallserscheinungen, etwa nach einer Kastrationsbehandlung oder der Anwendung von antiandrogener Medikation. Erfolgt ein derartiger Ausfall bei erwachsenen Männern, kommt es zur Atrophie der Muskelmasse sowie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, zu einem weiblichen Fettverteilungsmuster und zu einer verminderten Libido.(13) Ein Ausfall vor der Pubertät führt zum eunuchoiden Habitus bzw. Hochwuchs mit verzögerter Verknöcherung der Epiphysenfugen, zum Ausbleiben des Stimmbruchs, zu einem fehlenden männlichen Behaarungstyps, zu verminderter Knochendichte und Muskulatur sowie zu fehlender Ausreifung des äußeren Genitales und ausbleibender Libido-Entwicklung.(13, 15)

2.2 Hypothalamus-Hypophysen-(Gonaden-)System

Das Hypothalamus-Hypophysen-System stellt ein Bindeglied zwischen ZNS und dem endokrinen System dar. Aus diesem Grund trägt es auch die Bezeichnung „neuroendokrines System“.(18)

Der Hypothalamus übernimmt eine zentrale Regulator-Funktion bei vielen physiologischen Prozessen wie dem Wachstumsprozess, dem Stoffwechsel, der Reproduktion, der Osmoregulation, der zirkadianen Rhythmik sowie Stressprozessen.(18)

Diese basalen Funktionen weisen eine entscheidende Beteiligung an der Homöostase auf, indem sie die physiologischen Vorgänge des menschlichen Körpers mit den Umweltbedingungen in Einklang bringen. Für die Ausführung dieser zentralen Funktion übernimmt der Hypothalamus die Aufgabe eines integrativen Zentrums, welches eine Vielzahl an Steuerungssignalen aus nahezu allen Sektoren des autonomen und sensorischen Systems erhält. Die derzeitig nur in geringem Ausmaß verstandene Verarbeitungsfähigkeit des hypothalamischen Systems führt in weiterer Folge zu den hypothalamischen Steuerungssignalen in Form einer Freisetzung von Neurotransmittern und Hormonen, welche überwiegend auf Areale des ZNS und die Hypophyse wirken.(18)

Einen wichtigen Teil davon bildet das HHG-System. Dies ist ein zentraler Regulator, der die Differenzierung und Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale, die Sexualfunktion

sowie die Gametogenese steuert.(8, 18) Das HHG-System unterliegt einer komplexen Regulation durch positive und negative Feedback-Mechanismen. Dieses wird vor allem durch die Wirkung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), den Gonadotropinen Follikelstimulierendes Hormon und Luteinisierendes Hormon sowie zirkulierenden Sexualhormonen beeinflusst.(8, 11, 18)

GnRH ist ein Dekapeptid und gehört der Klasse der Peptidhormone an.(8) Es induziert die Synthese der Gonadotropine FSH und LH im Vorderlappen der Hypophyse. Die Bildung von GnRH findet im Nucleus arcuatus des Hypothalamus statt. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt durch die Einflussnahme diverser Neurotransmitter eine pulsatile (stoßweise) Freisetzung des Hormons aus den Axonen der Neurone des Hypothalamus.(8) Von dort aus gelangt es über das hypothalamo-hypophysäre Portalsystem in den Hypophysenvorderlappen. Hierorts bindet und aktiviert Gonadotropin-Releasing-Hormon spezielle GnRH-Rezeptoren auf den gonadotropen Zellen. Dabei handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, welche im Wesentlichen über eine Phospholipase C-Aktivierung und einer Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration die Neusynthese und Ausschüttung von LH sowie FSH stimulieren.(8, 19) Die beschriebene stoßweise Form der GnRH-Freisetzung beginnt erst mit dem Eintritt in die Pubertät.(8)

Die Abstände der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Sekretion ist bei der Frau vom Zyklus abhängig. Im Rahmen der Follikelphase wird GnRH in Abständen von rund 60 bis 90 Minuten ausgeschüttet, in der zweiten Zyklushälfte und auch beim Mann findet eine Ausschüttung in Intervallen von ungefähr zwei bis vier Stunden statt.(8)

Es besteht eine frequenzabhängige Freisetzung von LH und FSH. Bei steigender Frequenz wird der Anteil an LH bei der Sekretion erhöht.(8)

Die Gonadotropin-Freisetzung erfolgt entsprechend der GnRH-Ausschüttung ebenfalls pulsatil. Diese stoßweise Form der Sekretion stellt für die Wirkung des GnRHs eine wesentliche Voraussetzung dar. Eine kontinuierliche oder zu kurze Freisetzung führt zum Zusammenbruch des HHG- Regelkreises und somit zum Funktionsausfall der Gonaden.(8)

Die GnRH-Ausschüttung wird in erster Linie über die Spiegel der Gonadotropine und Sexualhormone im Blut reguliert. Niedrige Androgen-, Östrogen-, und Gestagenspiegel wirken stimulierend auf die Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon, wohingegen hohe Spiegel dieser v. a. hemmend auf die Ausschüttung von GnRH wirken. Zusätzlich wird die GnRH-Freisetzung von diversen Neurotransmittern wie Adrenalin, Dopamin und Serotonin sowie von Endorphinen moduliert, welche durch zentralnervöse Faktoren sezerniert werden. Leistungssport, psychisch bedingter Stress, sowie Mangelernährung mit

starker Gewichtsabnahme, wie zum Beispiel Anorexia nervosa, führen zu einer verminderten Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon und können schließlich eine Amenorrhoe verursachen.(8)

Die Halbwertszeit von GnRH beträgt 4 bis 6 Minuten und der Abbau erfolgt durch spezifische Peptidasen.(8)

Die Gonadotropine FSH und LH gehören ebenso wie das in der menschlichen Plazenta gebildete hCG zu den Glykoproteinen. Strukturell bestehen sie aus einer α - sowie einer β -Untereinheit. Die α -Untereinheit von FSH, LH und hCG ist identisch, wohingegen die β -Untereinheit spezifisch für die jeweiligen Hormone ist. Die Plasmahalbwertszeiten von LH, FSH und hCG betragen 12, 24 und 30 Stunden.(18)

Die Wirkungen von hCG und LH werden durch den LH-Rezeptor vermittelt, FSH besitzt einen eigenen Rezeptor. LH- und FSH-Rezeptoren gehören der Klasse der G-Proteingekoppelten Rezeptoren an. Durch ihre Aktivierung wird über das G-Protein Gs Adenylatzyklase stimuliert. Die Rezeptoren zeichnen sich durch eine außergewöhnlich große N-terminale extrazelluläre Domäne aus. Diese ist für die Bindung von FSH bzw. LH notwendig.(18, 19)

Die physiologischen Effekte dieser Hormone sind geschlechtsspezifisch.(18)

Die Wirkungen beim Mann beinhalten eine Stimulierung der Leydig-Zwischenzellen durch LH, woraufhin die Rate der Umwandlung von Cholesterol zu Androgenen gesteigert wird.(8) FSH stimuliert die Sertoli-Zellen in den Hodenkanälchen und initiiert dadurch die Spermio-genese.(11) Überdies ist FSH in der Lage, die LH-Aktivität zu erhöhen und somit die Testosteronsynthese zu steigern.(8) Testosteron wiederum unterstützt über intrazelluläre Testosteron-Rezeptoren in den Sertoli-Zellen die Aufrechterhaltung der Spermio-genese.(11) Die LH-Freisetzung wird durch einen negativen Rückkoppelungsmechanismus, welcher durch Testosteron und seinem Metaboliten Dihydrotestosteron ausgelöst wird, reguliert. Hohe Testosteron- und DHT-Spiegel hemmen somit die GnRH-Pulsfrequenz und Amplitude. Dies wirkt in weiterer Folge inhibitorisch auf die LH- sowie in höherer Konzentration auf die FSH-Ausschüttung.(8, 19) Der zweite Regelmechanismus nimmt seinen Ausgang von den Sertoli Zellen. Diese setzen das Polypeptid Inhibin frei, welches wiederum durch eine negative Rückkoppelung die FSH-Sezernierung aus dem Hypophysenvorderlappen hemmt.(8, 11)

Die Wirkungen bei der Frau sind mannigfaltiger und hängen von diversen Faktoren, wie dem Lebensalter sowie dem Stadium des Ovulationszyklus ab. FSH stimuliert das Wachstum und die Reifung ovarieller Follikel und steigert die Östradiolproduktion. LH löst

die Ovulation aus und steigert in der zweiten Zyklusphase die Progesteron-Synthese im Gelbkörper.(18) Die unter Gonadotropin-Einfluss aus den weiblichen Gonaden sezernierten Sexualhormone vermindern ebenfalls aufgrund des negativen Feedback-Mechanismus die GnRH- sowie FSH/LH-Freisetzung. Eine Ausnahme stellt die positive Rückkopplung in der präovulatorischen Zyklusphase dar. Hier führen die sehr hohen Östrogenkonzentrationen zur Stimulation der GnRH- sowie Gonadotropinfreisetzung.(15)

2.3 Physiologie der Spermatogenese

Die Spermatogenese dient der Entwicklung von Spermatozoen aus einer Stammzelle.(20)

Im Hoden sind die etwa 500 bis 1000 Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) in die durch Trennwände unterteilten Hodenläppchen untergebracht.(14) Im Keimepithel dieser Kanälchen, welches sich aus den eigentlichen Keimzellen (Cellulae spermatogoniae) und den Sertoli-Zellen zusammensetzt, werden die männlichen Keimzellen (Spermien) gebildet. Die Sertoli-Zellen sind verantwortlich für die Ernährung der Keimzellen und das adäquate endokrine Milieu für den Reifungsprozess. Sie werden durch FSH stimuliert und regulieren dessen Sekretion über einen negativen Feedback-Mechanismus durch die Inhibin-Bildung. Weiters bilden sie ein Androgenbindungsprotein, durch das Testosteron gebunden werden kann und somit hohe intratestikuläre Testosteronspiegel erzeugt. Diese sind für den Prozess von großer Wichtigkeit.(20)

Aus den an der Basalmembran der Tubuli seminiferi gelegenen diploiden Spermatozyten entwickeln sich innerhalb von 65 bis 70 Tagen die Keimzellen. Durch eine Teilung dieser bleibt jeweils eine der Hälften als Samenstammzelle zurück. Die andere vollzieht multiple mitotische Teilungen und entwickelt sich zu den primären Spermatozyten. Durch Meiose entwickeln sich anschließend die sekundären Spermatozyten und weiters die Spermatozoen. Diese primären Spermatozoen differenzieren sich in weiterer Folge zu reifen, noch nicht befruchtungsfähigen sekundären Spermatozoen, welche in die Nebenhoden (Epididymis)-Gänge abgegeben werden.(20)

Die tägliche Spermienbildungskapazität hängt von diversen Faktoren wie der Masse der Hoden und der Anzahl der Sertoli-Zellen ab und beläuft sich auf rund 45 und 200 Millionen Spermien täglich.(20) Unter dem Einfluss von Testosteron werden im Epididymis Substanzen gebildet, welche die weitere Reifung von sekundären Spermatozoen zu

Spermatozoen fördern. Die Dauer ihrer Passage durch den Epididymis dauert ungefähr 12 Tage.(20)

Im Anschluss daran werden diese bis zum Ejakulationsvorgang im Nebenhodengang (Ductus deferens) gespeichert. Pro Ejakulation werden rund 200 bis 300 Millionen Spermien aus dem Nebenhoden freigesetzt. Die Spermienmenge reduziert sich bei häufiger Ejakulation, da die Nachbildekapazität begrenzt ist.(20)

2.4 Anabole androgene Steroide

Anabole Androgene Steroide sind Abkömmlinge des männlichen Sexualhormons Testosteron, und stellen eine Wirkstoffklasse der Anabolika dar.(21)

2.4.1 Geschichte der anabolen androgenen Steroide

Schon im Zeitalter der Antike wurden die charakteristischen Eigenschaften der androgenen Steroidhormone erstmals beobachtet. Aufzeichnungen aus dieser Zeit beschreiben, dass die Kastration junger Männer zu tiefgreifenden Veränderungen des Körperbaus, der Libido sowie des Aggressionsverhaltens führen kann – woraufhin geschlussfolgert wurde, dass ein in den Hoden vorhandener chemischer Faktor für diese Merkmale verantwortlich sei.(22)

Darüber hinaus existieren schriftliche Überlieferungen für eine Vielzahl von Tränken, Pflanzen und Tierextrakten, welche olympische Athleten*innen im alten Griechenland zur Leistungssteigerung verwendeten haben sollen.(4)

Der Beginn der Verwendung von AAS in der Neuzeit reicht in die 1870er Jahre auf die Aufzeichnungen des in Paris tätigen renommierten Arztes und Wissenschaftlers Charles Edouard Brown-Sequard zurück.(1, 23) Dieser führte Experimente durch, bei welchen er alternden Hunden Hodenextrakte von jungen Meerschweinchen injizierte, in der Hoffnung, einen Verjüngungseffekt bei diesen zu beobachten. Die Tierexperimente schlugen weitgehend fehl, woraufhin Brown-Séquard beschloss, diese Versuche an sich selbst weiter durchzuführen. So stellte der damals 72-jährige Arzt einen weiteren Extrakt aus Hunden- und Meerschweinchen-Hoden her und verabreichte sich selbst multiple Dosen dieses Präparats subkutan über einen Zeitraum von mehreren Wochen. In einer Abhandlung zu diesem Experiment beschreibt er eine innerhalb von wenigen Tagen auftretende Zunahme von Kraft, Ausdauer sowie geistiger Fokussierung, welche er seit Jahren nicht mehr gehabt

hätte.(4, 22) Sein Bericht initiierte in den folgenden Jahrzehnten eine weit verbreitete Verwendung von diesem sogenannten Brown-Sequard-Elixier in ganz Europa und Nordamerika.(1, 22)

In einer Untersuchung Anfang der 2000er Jahre, wurden die von Brown-Séquard veröffentlichten Methoden sorgfältig dupliziert. Hierbei stellte sich jedoch heraus, dass der resultierende Extrakt eine lediglich homöopathische Testosteronkonzentration aufwies, welche um vier Größenordnungen zu gering war, um eine biologische Wirkung zu entfalten.(1, 22, 24) So ist das bahnbrechende Experiment von Brown-Séquard, obwohl es auf einer soliden wissenschaftlichen Grundlage beruhte, zu einem der berühmtesten Beispiele für den Placebo-Effekt in der Geschichte geworden.(22)

Die 1930er und 40er Jahre

Im Jahr 1935, mehr als 60 Jahre nach Brown-Sequards populären Nachweis des Placebo-Effekts, wurde das anabole androgene Steroid Testosteron schließlich von deutschen und niederländischen Chemiker*innen erstmals als kristallisierte Reinsubstanz isoliert und beschrieben.(1, 17, 22, 23)

Bald darauf veröffentlichten Butenandt und Hanisch in Deutschland sowie Ružička und Wettstein in der Schweiz Methoden zur Synthese von Testosteron - eine Entdeckung, für die Butenandt und Ružička 1939 den Nobelpreis für Chemie erhielten.(22)

Kurz nach der erfolgreichen Synthese des Hormons stellte der Wissenschaftler Ove Boje fest, dass Sexualhormone die körperliche Leistungsfähigkeit steigern könnten.(4, 25)

Während des Zweiten Weltkriegs wurde diese These von den Nationalsozialist*innen genutzt und deutschen Kampfsoldaten Androgene verabreicht, um ihre Aggressivität und Leistungsfähigkeit zu fördern.(6) Angeblich wurde Testosteron neben anderen Substanzen auch zur Vorbereitung der deutschen Sportler*innen auf die Olympischen Spiele 1936 in Berlin genutzt.(4, 26)

Im nächsten Jahrzehnt folgten rasch zahlreiche synthetische Variationen des Testosteronmoleküls und bis 1956 wurden mehr als 200 AAS beschrieben.(22, 27)

Anfänglich wurden diese neu entdeckten Hormone häufig von Psychiater*innen verschrieben, um die sogenannte männliche "involutionäre Melancholie" oder "männliches Klimakterium" zu behandeln.(22, 28) In einem Bericht aus dem Jahr 1948 beschreiben Altschule und Kollegen die Ergebnisse einer Behandlung mit Testosteron, in der Regel in einer Dosierung von 50 mg intramuskulär pro Tag, bei Männern und Frauen, die an verschiedenen Arten von depressiven Störungen litten.(28)

Bereits in den 1940er Jahren wurden AAS für eine Vielzahl von medizinischen Zwecken eingesetzt, beispielsweise zur Behandlung von Hypogonadismus, bestimmten Arten von Anämien und diversen anderen Erkrankungen.(29-31) Einige dieser medizinischen Indikationen für die Verwendung von AAS bestehen bis heute.(22)

Die 1950er bis 1970er Jahre

Obwohl die anabolen Wirkungen von AAS bereits in den 1930er Jahren von Kochakian nachgewiesen worden waren, entwickelte sich die Verwendung dieser Medikamente zum Muskelaufbau bzw. zu sportlichen Zwecken erst allmählich im Laufe des nächsten Jahrzehnts.(22, 32, 33)

Die Aufmerksamkeit hinsichtlich dieser Substanzen wurde im Jahr 1945 durch das Buch "The Male Hormone" des bekannten Schriftstellers Paul de Kruif deutlich gesteigert.(22)

In den 1950er Jahren stellten Chemiker*innen zahlreiche Testosteronderivate her. Gewichtheber*innen und Bodybuilder*innen, vor allem diese, die an der Westküste der Vereinigten Staaten lebten, schienen eine der ersten Gruppen gewesen zu sein, welche AAS bei Wettkämpfen einsetzten. Jedoch übernahmen auch Athlet*innen anderer Sportarten diese Praxis rasch.(1, 7)

Zu den ersten dokumentierten Anwendern von AAS im Leistungssport gehören die deutsche Rudermannschaft im Jahr 1952 sowie die russische Gewichthebermannschaft von 1954.(17) John Ziegler, ein amerikanischer Arzt aus Pennsylvania und Mitglied des US-Gewichtheberteams, gilt als Pionier der Verwendung von AAS bei Bodybuilder*innen in den Vereinigten Staaten. Bei den Weltmeisterschaften im Gewichtheben 1954 in Wien hatte dieser die Wirkungen von Androgenen bei der sowjetischen Gewichthebermannschaft beobachtet. Nach seiner Rückkehr von den Meisterschaften begann Ziegler, im York Babel Club in Pennsylvania mit Testosteron bei Gewichtheber*innen zu experimentieren. Er stellte jedoch fest, dass der Zuwachs an Muskelkraft bescheiden war und die Proband*innen zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen hatten. Er arbeitete mit Ciba Pharmaceuticals zusammen, um das anabole Steroid Methandrostenolon zu synthetisieren, welches das Unternehmen in den späten 1950er Jahren als Dianabol auf den Markt brachte. In der nachfolgenden Zeit war dessen Verwendung unter Bodybuilder*innen weit verbreitet.(6)

Im Laufe des nächsten Jahrzehnts verbreitete sich der Einsatz von AAS in anderen Sportarten rasch, insbesondere in solchen, die Muskelkraft erforderten, wie Kugelstoßen und andere Felddisziplinen.(22)

Die weit verbreitete Anwendung unter olympischen Athlet*innen veranlasste das Internationale Olympische Komitee (IOC), in den 1960er Jahren Screening-Programme für AAS und ihre Derivate einzuführen.(17, 34) Die Substanzklasse der anabolen und androgenen Steroidhormone wurde zur führenden Gruppe in der Statistik der Dopingfälle.(23, 35)

Die Verwendung von AAS wurde bei den Olympischen Spielen ab 1967 endgültig verboten. In den folgenden Jahren gelang es jedoch vielen Athlet*innen, sich der positiven Testung zu entziehen, indem sie die Einnahme von AAS rechtzeitig vor dem Testtermin einstellten oder eine Vielzahl anderer Methoden anwandten, um dem Nachweis zu entgehen.(22)

Eine der dunkelsten Geschichten aus dieser Zeit behandelt das systematische AAS-Dopingprogramm, welches die Deutsche Demokratische Republik (DDR) für ihre olympischen Athlet*innen initiierte. Regierungsdokumente, welche nach dem Zusammenbruch der DDR im Jahr 1990 an die Öffentlichkeit gelangten, zeigten, dass ab 1966 ein umfangreiches staatliches Programm, an welchem Hunderte von Ärzt*innen und anderen Wissenschaftler*innen beteiligt waren, an der Entwicklung von AAS und der Verabreichung dieser Medikamente an Tausende von Athlet*innen jährlich gearbeitet hatte.(4, 22, 36, 37) Bei vielen dieser Athlet*innen handelte es sich um Mädchen und Frauen, die durch die androgene Wirkung dieser Präparate erhebliche und oft irreversible Vermännlichungseffekte erlitten. Dieses Programm ermöglichte es, einem Land mit einer Bevölkerung von nur 18 Millionen, 150 olympische Goldmedaillen zwischen 1960 und 1990 zu gewinnen.(22)

Die wissenschaftliche Gemeinschaft blieb jedoch skeptisch gegenüber den leistungssteigernden Wirkungen von AAS.(1) In der Tat konnten die Forscher*innen in vielen AAS-Studien, die in den 1970er und 1980er Jahren durchgeführt wurden, keinen Unterschied zwischen AAS und Placebo bei verschiedenen Messungen der Kraft oder der sportlichen Leistungsfähigkeit feststellen.(22, 38, 39)

Später wurde deutlich, dass in vielen dieser Studien AAS-Dosierungen eingesetzt wurden, die weit unter jenen lagen, die tatsächlich von Athlet*innen verwendet wurden. Zudem wurden keine adäquat hypertrophieorientierten Trainingspläne verwendet, wodurch die anabolen Wirkungen der Medikamente nicht angemessen ausgenutzt wurden.(22)

Noch 1977 stellte das American College of Sports Medicine (ACSM) in einem Positionspapier fest, dass es "keine schlüssigen Beweise" dafür gebe, dass selbst extrem hohe Dosen von AAS die sportliche Leistung steigern könnten.(40)

Ein einflussreicher Bericht von Haupt und Rovere aus dem Jahr 1984 bewertete jedoch sorgfältig die Methodik der verschiedenen verfügbaren Studien und kam zu dem Schluss, dass AAS in angemessenen Dosen und mit geeigneten Trainingsplänen tatsächlich wirksam seien.(22, 41)

Im Jahr 1987 zog das ACSM seine frühere Position zurück und räumte ein, dass AAS doch wirksam sind, jedoch mit dem skeptischen Zusatz, dass dieser positive Effekt von AAS auf die Kraft in der Regel gering sei und offensichtlich nicht bei allen Personen auftrete.(1, 22, 42)

Erst 1996 wiesen Bhasin und Kollegen nach, dass supraphysiologische Dosen von Testosteron für den Muskelaufbau eindeutig wirksam sind.(43) Die Muskelkraft wird signifikant gesteigert, die Wirkungen von Testosteron und Krafttraining sind additiv und es gibt eine dosisabhängige Wirkung von AAS auf Muskelmasse und Kraft.(43) Die bahnbrechende Arbeit von Bhasin et al. erschien als Leitartikel im New England Journal of Medicine und wurde inzwischen mehr als siebenhundertmal zitiert. Bemerkenswerterweise enthüllte diese Arbeit, was unter Spitzensportler*innen bereits seit fast 50 Jahren bekannt war, und dennoch war sie für die medizinische Fachwelt von hohem Wert. Die außergewöhnliche Zeitspanne zwischen der anfänglichen Erkenntnis der Auswirkungen von AAS innerhalb der Sportler*innengemeinschaft und der viel späteren Anerkennung der Auswirkungen von AAS durch die medizinische Gemeinschaft stellt eine der größten Versäumnisse der modernen Medizin dar.(22, 44)

Die 1980er und 1990er Jahre

In den 1980er Jahren begann schließlich das Wissen über den Einsatz von AAS zur Steigerung der Leistung und Muskelmasse auf die Allgemeinbevölkerung überzugehen.(7, 22, 45) Zu dieser Zeit erschienen die ersten Anleitungen über die Verwendung, Beschaffung und Selbstverabreichung von AAS. Das erste dieser Bücher, das "Underground Steroid Handbook" von Dan Duchaine, erschien 1981 und verkaufte sich schnell zu Hunderttausenden von Exemplaren.(46) Es enthält Beschreibungen der damals gängigen AAS, eine Erörterung der dem Autor bekannten Nebenwirkungen, Instruktionen zur zeitgleichen Anwendung verschiedener AAS, Schritt-für-Schritt-Anleitungen zur Durchführung von Selbstinjektionen sowie Ernährungstipps, welche maximalen Muskelaufbau gewährleisten sollten. Ähnliche Leitfäden von anderen Autor*innen folgten kurze Zeit darauf.(22)

In den USA sowie in vielen anderen Nationen weltweit konnten in den 1980er Jahren AAS mit einem ärztlichen Rezept in Apotheken problemlos erworben werden. Berichten zufolge war es für angehende AAS-Konsument*innen zur damaligen Zeit einfach, in Fitnessstudios die Namen von Ärzt*innen in Erfahrung zu bringen, welche bereitwillig, oft gegen Barzahlungen, Rezepte für AAS ausstellten.(22) Selbst ohne Rezept war der Besitz oder Verkauf von AAS bis in die 1980er Jahre nach amerikanischem Recht nur ein Vergehen und wurde strafrechtlich dementsprechend mild verfolgt.(22) Infolgedessen verbreitete sich der AAS-Konsum innerhalb eines Jahrzehnts unter den Fitnessstudiobesucher*innen in den Vereinigten Staaten rasch.(22)

Ende der 1980er Jahre war der typische männliche AAS-Konsument kein Spitzen- oder Leistungssportler mehr, sondern ein junger Mann in einem örtlichen Fitnessstudio, der stärker werden und muskulöser aussehen wollte.(22)

Eine Entwicklung, welche zu dieser Zeit in den Vereinigten Staaten und anderen westlichen Nationen beobachtet werden konnte, war die Veränderung des gesellschaftlichen Idealbildes des männlichen Körpers. Obwohl der Westen seit Jahrhunderten die Muskulatur von griechischen und römischen Statuen als Idealbild angesehen hatte, begann sich diese Tradition in den letzten Jahrzehnten dramatisch auszuweiten.(47, 48) Hollywood-Filme wie Conan der Barbar (1982) und Rambo II (1985), in denen Bodybuilder als Protagonisten auftraten, wurden zu Kassenschlagern.(22)

Ein interessantes psychiatrisches Korrelat dieses Trends ist die Zunahme einer Störung namens "Muskeldysmorphie". Dabei handelt es sich um eine vor allem bei Männern auftretende Störung des Selbstbildes, bei welcher die betroffene Person sich selbst als zu dünn und schwächlich wahrnimmt, obwohl diese objektiv beurteilt, überdurchschnittlich muskulös ist. In den 1980er Jahren war dieser Zustand bereits bei Gewichtheber*innen und Bodybuilder*innen bekannt und wurde umgangssprachlich "Bigorexie" genannt.(22)

Die explosionsartige Zunahme des AAS-Konsums unter den Fitnessstudiobesucher*innen führte dazu, dass die zuständigen Behörden Ende der 1980er Jahre auf diese Problematik aufmerksam wurden.(22) Dementsprechend verabschiedete der 101. Kongress der Vereinigten Staaten im Jahr 1990 den Steroid Trafficking Act, mit dem AAS als Substanzen der Liste III unter der Zuständigkeit der Drug Enforcement Administration neu eingestuft wurden.(49) Die Folge dieser neuen Gesetzeslage war, dass die Konsument*innen mit der Verwendung von AAS zwar geheimer umgingen, laut statistischen Auswertungen der Konsum jedoch nicht zurückging. Obwohl das neue Gesetz die inländische Herstellung der

meisten AAS in den Vereinigten Staaten bis Anfang der 1990er Jahre stark einschränkte oder ganz unterbinden konnte, erwies sich dieser Effekt als weitgehend wirkungslos.

Mit dem Aufkommen der Internetnutzung war es nämlich ab Mitte der 1990er Jahre möglich, AAS aus zahlreichen Ländern zu beziehen. Mit Tausenden von Internethändler*innen, die AAS aus Fabriken in China, Südostasien, den ehemaligen Ostblockländern und Lateinamerika verkaufen, hält dieses Phänomen bis heute an.(22, 50)

Ein weiterer Aspekt, welcher in den 1990er Jahren dazu beitrug, den AAS-Konsum ohne strafrechtliche Konsequenzen zu ermöglichen, waren verschiedene Androgenvorläufer, welche als unregulierte Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich waren. Androgenvorläufer sind entweder inaktive oder schwache Androgene, die im Körper in bioaktiven Formen metabolisiert werden.(4, 22) Zusätzlich begann die Untergrund-Herstellung von sogenannten synthetischen Designer-Androgenen, wie Tetrahydrogestrinon und Madol, welche zum damaligen Zeitpunkt noch nicht strafrechtlich verfolgt wurden.(51-53)

Im Jahr 2004 änderte der Anabolic Steroid Control Act den Controlled Substances Act und erweiterte die Definition von Anabolika. Die neue Definition, die keinen Nachweis des Muskelwachstums erfordert, identifizierte 59 spezifische Substanzen (einschließlich ihrer Salze, Ester und Ether) als anabole Steroide und führte sie als kontrollierte Substanzen in Liste III auf.(4)

2.4.2 Einsatz von AAS in der Medizin

Das Indikationsgebiet für anabole androgene Steroide war in früheren Jahren sehr weit gefasst. Es wurde bei konsumierenden Erkrankungen, Untergewicht, anämischen Zuständen, Osteoporose, chronischen Leber- und Nierenerkrankungen, Muskeldystrophie, angioneurotischem Ödem, Appetitlosigkeit in der Rekonvaleszenz, reduziertem Allgemeinzustand in höherem Lebensalter und nach schweren Operationen sowie Strahlen- und Zytostatikatherapie eingesetzt.(13) Ende der 80er Jahre wurden jedoch viele anabole Steroide als dafür zugelassene Produkte zurückgezogen.(54)

Heute dient der Einsatz von Testosteron und seinen Estern in der modernen Medizin in erster Linie dazu, physiologische Testosteronspiegel bei Männern mit chronisch niedrigen Serum-Testosteronspiegeln, welche Androgenmangel-assoziierte Symptome aufweisen, wiederherzustellen.(9, 15) Ziel dieser Testosteronersatztherapie (Testosteron-

Substitutionstherapie, testosterone replacement therapy, (TRT)) ist es die Serumkonzentration des Hormons Testosteron innerhalb des Normalbereichs zu halten, um eine Herstellung der physiologischen androgenabhängigen Funktionen und eine Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten durch eine daraus resultierende Steigerung des Wohlbefindens, der Sexualfunktion, der Muskelstärke sowie der Knochenmineraldichte zu erreichen.(9, 13)

Die Hauptindikationen für eine Testosteronbehandlung sind:

- Klinefelter-Syndrom mit Hypogonadismus
- Hypopituitarismus
- Erwachsene Männer mit niedrigem Testosteronspiegel und möglichst mehreren Symptomen eines Hypogonadismus nach erfolgloser Behandlung von Übergewicht und Komorbiditäten (Altershypogonadismus)
- Testikuläre Dysfunktionen (z.B. nach Kastration) und Hypogonadismus
- Sexuelle Dysfunktion in Kombination mit niedrigem Testosteron
- Geringe Knochenmasse bei Hypogonadismus
- Typ-2-Diabetes mellitus mit Hypogonadismus
- konstitutionelle oder kongenitale Formen Pubertas tarda (verzögerte Pubertät)(9)

Weitere Indikationen sind:

- aplastische Anämie (13)
- Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (mittels Nandrolon) (55)
- AIDS-bedingte Kachexie (mittels Nandrolon) (2)
- schweren Verbrennungen (mittels Nandrolon) (2)
- Übermäßiges Längenwachstum: Obwohl Testosteron für diese Indikation nicht zugelassen ist, wird es als Off-Label-Use seit rund 50 Jahren im Sinne eines Heilversuchs zu diesem Zweck eingesetzt. Männliche Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren mit einer erwarteten Körpergröße von über zwei Meter werden hierbei Testosteron-Enantat in Dosierungen, welche mindestens doppelt so hoch sind wie die Substitutionsdosis für 1 Jahr, verabreicht. Die Dosierungen belaufen sich hierbei auf 250 mg i.m. wöchentlich oder 500 mg i.m. alle zwei Wochen. Langfristige Nebenwirkungen bei dieser Art von Anwendung hoher Testosterondosen in der Pubertät konnten in bisher durchgeführte Nachuntersuchungen nicht aufgezeigt werden. (13)

Testosteronersatztherapie

Die am besten geeignete Substanz für eine solche Hormonersatztherapie ist Testosteron selbst, da nur damit das breite Wirkspektrum des Hormons erreicht werden kann.(13)

Es sind verschiedene Präparate für die Durchführung einer Substitutionstherapie erhältlich, welche sich in Verabreichungsart, Pharmakokinetik sowie dem Nebenwirkungsprofil unterscheiden.(9) Als vermutlich wirksamstes Arzneimittel für die Testosteronersatztherapie bei Ausfall der endogenen Produktion haben sich injizierbare Depotpräparate erwiesen.(13) Die Entscheidung welches Präparat gewählt wird, sollte jedoch gemeinsam von Arzt*Ärztin und Patient getroffen werden. In der initialen Behandlungsphase sollten Arzneimittel mit einer kurzen Halbwertszeit langwirkenden Depotpräparaten vorgezogen werden, sodass potenzielle unerwünschte Wirkungen früh detektiert werden und die Therapie gegebenenfalls abgebrochen werden kann.(9) Es sollte eine regelmäßige Überwachung von Körpergewicht, Behaarung, Fettverteilung, Sebumproduktion sowie dem psychischen Wohlbefinden und der Sexualfunktion erfolgen. Weiters müssen zur Therapiekontrolle regelmäßig Testosteronkonzentrationen im Serum bestimmt und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Präparate evaluiert werden. In größeren Abständen sollten Kontrollen des Blutbildes (Hämatokrit), der Gerinnungsparameter, der Leberfunktion sowie des Lipidstoffwechsels erfolgen. Auf annualer Basis sollte bei jedem Patienten über 40 Jahre eine Kontrolluntersuchung der Prostata durchgeführt werden. Die Knochendichte stellt einen weiteren Aspekt dar, welcher bei der Festlegung der Testosterondosis und Therapieindikation berücksichtigt werden sollte.(13)

Testosteron selbst wird nach peroraler Gabe nahezu vollständig bei der 1. Leberpassage inaktiviert.(15) Es kann jedoch in Form eines Testosteronpflasters bzw. in Gelform transdermal auf größere Hautpartien appliziert, sowie als intramuskuläre Injektion verabreicht werden.(13, 15)

Durch die Veresterung der 17- α -Hydroxylgruppe des Testosterons mittels Fettsäuren können erheblich lipophilere Derivate wie Testosteron-Undecanoat und Testosteron-Enantat produziert werden. Testosteron Undecanoat ist oral wirksam, weil es aufgrund seiner aliphatischen Seitenkette teilweise über die Lymphflüssigkeit, unter Umgehung der Leber, in die Zirkulation gelangt.(13, 15) Testosteron-Enantat kann als Depotandrogen durch intramuskuläre Injektion verwendet werden.(15)

Wenn ein Testosteron-Ester, wie Testosteron-Enanthat oder auch -Cypionat in einer öligen Suspension verwendet werden, werden diese aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaft nur

langsam in das wässrige Plasma abgegeben. Ihre Wirkungsdauer wird dadurch verlängert. Im menschlichen Körper werden diese dann in weiterer Folge zu Testosteron entestert.(4)

Präparate für die Testosteronersatztherapie

Testosteronundecanoat

Verabreichung: Oral; 2 bis 6 Kapseln alle 6 Stunden

Vorteile: Am meisten verbreitete und sicherste perorale Darreichungsform; Absorption durch das Lymphsystem mit nachfolgender Reduktion der Leberbeteiligung

Nachteile: Variable Testosteronspiegel unterhalb sowie oberhalb des mittleren Bereichs; Multiple Dosierungen täglich erforderlich; Resorption hängt von gleichzeitiger Aufnahme fetthaltiger Nahrung ab (9, 13)

Testosteronundecanoat Injektion

Verabreichung: Intramuskulär; eine Injektion mit Intervallen bis zu 3 Monaten

Vorteile: effektiv und gut verträglich; stellt in der Regel eine normale Testosteronserumkonzentration für die gesamte Dauer sicher

Nachteile: Falls unerwünschte Nebenwirkungen eintreten, kann die relativ lange Auswaschphase zu Problemen führen (9, 13)

Testosteronocypionat

Verabreichung: Intramuskulär; eine Injektion alle 2 bis 3 Wochen

Vorteile: Kurzwirksames Präparat, welches im Falle des Einsetzens von unerwünschten Wirkungen einen raschen Entzug erlaubt

Nachteile: Mögliche Fluktuation im Serumtestosteron mit hohen bis hin zu subnormalen Spiegel; Assoziiert mit einer erhöhten Rate von Erythrozytosen (9)

Testosteronenanthat

Verabreichung: Intramuskulär; eine Injektion alle 2 bis 3 Wochen

Vorteile: Kurzwirksames Präparat, welches im Falle des Einsetzens von unerwünschten Wirkungen einen raschen Entzug erlaubt

Nachteile: Mögliche Fluktuation im Serumtestosteron mit hohen bis hin zu subnormalen Spiegel; Assoziiert mit einer erhöhten Rate von Erythrozytosen (9, 13)

Transdermales Testosteron

Verabreichung: 1- oder 2 %iges Gel; tägliche Applikation

Vorteile: Gleichbleibende Testosteronspiegel ohne Fluktuation

Nachteile: Risiko einer Übertragung auf andere Personen; Patienten mit hohem BMI benötigen höhere Dosierungen, da ihr Übergewicht die Pharmakokinetik transdermaler Testosteronpräparate zu beeinflussen scheint (9, 13)

Subdermale Depots

Verabreichung: Subdermales Implantat alle 5 bis 7 Monate

Vorteile: Lange Wirksamkeit und konstanter Serum-Testosteronspiegel

Nachteile: Infektions- sowie Extrusionsrisiko der Implantate (9)

2.4.3 Kontraindikationen für AAS

- Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Karzinom der Prostata (9, 13)
- Männliches Mammakarzinom (9)
- Männer mit aktivem Kinderwunsch (9)
- Hämatokrit > 54% (9)
- Schwerwiegende chronische Herzschwäche/Klasse IV der New York Heart Association (9)
- weibliches Geschlecht (mit wenigen Ausnahmen, z.B. progressives Mammakarzinom und Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (mittels Nandrolon)) (15, 55)

2.4.4 Wirkung von AAS in supraphysiologischen Dosierungen

Bei gesunden Erwachsenen ist die Einnahme von AAS im Wesentlichen mit einer Zunahme der Muskelkraft, einer Zunahme der fettfreien Körpermasse sowie einer Stimulation der Erythropoese verbunden.(56)

Die wohl wichtigsten randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema lieferte die Arbeitsgruppe um Shalender Bhasin Mitte der 90er sowie Anfang der 2000er Jahre.(43, 57)

In der Studie „The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men“, welche 1996 im New England Journal of Medicine publiziert

wurde, wurden 43 gesunde Männer nach dem Zufallsprinzip einer von vier Gruppen zugeteilt.(43)

I) Verabreichung von Placebo ohne Training

II) Verabreichung von Testosteron ohne Training

III) Verabreichung von Placebo in Kombination mit Training

IV) Verabreichung von Testosteron in Kombination mit Training

Die Männer erhielten zehn Wochen lang wöchentliche Injektionen mit 600 mg Testosteron-Enanthat oder Placebo. Von den Probanden in den Trainingsgruppen wurde dreimal wöchentlich standardisiertes Muskeltraining durchgeführt. Vor und nach dem Behandlungszeitraum wurde die fettfreie Masse durch hydrostatisches Unterwasserwiegen, die Muskelgröße mittels Magnetresonanztomographie sowie die Kraft der Arme und Beine durch die Leistung bei Bankdrück- bzw. Kniebeuge-Übungen bestimmt.(43)

Das Körpergewicht änderte sich bei den Probanden in beiden Placebogruppen nicht signifikant. Die Männer, die mit Testosteron behandelt wurden, aber kein Training durchführten, hatten eine durchschnittliche Zunahme der fettfreien Masse um 3,2 kg. Bei den Männern in der Gruppe „Verabreichung von Placebo in Kombination mit Training“ belief sich diese auf 1,9 kg. Die Zunahme in der Gruppe „Testosteron in Kombination mit Training“ war mit $6,1 \pm 0,6$ kg deutlich größer. Der prozentuale Anteil an Körperfett änderte sich in keiner Gruppe signifikant.(43)

Unter den Männern in den Gruppen, die kein Training absolvierten, wiesen diejenigen Männer, die Testosteron erhielten, eine größere Zunahme der Muskelgröße in den Armen (mittlere Veränderung der Trizepsfläche, 424 ± 104 mm² vs. -81 ± 109 mm²; $P < 0,05$) und in den Beinen (Veränderung der Quadrizepsfläche, 607 ± 123 vs. 131 ± 111 mm²; $P < 0,05$) sowie eine größere Zunahme der Kraft beim Bankdrücken (9 ± 4 vs. 1 ± 1 kg, $P < 0,05$) und bei Kniebeugen (16 ± 4 vs. 3 ± 1 kg, $P < 0,05$) auf, als die Männer, die lediglich Placebo erhielten.(43)

Die Männer, die Testosteron und Training erhielten, wiesen eine größere Zunahme der Muskelgröße (Trizepsfläche, 501 ± 104 mm²; Quadrizepsfläche, 1174 ± 91 mm²) auf als diejenigen, die keiner der beiden Gruppen ohne Training zugeordnet waren, und eine größere Zunahme der Muskelkraft (Bankdrücken, 22 ± 2 kg; Kniebeugen, 38 ± 4 kg) als die beiden Gruppen ohne Training.(43)

Bhasin et al. bewiesen somit, dass supraphysiologische Dosen von Testosteron, insbesondere in Kombination mit Krafttraining, die fettfreie Masse sowie die Muskelgröße und -kraft bei normalen Männern signifikant erhöhen.(43)

In einer weiteren Studie von Bhasin et al. wurden die Auswirkungen unterschiedlich hoher Dosierungen von Testosteron auf Körperzusammensetzung, Muskelgröße, Kraft und diverse andere Parameter untersucht.(57)

Hierbei wurden 61 eugonadale Männern randomisiert in fünf Gruppen eingeteilt. In weiterer Folge erhielten sie Injektionen eines lang wirkenden Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten zur Unterdrückung der endogenen Testosteronausschüttung sowie wöchentliche Injektionen von 25, 50, 125, 300 oder 600 mg Testosteron-Enanthat über 20 Wochen.(57)

Die Kalorien- und Proteinzufuhr wurde standardisiert. Die Verabreichung des GnRH-Agonisten sowie die verschiedenen Testosterondosierungen von 25, 50, 125, 300 bzw. 600 mg führten zu mittleren Nadir-Testosteronkonzentrationen von 253, 306, 542, 1.345 und 2.370 ng/dl.(57)

Die fettfreie Masse nahm bei Männern, die wöchentlich 125, 300 oder 600 mg Testosteron erhielten, dosisabhängig zu (Veränderung um +3,4, +5,2 bzw. +7,9 kg). Die Veränderungen der fettfreien Masse waren stark von der Testosterondosis abhängig ($P=0,0001$) und korrelierten mit den logarithmischen Testosteronkonzentrationen ($r=0,73$, $P=0,0001$). Auch die Veränderungen der Kraft bei Beinpresse-Übungen, des Oberschenkel- und Quadrizepsmuskelvolumens sowie der Hämoglobinwert korrelierten positiv mit der Testosteronkonzentration.(57)

Bhasin et al. kamen mit dieser Arbeit zu dem Schluss, dass Veränderungen der zirkulierenden Testosteronkonzentrationen, die durch die Verabreichung von GnRH-Agonisten und Testosteron ausgelöst werden, mit dosis- und konzentrationsabhängigen Veränderungen der fettfreien Masse, der Muskelgröße, der Kraft und Leistung und der Fettmasse verbunden sind. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist hierbei linear.(57)

In einer rezenten Metaanalyse von Andrews et al. wurden wissenschaftliche Datenbanken nach randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu AAS-Wirkungen auf gesunde Erwachsene zu Ergebnissen hinsichtlich Muskelkraft, Körperzusammensetzung und kardiovaskuläre Ausdauer durchsucht.(56)

Die Ergebnisse dieses Reviews ergaben eine gepoolte standardisierte mittlere Differenz (SMD) in der Muskelkraft zwischen AAS und Placebo, welche 0,27 (95 %-

Konfidenzintervall; 0,07-0,47; $f^2=12,7$ %; 21 Studien) betrug. Außerdem war die Veränderung der Muskelkraft in der AAS-Gruppe um 52 % größer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die SMD für die Veränderung der fettfreien Masse zwischen AAS und Placebo betrug 0,62 (95 % Konfidenzintervall, 0,35-0,89; $f^2 = 26$ %; 14 Studien).(56)

Ein weiterer wichtiger Aspekt der AAS-Wirkung könnte die Verbesserung des "motivationalen psychologischen Zustands" der Konsument*innen sein. Dieser Gedanke wird dadurch gestützt, dass in Untersuchungen Athlet*innen ein gesteigertes emotionales Wohlbefinden angeben. Euphorie, Aggressivität und Stresstoleranz können durch die Einnahme dieser Mittel gesteigert werden. Diese Emotionen sind positive Motivatoren, die es dem*der Sportler*in ermöglichen könnten, härter zu trainieren und ein intensiveres Training durchzuführen. Dies wiederum würde es ermöglichen, dass ein größerer Trainingsreiz auf die Muskelzellen ausgeübt wird, was zu einer gesteigerten Anpassung führt.(58)

2.4.5 AAS als Dopingsubstanzen

Die fundamentale Wirkung von Testosteron auf das Reproduktionssystem des männlichen Geschlechts sowie seine positiven Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit und das Muskelwachstum hat zur Forschung nach synthetischen Varianten mit verbesserten pharmakologischen Profilen geführt.(59)

Gründe für diese Suche nach Alternativsubstanzen waren die verhältnismäßig geringe orale Bioverfügbarkeit des Testosterons selbst sowie seine metabolische Umwandlung in DHT und Östrogen, und die daraus resultierenden androgen- bzw. östrogenbedingten Nebenwirkungen. Es wurde daher nach Analoga gesucht, welche oral aktiv sind, sowie kein Substrat für die Enzyme 5- α -Reduktase und Aromatase darstellen.(59)

Hunderte von AAS-Analoga mit einer Verbesserung dieser Aspekte wurden hergestellt. Davon wurden jedoch nur wenige, aufgrund unabsehbarer toxikologischer Vorfälle, welche größtenteils durch mangelnde Gewebeselektivität hervorgerufen wurden, in den pharmazeutischen Markt eingeführt. Viele dieser Substanzen werden jedoch weiterhin von Untergrundlaboratorien erzeugt und als Dopingmittel missbraucht.(59)

Von Profi- und Freizeitsportler*innen benutzte Dopingsubstanzen mit anaboler Wirkung beeinflussen alle Mechanismen, durch welche eine Steigerung der zirkulierenden AAS erzielt werden kann.(12)

Es gibt im Allgemeinen zwei Wege zur Erhöhung der zirkulierenden Androgene:

- I. Die Verabreichung von Arzneimitteln, die die körpereigene Testosteronproduktion erhöhen (1)
- II. Die Verabreichung von Testosteron, seinen endogenen Vorstufen oder seinen synthetischen Derivaten (1, 12)

Es ist lediglich durch direkte Verabreichung von Testosteron oder Testosteron-Analoga möglich, ein Vielfaches der körpereigenen Testosteron-Wirkung zu erzeugen. Die Verabreichung von Arzneimittel, welche die endogenen Testosteronausschüttung stimulieren, ermöglicht eine wesentlich geringere Steigerung des zirkulierenden Testosterons.(12)

<u>AAS</u>	<u>Substanzen, welche endogene AAS erhöhen</u>
<u>Designer AAS</u>	<u>Gonadotropine</u>
Bolandiol	hCG
Clostebol (Steranabol)	rekombinantes LH
Danazol	
Drostanolon (Masteron)	<u>Aromatasehemmer</u>
Gestrinin	Anastrozol
Metandienon (Dianabol)	Letrozol
Metenelon (Primobolan)	Exemestan
Oxandrolon (Anavar)	
Oxymetholon (Anadrol)	<u>Selektive Östrogenrezeptormodulatoren</u>
Stanozolol (Winstrol)	Clomifen
Tetrahydrogestrinon (The Clear)	Raloxifen
Trenbolon (Trenabol)	
<u>Endogene AAS</u>	<u>Testosteron Vorstufen</u>
Testosteron	Androstendion
Dihydrotestosteron	Androsteron
Boldenon (Equipoise)	Dehydroepiandrosteron
Nandrolon (Durabolin)	

Tabelle 1: häufig verwendete exogene AAS und Substanzen, welche endogene AAS erhöhen. Gängige Handelsnamen sind in Klammern angeführt. (Angelehnt an Table 1 aus: Anawalt BD. *Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(7):2490–500.)(1)

I) Verabreichung von Arzneimitteln, die die körpereigene Testosteronproduktion erhöhen

Zu den Medikamenten, die die körpereigene Testosteronproduktion erhöhen, gehören Medikamente mit LH-Aktivität und Medikamente, welche die LH-Konzentration erhöhen. Streng genommen handelt es sich bei Ihnen nicht um AAS, sie werden jedoch häufig mit dem gleichen Ziel, also einer Steigerung der Muskelmasse und Kraft durch Erhöhung der zirkulierenden AAS, eingesetzt.(1)

Humanes Choriongonadotropin hat eine LH-Aktivität, die die endogene Testosteronproduktion bei Männern, jedoch nicht bei Frauen, stimuliert. Exogenes hCG ist kostengünstig (etwa zum gleichen Preis wie intramuskuläres Testosteron-Cypionat), weithin verfügbar und wirksam, wenn es zweimal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht wird. Es wird häufig von männlichen Sportlern verwendet, welche eine verstärkte Wirkung von AAS auf Muskelmasse und Kraft wünschen.(1)

Aromatasehemmer und selektive Östrogenrezeptormodulatoren wie Clomifen erhöhen das zirkulierende LH, was wiederum die Leydig-Zellen zur Synthese von Testosteron anregt und somit eine Erhöhung des Testosteronspiegels bewirkt.(1)

II) Verabreichung von Testosteron, seinen endogenen Vorstufen oder seinen synthetischen Derivaten

Diese Gruppe kann je nach betrachteter Literatur in verschiedene Kategorien eingeteilt werden.

In der „Verbotsliste“ der World Anti-Doping-Agency (WADA) sind AAS unter der Gruppierung S1. „Anabole Wirkstoffe“ aufgeführt. Hierbei werden von der WADA endogene und exogene AAS unterschieden.(12)

Endogene AAS

Hierzu zählen AAS, welche vom Körper auf natürlichem Weg produziert werden können. Spezifisch als Dopingmittel eingesetzt werden Testosteron, Dihydrotestosteron und seine physiologischen Vorstufen (Androstendion, Umwandlung zu 15 % in Testosteron; Androstendiol, Umwandlung zu 5 % in Testosteron) sowie isomere Substanzen von Testosteron und seinen Vorstufen. Diese Substanzen sind strukturidentisch zu den natürlichen Hormonen. bei Einnahme dieser Substanzen werden die normalen Mengenverhältnisse zwischen Testosteron, Dihydrotestosteron und Epitestosteron verändert.(12)

Exogene AAS

Hierzu zählen AAS, welche vom Körper üblicherweise nicht selbst produziert werden. Diese enthalten in der Regel das Testosterongerüst, sind aber durch Modifikationen, z.B. Einführung von Chlor-Substituenten oder Methylgruppen, veränderte Stellung der Hydroxygruppen oder Methylsubstituenten, deutlich verändert.(12)

Weiters können AAS nach dem Verabreichungsweg und ihrem Trägerlösungsmittel in zwei Kategorien eingeteilt werden:

Orale AAS oder 17- α -alkylierte Steroide

17- α -alkylierte AAS entstehen durch die Substitution des 17- α -Wasserstoffs am Steroidkern durch eine Methyl- oder Ethylgruppe. Die Alkylsubstitution verhindert die Deaktivierung des Steroids durch den hepatischen First-Pass-Metabolismus, was die orale Aktivität fördert. Sie haben in der Regel eine kurze Halbwertszeit, so dass tägliche Dosen erforderlich sind, um angemessene Blutspiegel aufrechtzuerhalten. Zu dieser Klasse gehören z.B. die stark verbreiteten Substanzen Stanozolol und Oxandrolon und auch Methyltestosteron.(2)

Parenterale AAS oder 17- β -veresterte Steroide

In der Regel wird die 17- β -Hydroxylgruppe mit einer Säureeinheit verestert, um eine schnelle Freisetzung aus dem öligen Vehikel zu verhindern. Je länger die Kette des Säurerestes ist, desto langsamer wird das Präparat in den Blutkreislauf freigesetzt. Sobald das Präparat in den Blutkreislauf gelangt, erfolgt eine rasche Hydrolyse, bei der der Wirkstoff freigesetzt wird. Sie haben in der Regel eine längere Halbwertszeit und eine langsamere Resorptionsrate.(2)

AAS lassen sich außerdem anhand ihrer enzymatischen Veränderungen in weitere Kategorien einteilen:

Aromatisierbare AAS

sind direkte Derivate von Testosteron und ein Substrat für Aromatase, die die Methylgruppe aus der Position 19 des Androgenrings entfernt, wie z.B. Nandrolon (19-Nortestosteron).(6, 15) Untersuchungen der Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben ergeben, dass die Entfernung dieser 19-Methyl-Gruppe die anabole Aktivität erhöht. Daher gilt 19-Nortestosteron als stark anaboles AAS. 17-Alkylsubstitutionen des 19-Nortestosteron-Moleküls können die anabole sowie androgene Aktivität weiter erhöhen.(4)

Nicht aromatisierbare AAS

Diese sind so modifiziert, dass das Kohlenstoffatom-19 von der Aromatase nicht als Substrat erkannt wird, so dass sie nicht zu Östrogen aromatisiert werden. Nicht aromatisierbare AAS werden im Allgemeinen von männlichen Bodybuildern bevorzugt, wenn östrogene

Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Wassereinlagerungen minimiert werden sollen. Dazu gehören zum Beispiel Stanozolol sowie Trenbolon.(6)

Nicht (bzw. gering) zu DHT-Derivaten umwandelbare AAS

Diese haben bevorzugt anabole Wirkungen bei geringerem androgenen Nebenwirkungsprofil.(12) Bestimmte Nebenwirkungen des AAS-Konsums, wie z.B. androgenetische Alopezie, werden auf die Wirkung von Dihydrotestosteron zurückgeführt. Im Gegensatz zu den "anabolen" Wirkungen, die erwünscht sind, sind androgene Wirkungen wie männliche Glatzenbildung, fettige Haut und Akne unerwünscht.(6)

Anwendung	Handelsname	Inhaltsstoffe
parenterale Injektion	Boldenone 300	Boldenone Undeclylate
	Masteron 100	Drostanolone propionate
	Winstrol 50mg	Stanozolol
	Trenbolone A100	Trenbolone Acetate
	Trenbolone E200	Trenbolone Enanthate
	Tri-Trenbo	Mixtur aus Trenbolon-Substanzen: Trenbolone Enanthate Trenbolone Acetate Trenbolone Hexahydrobenzylcarbo
	MixDeca	Mixtur aus Nandrolon-Substanzen: Nandrolone propionate Nandrolone phenylpropionate Nandrolone decanoate Nandrolone laurat
	Deca Rapide	Nandrolone Phenylpropionate
	Deca durabolin 300	Nandrolone decanoate
	Sustanon 300	Mixtur aus Testosteron-Substanzen: Testosterone propionate Testosterone phenylpropionate Testosterone isocaproate Testosterone decanoate
	Testosterone P100	Testosterone phenylpropionate
	Testosterone C250	Testosterone Cypionate
	Testosterone E300	Testosterone Enanthate
	PharmaMix-1	Mixtur aus: Testosterone Cypionate Boldenone Undecylenate Testosterone Phenylpropionate
	PharmaMix-2	Mixtur aus: Trenbolone Acetate Drostanolone Propionate Testosterone Phenylpropionate
	PharmaMix-3	Mixtur aus: Trenbolone Enanthate Nandrolone Decanoate Testosterone Enanthate
Primobolan 100	Metenolone enanthate	
orale Einnahme	Anavar 10mg	Oxandrolone
	Dianabol 10mg	Methandienone
	Winstrol tabs 10mg	Stanozolol
	Turanabol 10mg	Turanabol
	Anapolon 50mg	Oxymetholone

Tabelle 2: häufige, über das Internet erhältliche AAS, zur parenteralen und oralen Einnahme. (Angelehnt an Table 1 aus: El Osta R, Almont T, Diligent C. Anabolic steroids abuse and male infertility. Basic Clin Androl. 2016;26:2:1-8.)(2)

Myotrophic-Androgenic-Index

Um die relative Wirksamkeit von AAS zu bewerten, schlugen Eisenberg und Gordan 1950 den "myotrophic-androgenic-(MA-)index" vor, der die relativen anabolen und androgenen Wirkungen von AAS vergleichen sollte. Dazu wurde das Gewicht der Levator ani-Muskulatur von Ratten gemessen und mit dem Gewicht der Samenblase nach exogener Androgenzufuhr verglichen. Testosteron erhielt einen MA-Index von 1:1. Im Vergleich dazu weisen synthetische AAS wesentlich günstigere MA-Verhältnisse auf. So besitzt die Verbindung Nandrolon einen MA-Index von 11:1, während Oxandrolon einen Index von 10:1 aufweist. Infolgedessen weisen diese Verbindungen ein exponentiell größeres myogenes Potenzial auf als ihr Ausgangsmolekül und haben weniger androgene Nebenwirkungen.(1)

Man könnte argumentieren, dass dieser In-vivo-Ansatz, der vor über 50 Jahren entwickelt wurde, nach heutigen Maßstäben angesichts der enormen Entwicklungen in der Molekularbiologie nicht mehr ausgereift ist. Trotz der Kritik, die dieser Ansatz hervorgerufen hat, ist es bemerkenswert, dass anabole Steroide mit hoher myotropher Aktivität und günstigen Indexwerten, z.B. Nandrolon (verestert), Oxymetholon, Methandienon und Stanozolol, in vielen Ländern weiterhin als Arzneimittel erhältlich sind.(54)

2.4.6 Nachweis von AAS

Nachweis in der Allgemeinbevölkerung

Es gibt keinen praktischen diagnostischen Test zum Nachweis des AAS-Konsums in der Allgemeinbevölkerung. Die Tests zum Nachweis von AAS, die von der Welt-Anti-Doping-Agentur und anderen Antidoping-Agenturen verwendet werden, sind klinisch nicht verfügbar.(1)

Es gibt jedoch klinische sowie labormedizinische Indizien, welche den Verdacht auf Testosteronmissbrauch wecken sollten.(1)

Ein chronischer AAS-Konsum sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein muskulöser Mann Unfruchtbarkeit oder eine beginnende Gynäkomastie aufweist bzw. wenn eine muskulöse Frau über Virilisierungserscheinungen oder Amenorrhöe berichtet.(1)

Die nützlichsten der allgemein verfügbaren labormedizinischen Tests sind die Messung der Konzentrationen von Serumtestosteron, FSH und LH. Da exogenes Testosteron, nicht-

testosteronhaltige AAS oder hCG die zirkulierenden Gonadotropinkonzentrationen unterdrücken, ist die Messung der Serumtestosteron-, FSH- und LH-Konzentrationen nützlich, um die Wahrscheinlichkeit eines AAS-Konsums zu bestimmen.(1) Ein hoher Testosteronspiegel in Verbindung mit unterdrückten LH- und FSH-Werten sollte hierbei den Verdacht auf Testosteronmissbrauch wecken.(4) Darüber hinaus könnten Hämoglobin- und Hämatokritwerte nützlich sein, da diese während des Missbrauchs deutlich erhöht sind.(60) Die Konzentrationen von High-Density-Lipoprotein (HDL) und Sexualhormonbindendem Globulin im Serum können hierbei ebenfalls erniedrigt sein.(1)

Im Allgemeinen besteht der nützlichste diagnostische Test darin, in einem adäquaten, nicht urteilenden Setting den*die Patient*in nach der Verwendung von AAS zu fragen.(1)

Nachweis bei Spitzensportler*innen

Indirekte Methode: Im gesunden menschlichen Körper kommen Androgene in einem annähernd stabilen Verhältnis vor. Dieses wird als Steroidprofil betitelt. Wenn auf exogenem Weg AAS zugeführt werden, ändert sich dieses Profil. Die Bestimmung des Testosteron-Epitestosteron-Verhältnisses stellt das wichtigste indirekte Verfahren des Nachweises eines AAS-Konsums dar.(61) 1982 wurde dieses von Donike et al. beschrieben und gilt als das erste Nachweisverfahren für AAS.(62) Sie stützten ihre Methode auf die Tatsache, dass exogen verabreichtes Testosteron überwiegend als Glucuronid-Konjugat im Urin ausgeschieden wird. Durch die Bestimmung des Testosteron/Estrogen-(T/E-) Verhältnisses eliminierten sie den Einfluss von Schwankungen der Urindichte. Die Populationsverteilung des T/E-Verhältnisses liegt bei etwa 1:1, und frühe Forschungen legten nahe, dass Verhältnisse über 6:1 mit Doping in Verbindung gebracht wurden. Später hat die WADA das Verhältnis, das auf Doping schließen lässt, auf 4:1 gesenkt.(4)

Wichtig zu erwähnen ist, dass in einer späteren Arbeit berichtet wird, dass genetische Unterschiede im Testosteronstoffwechsel verschiedener Populationen das T/E-Verhältnis verändern und zu einem falsch-negativen Test führen können.(4)

Direkte Methode: Der analytische Nachweis von AAS sowie deren Metaboliten kann aus Blut und Harn mittels chromatographischer Auftrennung in einem Gaschromatographen und nachfolgender Identifizierung der Struktur mittels Massenspektrometrie erfolgen (2,7). Weiters kann mit isotopenspezifischer Analyse differenziert werden, ob die Substanz synthetisch oder endogen produziert wurde.(61) Genauer erläutert, kann ein Test, der auf Gaschromatographie/Verbrennung/Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie basiert, den

Unterschied in den $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnissen, das sogenannte „carbon isotope ratio“ (CIR) von endogenem und exogenem Testosteron nachweisen. Als interne Referenz wird bei den Tests ein endogenes Steroid verwendet, das entweder dem interessierenden Steroid vorgeschaltet ist, oder aus einem anderen Steroidweg stammt, wie z.B. Pregnanol. Der Unterschied zwischen den CIRs der beiden Steroide sollte weniger als 3 % betragen.(4)

Die Verwendung der CIR in Verbindung mit den Ergebnissen des Steroidprofils kann eine endgültige Antwort darauf geben, ob der*die Athlet*in ein pharmazeutisches Testosteronprodukt verwendet hat oder nicht. Die Verwendung von Magnetsektor- oder Orbitrap-Massenspektrometern mit hoher Massenauflösung senkt die Nachweisgrenzen erheblich und verlängert das Nachweisfenster.(4) Mit dem Aufkommen der Flüssigchromatographie/Tandem-Massenspektrometrie als Routinetestinstrument konnten Forscher*innen eine Reihe zusätzlicher Verbindungen, wie Stanozolol, Tetrahydrogestrinon und Clenbuterol, mit wesentlich höherer Empfindlichkeit analysieren.(4)

Der biologische Pass „biological passport“: Wenn ein*eine Patient*in den Nachweis vermeiden möchte, kann das leicht gelingen, indem er*sie die Einnahme von AAS zum Zeitpunkt des Tests vermeidet, die AAS früh genug absetzt oder die Urinprobe einer anderen Person einreicht.(1)

Die neueste Entwicklung beim Nachweis des Konsums von AAS (und anderen leistungssteigernden Drogen) ist der biologische Pass.(1)

Das Konzept des biologischen Passes geht davon aus, dass sich die Hormon- und Prohormon-Parameter im Serum und Urin einer Person im Laufe der Zeit nicht wesentlich verändern. Die Urin- und Serumwerte von Testosteron, Dihydrotestosteron, Epitestosteron und deren Vorstufen werden vor dem ersten Wettkampf, für den Antidopingvorschriften gelten, gemessen und in der Folgezeit verfolgt. Jede Abweichung vom Ausgangswert, die als wichtig erachtet wird, wird mit zusätzlichen Tests verfolgt.(1)

Der biologische Pass ist ein einfaches Konzept, das jedoch mit potenziellen Problemen behaftet ist. Das Konzept geht davon aus, dass die Athlet*innen vor der ersten Erhebung der Ausgangswerte für das Passverfahren keine AAS eingenommen haben. Viele Athleten*innen beginnen im Alter von 16 bis 22 Jahren mit der Einnahme von AAS, bevor sie so weit sind, dass sie an Wettkämpfen teilnehmen können, für die ein biologischer Pass erforderlich ist. Ihre Blut- und Urinproben zum Zeitpunkt der Anmeldung zum biologischen Pass spiegeln möglicherweise nicht ihren tatsächlichen Ausgangszustand wider. Der biologische Pass beruht auch auf der Annahme, dass alle Verbindungen mit androgenen

anabolen Eigenschaften die endogene Produktion und Sekretion von Gonadotropinen und/oder Vorläufern von Sexualsteroidhormonen signifikant beeinflussen. Diese Annahme könnte sich als falsch erweisen, da Chemiker*innen weiterhin selektive Androgenrezeptormodulatoren (SARMs) mit unterschiedlichen Wirkungen auf Gewebe und Organe entwickeln.(1)

2.4.7 Anwendungspraktiken männlicher AAS-Nutzer und Informationsquellen von AAS-Konsument*innen

Hinsichtlich der verwendeten Dosierungen von AAS, der Anwendungsdauer, der Kombination verschiedener AAS-Präparate, der Substanzauswahl sowie der Anwendung unterstützender Substanzen bei AAS-Konsum gibt es erhebliche Unterschiede innerhalb der männlichen Konsumentenkreise.(5) Auf diese Aspekte sowie die typischen Informationsquellen von AAS-Missbraucher*innen wird in diesem Kapitel näher eingegangen.

Verwendete Mengen

Die zu Zwecken des Dopings verwendete AAS-Menge muss, um gesteigerte anabole Wirkungen hervorzurufen, höher sein als die durch die endogene Herstellung gebildete Testosteronmenge von ungefähr 2,1–11 mg/Tag.(12, 17) Als Doping wirkt demzufolge nur die AAS-Menge, die den physiologischen Bedarf übersteigt.(12) Die konsumierte wöchentliche Dosis variiert stark innerhalb der männlichen Konsumentenkreise.(60) Die meisten verwenden AAS in supraphysiologischen Dosen, die mindestens 500-1000 mg Testosteron pro Woche entsprechen. Diese Mengen stellen das Fünf- bis Zehnfache der Ersatztherapie-Dosierung dar.(6)

Anwendungsdauer

Anabole Steroide werden meist in Zyklen mit einer Dauer zwischen 6 und 18 Wochen eingesetzt.(3, 60) Viele Athleten nehmen AAS in zwei bis drei Zyklen pro Jahr ein.(6) Der unbewiesene Grundgedanke hinter dieser Strategie besteht darin, während eines Zyklus Muskelmasse und Kraft zu gewinnen bzw. diese Aspekte in einer Diät so gut als möglich zu erhalten und die Phasen zwischen den Zyklen zur Erholung des Körpers und der HHG-Achse zu nutzen.(3, 6) Da Muskelmasse und Kraft nach dem Absetzen von AAS abnehmen, werden

mehrere Zyklen oder eine kontinuierliche Einnahme für notwendig erachtet, um die gewonnene Muskelmasse zu erhalten oder diese weiter zu steigern. Einige wenden die sogenannte "Blast and Cruise"-Strategie an, bei welcher sich Zyklen, in denen meist mehrere hochdosierte AAS verwendet werden, mit Phasen, welche eine niedrigere Erhaltungsdosis an AAS (oft TRT-Dosis) aufweist, abwechseln.(3)

Kombination verschiedener Präparate

In einem typischen Zyklus werden meist zwei bis drei verschiedene AAS in Kombination verwendet, eine Praxis welche als "Stacking" bekannt ist.(6)

Bis zu 90 % der AAS-Anwender wenden diese Strategie an, von welcher die Anwender glauben, dass sie die besten Ergebnisse erzielt und gleichzeitig potenzielle Nebenwirkungen verringert.(5) Dem „Stacking“ liegt der nicht erwiesene Gedanke zugrunde, dass die Verabreichung kleinerer Dosierungen mehrerer Medikamente ein geringeres Risiko für Komplikationen aufweist als die Verabreichung größerer Dosierungen eines einzelnen Medikaments.(2) Dies soll somit die Anwendung von Substanzen über längere Zeiträume ermöglichen und auch einem möglichen Plateau-Effekt sowie der Entwicklung einer eventuellen Toleranz gegenüber einem einzelnen Wirkstoff vorbeugen.(2, 6)

Ziel des „Stacking“ ist es außerdem, vermeintliche Eigenschaften verschiedener AAS sinnvoll zu kombinieren und Überschneidungen von Nutzen oder Nebenwirkungen zu vermeiden. So bestehen „Muskelmasse-aufbauende-Stacks“ in Konsumentkreisen aus der Kombination von z.B. Testosteron und Nandrolon (oder ähnlichen Medikamenten), um den Muskel- und Kraftzuwachs zu maximieren. „Cutting Stacks“ bestehen hingegen aus Kombinationen potenter Androgene, die wegen ihrer fehlenden östrogenen Wirkung (weniger Wasser-, Salz- und Fettspeicherung) für Diäten- bzw. Muskeldefinitionsphasen bevorzugt werden.(2)

Substanzauswahl

Die in Zyklen am häufigsten enthaltenen AAS sind injizierbare Testosteronester, meist in Kombination mit peroral verabreichten Metandienon oder auch Nandrolon-, Trenbolon-, Drostanolon- sowie Boldenonestern.(5, 60) Die Art des Esters dieser Präparate variiert, ist aber meist Enanthat, Propionat, Decanoat, Undecylenat oder Acetat.(60)

Die beiden anabolen androgenen Steroide, die in den letzten 20 Jahren von Laboren am häufigsten als unerwünschte Wirkstoffe gemeldet wurden, sind Testosteron und Nandrolon.(62)

Weitere von AAS-Konsumenten verwendete PIEDs

Neben AAS werden auch andere Substanzen wie Wachstumshormone wie Somatotropin (Human Growth Hormone, hGH), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und Insulin (15) aufgrund deren potenziellen anabolen Wirkung konsumiert, um Muskelmasse und/oder Leistungsfähigkeit zu erhöhen.(3, 4) Einige AAS-Konsumenten verwenden Clenbuterol, einen adrenergen Agonisten, dem mögliche anabole Eigenschaften zugeschrieben werden. Clenbuterol und andere illegale Stimulanzien wie Amphetamine sowie Schilddrüsenhormone haben auch fettverbrennende Eigenschaften, welche diese Substanzen bei Bodybuildern und Hobbysportlern beliebt machen, obwohl bei Überdosierung von Schilddrüsenhormonen auch fettfreie Körpermasse verloren gehen kann.(4)

Weiters verwenden einige Anwender Diuretika, um ihre Muskeln auf der Wettkampfbühne besser zu definieren oder um ihr Körpergewicht zu reduzieren, um in einer niedrigeren Gewichtsklasse antreten zu können.(4)

Maskierungsmittel verringern die Möglichkeit, eine verbotene Substanz nachzuweisen. So kann beispielsweise Epi-testosteron den Nachweis von Testosteron verschleiern.(4)

Manchmal werden Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung von Nebenwirkungen während oder nach dem Zyklus eingesetzt. Aromatasehemmer und Tamoxifen werden eingesetzt, um die östrogenbedingten Nebenwirkungen aromatisierbarer AAS wie Gynäkomastie und/oder Wassereinlagerungen zu minimieren, Isotretinoin zur Behandlung von Akne, Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen oder Finasterid gegen Haarausfall.(3, 6)

Bei längerem AAS-Konsum werden die körpereigene Testosteronproduktion und die Spermatogenese während und über Wochen bis Monate nach dem Zyklus unterdrückt. Um die hormonelle Erholung zu beschleunigen und die Symptome des Androgenentzugs zu vermeiden, nehmen die meisten Anwender eine Post-Cycle-Therapie (PCT) ein. Diese besteht meist aus einer Kombination von Tamoxifen, Clomifen oder hCG. Obwohl diese Strategie weit verbreitet ist, ist die Wirksamkeit der PCT nicht geklärt.(3) Auf das Thema „PCT“ wird in Kapitel 4.3.1 im Detail eingegangen.

Informationsquellen der Konsument*innen und medizinische Beratung

Bei der Entwicklung eines selbst entworfenen Behandlungsplans verbringen AAS-Konsument*innen viel Zeit mit der Recherche und der Suche nach Ratschlägen von erfahreneren Konsument*innen.(5) In der Vergangenheit entwickelte sich der AAS-Konsum in einer Subkultur von Fitnessstudios, in der Anfänger*innen, die sich für den Konsum

leistungssteigernder Substanzen interessierten, die Medikamente und Informationen von erfahreneren Nutzer*innen im Fitnessstudio erhielten, wobei häufig eine „Mentoren-Mentee-Beziehung“ entstand.(5)

Inhalt, Dosis und Dauer der Zyklen richten sich meist nach den Ratschlägen dieser selbsternannten Expert*innen und beruhen auf unbewiesenen Überzeugungen und persönlichen Erfahrungen. AAS-Zyklen sind selten identisch, was zeigt, dass es keine allgemein akzeptierten Richtlinien gibt, obwohl die meisten Anwender*innen feste Vorstellungen darüber haben, welche Art, Dosis und Kombination von AAS für ihren Zweck optimal sein sollte.(3)

Heute ist das Internet die am leichtesten zugängliche Quelle für Informationen über die Einzelheiten des illegalen AAS-Konsums. Es gibt zahlreiche Blogs und Foren, in denen AAS-Anwender*innen auf der ganzen Welt anonym Ratschläge erteilen oder einholen, Drogenquellen austauschen, Ergebnisse festhalten und gemeinsam Dosierungspläne erstellen können. Einige Benutzer*innen haben innerhalb der Internet-Bodybuilding-Gemeinschaft populäre Autorität erlangt und werden in Foren hochfrequent um medizinischen Rat gefragt.(5)

Eine weitere Informationsquelle sind spezielle „Ernährungsberater*innen“ bzw. „Coaches“, welche Personen gegen eine Gebühr, in der Regel jährlich oder monatlich, über AAS, Nahrungsergänzungsmittel, Training und Ernährungspläne beraten. Das verbreitete Wissen beruht in der Regel auf anekdotischen Erfahrungen und Interpretationen „halb-wissenschaftlicher“ Literatur.(5)

In Anbetracht der Tatsache, dass viele Ärzt*innen nur in geringem Maße mit AAS in Berührung kommen, und der Tatsache, dass viele "erfahrene" Anwender*innen mit den meisten verfügbaren AAS und ihren Begleitmedikamenten experimentiert haben, ist es nicht allzu weit hergeholt, dass die Erfahrungen dieser AAS-Anwender*innen bezüglich der erzielbaren Muskelhypertrophie, den Nebenwirkungen und den "optimalen" Selbstbehandlungsregimen aus erster Hand als "wertvoller" betrachtet werden als die Empfehlungen durchschnittlicher Ärzt*innen. In der Tat herrscht in der AAS-Gemeinschaft allgemeiner Konsens darüber, dass erfahrene AAS-Konsument*innen besser über den AAS-Konsum informiert sind als die meisten Ärzt*innen, was dazu beitragen kann, dass AAS-Konsument*innen zögern, ihren*ihre Arzt*Ärztin um Rat zu fragen, wenn unerwünschte Symptome auftreten.(5)

3 Methoden

Ziel der Arbeit ist es einerseits einen fundierten Überblick zu grundlegenden Fakten bezüglich anaboler androgener Steroide zu vermitteln und andererseits die Forschungsfragen „Wie häufig ist der Missbrauch anaboler androgener Steroide in der Allgemeinbevölkerung, welche Nebenwirkungen birgt der Konsum und wie werden sie therapiert?“ zu beantworten.

Es wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed am 01.07.2022 durchgeführt. Hierfür wurden folgende Suchbegriffe im Voraus festgelegt und anschließend für die Suche verwendet: („anabolic-androgenic steroid*“ OR „anabolic androgenic steroid*“ OR „anabolic steroid*“ OR „androgenic steroid*“ OR „AAS“ OR „designer steroid*“ OR „recreat* steroid*“ OR „performance enhanc* drug*“ OR „image enhanc* drug*“) AND („epidemi*“ OR „prevalence“ OR „incidence“ OR „adverse“ OR „effects“ OR „symptoms“ OR „consequences“ OR „complications“ OR „risk“ OR „therapy“ OR „treatment“ OR „management“ OR „support“ OR „diagnosis“)

Anschließend wurde der Suchzeitraum von 01.07.2002 bis 01.07.2022 beschränkt und alle Ergebnisse außerhalb des definierten Zeitraums exkludiert. Anhand eines Screenings des Titels, der Zusammenfassung oder des Volltextes der Artikel wurden jene, die irrelevant für die Beantwortung der Forschungsfragen waren, ausgeschlossen.

4 Ergebnisse

Im nachfolgenden Teil werden die Ergebnisse der Literaturrecherche wiedergegeben. Angelehnt an die Forschungsfrage wird das Kapitel hierbei in einen „Epidemiologie“- , „Nebenwirkungen“- sowie „Therapie“-Teil gegliedert.

4.1 Epidemiologie

Die exakte Epidemiologie des AAS-Konsums unter Sportlern*innen sowie der Allgemeinbevölkerung lässt sich aufgrund einer limitierten Datenlage nur schwer ermitteln.(1)

Es existieren nur sehr wenige aktuelle fragebogengestützte Studien zum AAS-Konsum bei Spitzensportler*innen.(63, 64)

Eine 2013 publizierte Arbeit, in welcher Elite-College-Athlet*innen in den Vereinigten Staaten befragt wurden, ermittelte eine Lebenszeit-Prävalenz des AAS-Konsums von etwa 20 % unter dieser Personengruppe.(65) Die mit Standardfragebögen erhobenen Daten sind jedoch tendenziell als unzuverlässig einzustufen, da hierbei die Wahrscheinlichkeit der nicht wahrheitsgetreuen Beantwortung von Fragen verhältnismäßig hoch ist. Grund hierfür ist die Tendenz der Befragten, vermehrt mit gesellschaftlich akzeptierten Antworten zu respondieren. Diesbezüglich wurden Erhebungen mit hypothetischen Fragen eingesetzt, um die Wahrhaftigkeit dieser Umfragen zu erhöhen.(1)

Eine 2013 durchgeführte Umfragestudie mit 212 Elite-Leichtathlet*innen ergab, dass über 10 % dieser Personen eine hypothetische leistungssteigernde Droge einnehmen würden, die zwar illegal, aber nicht nachweisbar ist, wenn diese Droge eine olympische Goldmedaille garantieren würde.(66)

Fragebogengestützte Studien, welche innerhalb der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden, haben Lebenszeitprävalenzraten von 1 % bis 15 % ergeben.(1) Das Studiendesign bezieht sich jedoch oft fälschlicherweise nur auf einen aktuellen Konsum unter den Studienteilnehmer*innen, sowie hauptsächlich auf Proband*innen im Jugendalter.(63, 67)

Eine aktuelle Analyse legt nahe, dass 2,9 bis 4 Millionen Amerikaner*innen im Alter von 13 bis 50 Jahren mindestens einmal AAS zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens konsumiert haben.(7, 17) Ungefähr 98% dieser Personen sind Männer. Ca. 30 bis 35 % dieser Gruppe,

d.h. etwa eine Million Männer, sind von AAS abhängig, d.h. sie haben AAS über viele Jahre hinweg konsumiert, oft trotz der negativen medizinischen und psychiatrischen Auswirkungen.(7) Derselbe Anteil hat laut dieser Analyse außerdem AAS in hohen Dosierungen lange genug konsumiert, um Symptome eines AAS-Entzugs zu erleben.(1)

Weiters fanden Forscher*innen heraus, dass das Durchschnittsalter beim ersten AAS-Konsum 22 Jahre beträgt und dass 13,1 % der Konsument*innen vor ihrem 18. Geburtstag mit dem Konsum von AAS beginnen.(17)

Außerdem weist laut Cohen et al. der überwiegende Anteil der AAS-Konsument*innengruppe einen leicht überdurchschnittlichen sozioökonomischen Status auf und würde sich als Menschen mit perfektionistischen und sehr zielorientierten Charakterzügen beschreiben.(5)

Die Lebenszeitprävalenz des AAS-Konsums in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung mag in den Vereinigten Staaten höher sein als in vielen anderen Regionen der Welt, aber die Prävalenz des AAS-Konsums ist weltweit stark verbreitet.(64, 67-69)

Eine große schwedische Studie aus dem Jahr 2012, bei der eine Stichprobe der Allgemeinbevölkerung mit einem Standardfragebogen befragt wurde, ergab eine bereinigte Lebenszeitprävalenz des AAS-Konsums von 0,7 % bei Männern und 0,002 % bei Frauen.(67)

Eine 2014 durchgeführte Metaanalyse weltweiter Studien zum AAS-Konsum ergab eine Lebenszeitprävalenz von 6,4 % bei Männern und 1,6 % bei Frauen. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Analyse durch eine erhebliche Überrepräsentation von Fragebogenstudien mit Athlet*innen, Häftlingen, Nutzer*innen von Sportvereinen und Fitnessstudios sowie anderen Gruppen mit einem höheren Risiko für die Angabe von AAS-Konsum verzerrt wurde, sodass hier vermutlich ein Selektions-Bias vorlag.(64)

Die genauesten Daten zur Schätzung der Prävalenz des Konsums von leistungssteigernden Drogen stammen aus Studien mit Fragebögen, welche randomisierte Antworttechniken verwenden.(63, 70) Bei dieser Technik müssen die Befragten eine Aktivität mit einer bekannten zufälligen Wahrscheinlichkeitsverteilung bei jeder Frage durchführen.(1) Je nach Ergebnis dieser Aktivität beantwortet der*die Befragte eine Frage mit einer erzwungenen Antwort oder mit der Wahrheit.(1) Die Forscher*innen kennen das Ergebnis der stochastischen Aktivität nicht und wissen nicht, ob der*die Befragte mit einer erzwungenen Antwort oder mit der Wahrheit geantwortet hat. Ein Beispiel hierfür wäre folgendes: Eine Versuchsperson wird gefragt: "Haben Sie in den letzten 5 Jahren länger als einen Monat AAS konsumiert?" Der*die Befragte wird aufgefordert, mit "Ja" zu antworten, wenn das

Ergebnis eines Münzwurfs "Kopf" ist (dies stellt die erzwungene Antwort dar), und wahrheitsgemäß zu antworten, wenn das Ergebnis eines Münzwurfs "Zahl" ist. Wenn niemand AAS verwendet, spiegelt die Antwortquote die Ergebnisse der Münzwürfe wider (50 %:50 %). Die Forscher*innen können die Prävalenz des AAS-Konsums bei den Befragten, welche die Wahrheit sagen, schätzen (immer als Spanne ausgedrückt), aber er kann die Antwort einer Person nicht kennen, da die Forscher*innen das Ergebnis des Münzwurfs nicht kennen.(1) Die Verwendung von randomisierten Antwortverfahren hat durchwegs zu höheren und genaueren Schätzungen gesellschaftlich wenig akzeptierter Verhaltensweisen geführt.(63, 70) Die Ergebnisse von Studien mit randomisierten Fragebögen deuten darauf hin, dass 20 % bis 60 % der Spitzensportler*innen angeben, im vergangenen Jahr irgendeine Art von verbotenen, leistungssteigernden Medikamenten konsumiert zu haben.(1) In diesen Studien wurde jedoch nicht die Art der leistungssteigernden Medikamente charakterisiert und insbesondere nicht die Verwendung von AAS im vergangenen Jahr ermittelt.(63, 71) Nichtsdestotrotz deuten diese Studien darauf hin, dass AAS von Spitzen- und Freizeitsportler*innen weitaus häufiger konsumiert werden, als es die durchgeführten Standardfragebogenstudien vermuten lassen.(1)

Obwohl sich die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit, der Medien und der politischen Entscheidungsträger*innen nach wie vor weitgehend auf den AAS-Konsum bei Leistungssportler*innen konzentriert, haben mehr als 80 % der AAS-Konsument*innen diese Drogen nie zu sportlichen Zwecken verwendet.(7) In Wirklichkeit handelt es sich bei mindestens vier von fünf AAS-Konsument*innen nicht um Leistungssportler*innen, sondern um Männer, die sich ein ihrer Meinung nach "verbessertes" Aussehen wünschen.(5) Es wird hierbei zwischen dem sogenannten „lifetime ever use“ von AAS und dem chronischen Gebrauch unterschieden. Die Lebenszeitprävalenz umfasst einen hohen Prozentsatz an kurzfristigem (sogar einmaligem) experimentellen Konsum bei Teenagern und jungen Männern.(1)

Die meisten chronischen AAS-Konsument*innen haben Anfang 20 mit dem Konsum begonnen. Viele Angehörige dieses Konsument*innentypus sind ehemalige Spitzensportler, Bodybuilder oder Gewichtheber, die an Muskeldysmorphie leiden.(22)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Lebenszeitprävalenz des Konsums von AAS bei Männern in der Allgemeinbevölkerung wahrscheinlich bei 1 bis 5 % weltweit liegt. Sie ist bei Männern wesentlich häufiger als bei Frauen (>50:1) und auch die Langzeitanwender*innen von AAS sind überwiegend männlich.(67, 69)

4.2 Nebenwirkungen

Der folgende Arbeitsteil befasst sich mit den Nebenwirkungen, die durch den Konsum von AAS entstehen können. Es ist aus Gründen der besseren Übersicht in organspezifische Kapitel gegliedert. Diese befassen sich mit den schädlichen Auswirkungen auf die jeweilige Organstruktur. Ein Abschnitt wird der HAARLEM Studie gewidmet, da sie die erste groß angelegte Studie zur prospektiven Analyse der Nebenwirkungen von AAS darstellt und einen besonderen Stellenwert zur Beantwortung der Forschungsfrage hat. Es gibt nur sehr wenige Studien zu den schädlichen Auswirkungen der Einnahme von AAS in supraphysiologischen Dosierungen sowie der Therapie dieser Nebenwirkungen in Bezug auf das weibliche Geschlecht. Da der Großteil der herangezogenen Literatur auf männliche Probanden ausgelegt ist, beziehen sich die Kapitel 4.2 bis 4.2.9 auf das männliche Geschlecht. Wenn spezifische Daten zu weiblichen Probandinnen verfügbar waren, wurde dies in den jeweiligen Kapiteln angeführt. Das Kapitel 4.2.10 soll die spezifischen Nebenwirkungen des AAS-Konsums beim weiblichen Geschlecht darlegen.

4.2.1 Die HAARLEM Studie

2011 wurde in Spaarne Gasthuis in Haarlem, Niederlanden die "Anabolenpoli" oder „AAS-Klinik“, eine Ambulanz für ehemalige sowie aktuelle AAS-Konsument*innen eingerichtet, um mehr Einblicke in die Merkmale von AAS-Konsument*innen, die Methoden des AAS-Konsums und die mit AAS-Missbrauch verbundenen Gesundheitsrisiken zu gewinnen. Dies ist weltweit die einzige Klinik, die sich in erster Linie auf die Unterstützung von Patient*innen mit gesundheitlichen Problemen im Zusammenhang mit AAS konzentriert.(3) In der ersten dort durchgeführten retrospektiven Studie bieten Smit, de Ronde et al. einen Überblick über alle Patient*innen, die zwischen Mai 2011 und Mai 2016 an die Klinik überwiesen wurden. Insgesamt 180 ehemalige oder aktuelle AAS-Anwender*innen besuchten die Klinik in diesem Zeitraum. Die Patient*innen hatten ein Durchschnittsalter von 34 Jahren (Spanne 19-61) und 99 % von ihnen waren männlich. Der typische Besucher war ein männlicher Amateur-Kraftsportler, der in seinem zweiten Lebensjahrzehnt mit der Einnahme von AAS begonnen hat.(3)

Berichtete Nebenwirkungen	n=160
Akne	60 (38 %)
Verminderte Libido	60 (38 %)
Gynäkomastie	55 (34 %)
Hodenatrophie	53 (33 %)
Agitation	43 (27 %)
Erektile Dysfunktion	32 (20 %)
Stimmungsschwankungen	26 (16 %)
Aggressivität	18 (11 %)
Fatigue	15 (9 %)
Ödeme	14 (9 %)
Schlaflosigkeit	10 (6 %)
Vermehrtes Schwitzen	9 (6 %)
Haarausfall	8 (5 %)
Infizierte Injektionsstelle	7 (4 %)
Suchtverhalten	6 (4 %)
Subfertilität	4 (3 %)
Synkope	3 (2 %)
Pruritus	2 (1 %)
Schlafapnoe	2 (1 %)
Wahnvorstellungen	2 (1 %)
Derealisation	1 (1 %)
Keine	7 (4 %)

Tabelle 3: berichtete Nebenwirkungen der Proband*innen. (Angelehnt an Table 5 aus: Smit DL, de Ronde W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview. *Neth J Med.* 2018;76(4):167.)⁽³⁾

96 % der Patient*innen berichteten über mindestens eine Nebenwirkung, die auf die Einnahme von AAS zurückzuführen war. Besonders häufig waren Akne, verminderte Libido, Hodenatrophie und Gynäkomastie. Generell konnte zwischen Nebenwirkungen unterschieden werden, die während eines Zyklus auftreten, wie Gynäkomastie, Flüssigkeitsretention und Aggressivität, und solchen, die nach einem Zyklus auftreten, wie erektile Dysfunktion und verminderte Libido.⁽³⁾

Es ist nicht genau bekannt, wie häufig und wie schwerwiegend bestimmte Nebenwirkungen sind, ob diese reversibel sind und ob es einen eindeutigen Zusammenhang mit der Androgendosis oder der Dauer der Einnahme gibt.⁽⁷²⁾ Daher haben Smit, de Ronde et al. eine prospektive Beobachtungsstudie initiiert, die sogenannte HAARLEM-Studie (Akronym für Health risks of Anabolic Androgenic steRoid use by maLE aMateur athletes). Sie ist die erste groß angelegte Studie zur prospektiven Analyse der Nebenwirkungen von AAS.⁽⁶⁰⁾

Probanden

Für die Teilnahme an der HAARLEM-Studie kamen Männer in Frage, die mindestens 18 Jahre alt waren und beabsichtigten, kurzfristig, d.h. innerhalb von zwei Wochen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, einen selbst initiierten AAS-Zyklus zu

beginnen. Die AAS mussten über ihre üblichen Methoden von den Probanden erworben werden. Der geplante Zyklus musste mindestens sechs Wochen dauern, mindestens zwei verschiedene AAS-Typen (oder einen AAS-Typ, welcher verschiedene AAS-Ester enthält, wie z.B. Testosteron-Mix/Sustanon) umfassen und im Durchschnitt eine wöchentliche Androgendosis von 200 mg oder mehr aufweisen.(73) Die dokumentierte durchschnittliche wöchentliche Androgendosis basierte auf den Angaben auf dem Etikett der AAS-Präparate. Da der genaue Gehalt an Androgenen nicht bekannt war, wurden alle Androgentypen als gleichwertig betrachtet (z.B. 1 mg Testosteron=1 mg Nandrolon=1 mg Stanozolol).(74) Ein Ausschlusskriterium war die Einnahme von AAS innerhalb von drei Monaten vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Außerdem wurde Männern die Teilnahme an der Studie verweigert, bei denen innerhalb von sechs Monaten vor der Aufnahme diverse psychiatrische Erkrankung diagnostiziert wurden.(73)

Klinikbesuche

Die Probanden besuchten die Klinik während des einjährigen Studienzeitraums viermal. Zu Beginn der Studie, d.h. innerhalb von zwei Wochen vor Beginn des AAS-Zyklus (T0), in der letzten Woche des AAS-Zyklus (T1), drei Monate nach Ende des Zyklus (T2) und ein Jahr nach dem Einschluss (T3) wurden medizinische Untersuchungen durchgeführt.(72)

Die Probanden wurden zu Gesundheitsbeschwerden, positiven Wirkungen und Nebenwirkungen sowie zu den letzten ärztlichen Kontakten und Krankenhausbesuchen befragt. Außerdem wurden fünf psychologische Fragebögen ausgefüllt (5-item World Health Organization (WHO) Wellbeing Index, WHO Quality of Life-BREF, Beck Depression Inventory, Aggression Questionnaire, Body Dysmorphic Disorder-Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (BDD-YBOCS)).(72)

Die Probanden wurden einer ärztlichen Routineuntersuchung inklusive Blutdruckmessung unterzogen. Die Haut wurde visuell auf Akne untersucht und gemäß James und Tisserand von 0 bis 4 bewertet. Das Brustgewebe wurde visuell und manuell auf Gynäkomastie untersucht und von 0 bis 4 eingestuft.(72)

Die laborchemisch untersuchten Parameter umfassten die Bestimmung von LH, FSH, 17- β -Östradiol, Gesamttestosteron, SHBG, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, Lipidparameter, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, alkalische Phosphatase (AP), γ -Glutamyltranspeptidase (GGT), Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST), Laktatdehydrogenase (LDH), Creatin-Kinase (CK) sowie prostataspezifisches Antigen (PSA).(72) Außerdem wurde eine Urinanalyse (Hämoglobin und Albumin)

durchgeführt. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mit der Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI) berechnet. Weiters wurde eine Samenanalyse mit Samenvolumen, Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Beweglichkeit und Vitalität (Anteil lebender Spermatozoen) durchgeführt, sowie das mittlere Hodenvolumen mittels Orchidometer bestimmt.(60)

Qualität der verwendeten AAS

Alle Probanden stellten AAS-Proben zur Verfügung. Insgesamt 272 AAS-Proben von 46 verschiedenen Marken, die von den ersten 55 Probanden zur Verfügung gestellt wurden, wurden mittels ultra-performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry analysiert.(73) Der spezifische AAS-Subtyp, wie auf dem Etikett angegeben, wurde in 129 (47 %) Proben nachgewiesen. In 184 (68 %) Proben wurden nicht deklarierte AAS gefunden. 134 (49 %) Proben enthielten eine höhere Anzahl von AAS als angegeben. In nur 35 (13 %) der Proben wurden ausschließlich die deklarierten AAS nachgewiesen. Keine AAS-Marke zeigte einheitliche Ergebnisse. In 6 % der Proben wurden überhaupt keine AAS gefunden. Nicht deklarierte pharmakologisch wirksame Bestandteile, die keine AAS sind, wurden in 39 (14 %) der analysierten Proben gefunden.(73)

Die Analyse, der von den Probanden der HAARLEM-Studie abgegebenen AAS, ergab somit eine auffallend geringe Qualität der im Umlauf befindlichen AAS-Produkte und bestätigt die Ergebnisse früherer Berichte zu diesem Thema.(73)

Merkmale des Zyklus

Die 100 Probanden, die nachbeobachtet wurden, führten einen AAS-Zyklus durch, der im Median 13 Wochen dauerte (Bereich 2-52), und verwendeten im Median vier Arten von AAS (Bereich 1-11).(73) Die mediane AAS-Dosis betrug 898 mg pro Woche (Bereich 250-3382) und die medianen Kosten eines AAS-Zyklus (einschließlich anderer PIEDs) beliefen sich auf 400 €, was einem Durchschnitt von 30 € pro Woche entspricht.(72, 73) 81 % der Probanden besorgten sich ihre AAS über lokale Händler*innen und/oder Bekannte.(73)

Testosteron wurde von 96 % der Probanden verwendet, gefolgt von Trenbolon (52 %) und Drostanolon (39 %). Andere PIEDs wurden von 57 Probanden verwendet, am häufigsten Wachstumshormon und Clenbuterol. Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung von Nebenwirkungen während des Zyklus wurden von 55 Probanden eingenommen, hauptsächlich hCG, Tamoxifen und Anastrozol. Eine PCT wurde von 80 Probanden für eine

mittlere Dauer von 4 Wochen (Bereich 1-8) durchgeführt. Die üblichen Wirkstoffe waren Tamoxifen, Clomifencitrat und hCG.(73)

Ergebnisse

Während des Nachbeobachtungszeitraums berichteten vier Probanden über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, d.h. Herzinsuffizienz, akute Bauchspeicheldrüsenentzündung, Selbstmordgedanken und Verschlimmerung einer Colitis ulcerosa.(72) Jeder Proband berichtete über mindestens eine negative gesundheitliche Auswirkung. Am häufigsten waren Wassereinlagerungen (56 %) und Unruhe (36 %) während des Zyklus sowie eine verminderte Libido (58%) nach dem Zyklus. Akne und Gynäkomastie wurden bei 28 % und 19 % beobachtet.(72)

Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse zu den aufgetretenen Nebenwirkungen, die im Rahmen der HAARLEM-Studie aufgetreten sind, werden in den Kapiteln 4.2.2 bis 4.2.6 sowie 4.2.8, welche organspezifisch erstellt wurden abgehandelt.

Limitationen

Die wichtigste Einschränkung der HAARLEM-Studienkohorte bestand darin, dass das Studiendesign eine vollständige Einstellung der AAS-Einnahme nach dem Zyklus vorsah. Es ist bekannt, dass ein kleiner Teil der Anwender (~5 %) AAS mehr oder weniger kontinuierlich verwendet. Außerdem wurden die AAS von den Probanden nicht mittels einer "Blast-and-Cruise"-Strategie angewendet. Konsumenten, welche diese Art der AAS-Anwendungen praktizieren wurden in der HAARLEM-Studie somit nicht berücksichtigt. Bei diesen Anwendungsschemata besteht in der Regel eine höhere kumulative AAS-Dosis, und möglicherweise nimmt diese Gruppe von Anwendern AAS auch häufiger ein.(72)

Eine weitere Verzerrung der Auswahl ergibt sich aus der Tatsache, dass die Probanden im Rahmen der Studie die Möglichkeit hatten, Gesundheitsvariablen kostenlos zu überwachen. Dies könnte bedeuten, dass sich die Kohorte aus allgemein vorsichtigeren Probanden zusammensetzte.(72)

Umgekehrt könnte dies auch ein Anlass für die Probanden gewesen sein, einen stärkeren AAS-Zyklus durchzuführen, da der Gesundheitszustand ohnehin überprüft wurde.(72)

Darüber hinaus basierte die Berechnung der kumulativen AAS-Zyklusdosis auf den Etikett-Angaben der angebotenen Produkte. Der Inhalt der AAS-Produkte stimmte aber oft nicht mit den Angaben auf dem Etikett überein.(72)

Eine zusätzliche Einschränkung bestand darin, dass sich diese Studie in erster Linie auf Männer beschränkte, um eine relativ homogene und leicht zugängliche Gruppe von Anwendern untersuchen zu können.(72)

Weiters lässt sich nicht ausschließen, dass die Probanden nach ihrem ersten Zyklus heimlich Androgene einnahmen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ein nicht angegebener Androgenkonsum durch eine Blutanalyse aufgedeckt worden wäre.(75)

Außerdem fand nur ein Klinikbesuch während des AAS-Zyklus statt. Die verwendeten Fragebögen bezogen sich auf die letzten ein bis zwei Wochen, so dass psychologische Veränderungen, die früher im Zyklus auftraten, möglicherweise nicht erfasst wurden.

Ein gewisser Recall-Bias könnte zu einer Untererfassung bestimmter Nebenwirkungen geführt haben.(72)

Weiters war der Nachbeobachtungszeitraum nach Beendigung des Zyklus relativ kurz, insbesondere in Anbetracht der langen Erholungszeit der Spermatogenese nach Absetzen der Androgene.(74)

Natürlich schließen die Ergebnisse dieser Studie mögliche langfristige Nebenwirkungen des Androgenmissbrauchs nicht aus. Weiters lassen sich durch das Design der Studie auch keine überzeugenden Aussagen über die Kausalität der seltenen, aber schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, die aufgetreten sind, tätigen.(72)

4.2.2 Endokrinologische Nebenwirkungen

Wie in Kapitel 2.2 genauer beschrieben, schüttet der im Vorderhirn gelegene Hypothalamus pulsatil Gonadotropin-Releasing-Hormon aus, welches über das Hypophysen-Portal-System zum Hypophysenvorderlappen gelangt.(17) Als Reaktion auf diesen Stimulus schüttet der Hypophysenvorderlappen sowohl FSH als auch LH aus. FSH wirkt auf die Sertoli-Zellen des Hodens, um die Spermatogenese zu fördern, während LH auf die Leydig-Zellen wirkt, um die Testosteronproduktion zu stimulieren.(17) Dies führt zu beeindruckend hohen intratestikulären Testosteronkonzentrationen (etwa dem 40-fachen des Serumspiegels), die für die Spermienproduktion unerlässlich sind.(17) Der Rest des Testosterons wird systemisch freigesetzt und übt die in Kapitel 2.1.4 beschriebenen physiologischen Wirkungen aus.(17)

Die Verabreichung exogener Androgene resultiert in einem AAS-induzierten hypogonadotropen Hypogonadismus, dem sogenannten „anabolic steroid-induced

hypogonadism“ (ASIH). Erhöhte Androgenspiegel im Blut aktivieren den Rückkopplungsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, was zu einer Inhibition der pulsatilen GnRH-Sezernierung und in weiterer Folge zu einem Rückgang von LH sowie FSH führt.(9) Beim weiblichen Geschlecht wird dadurch die Östrogen- und Gestagenproduktion sowie der Eisprung unterdrückt, woraus Amenorrhoe, Oligomenorrhoe und anovulatorische Unfruchtbarkeit resultieren können.(1)

Bei Männern führt dies wiederum fast immer zu einem niedrigen intratestikulären Testosteronspiegel mit einer daraus resultierenden Atrophie des Keimepithels.(17) Bei über 40 % der männlichen Anwender führt dies anschließend zu einer Hypospermatogenese und verminderter Spermienzahl im Ejakulat.(9, 17) Obwohl der Serumtestosteronspiegel durch exogene Verabreichung aufrechterhalten wird, kann ein angemessener intratestikulärer Testosteronspiegel nur durch endogene Produktion erreicht werden.(17) Die komplette Inhibition des intratestikulären Testosteronspiegels führt zu einem vollständigen Erliegen des Meiose-Prozesses bis hin zur Ebene der runden Spermatozoen.(9) Viele Männer, die AAS einnehmen, sind somit während der Zeit der Einnahme unfruchtbar.(1) Weiters bewirkt die Unterdrückung der HHG-Achse eine Hodenatrophie, einen Androgenmangel, eine Unterdrückung der Konzentration von SHBG und eine Beeinträchtigung der Libido und Erektionsfähigkeit.(1, 6, 60)

Die nachteiligen Auswirkungen von AAS auf das Fortpflanzungssystem werden sowohl über Androgenrezeptoren als auch über die Aromatisierung von Androgenen zu Östradiol vermittelt, welches die HHG-Achse ebenfalls stark hemmt.(6) Die sexuelle Funktionsstörung könnte außerdem auf die fehlende Östrogenwirkung auf das Gehirn zurückzuführen sein, da die Wirkung von Östradiol auf das Gehirn wichtig für die adäquate sexuelle Funktion sowie die Libido zu sein scheint.(1) Insbesondere in der Zeit nach dem Zyklus, wenn die endogenen Testosteronspiegel am niedrigsten sind, sind erektile Dysfunktion und verminderte Libido häufige Beschwerden von AAS-Anwendern.(5)

Die Beurteilung dieser Patienten wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die Art der verwendeten AAS in einzigartiger Weise zur Pathophysiologie der AAS-induzierten sexuellen Funktionsstörung beitragen kann. Bestimmte synthetische AAS, wie z.B. Nandrolon, sind dafür bekannt, dass sie bei alleiniger Anwendung erektile Dysfunktion verursachen.(5) Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf eine ungehinderte progestinähnliche Wirkung des Steroids und die relativ geringere androgene Aktivität seines 5- α -Metaboliten Dihydrondrolon (im Vergleich zu Dihydrotestosteron) zurückzuführen.(5)

Häufig versuchen AAS-Anwender mit der gleichzeitigen Verabreichung von injizierbarem Testosteronestern, das sexuelle Nebenwirkungsprofil von synthetischen AAS zu mildern.(5)

Nach dem Absetzen von Androgenen dauert es einige Zeit, bis sich die endogene Testosteronproduktion und die Spermatogenese erholen.(74) Wie schnell sich die endogene Testosteronproduktion erholt, hängt vermutlich in erster Linie von der Art und Dosis der Androgenpräparate ab, die in der letzten Phase des AAS-Zyklus verwendet werden.(74) Androgene werden, wie in Kapitel 2.4.7 ausführlich beschrieben meist als intramuskuläres Depot injiziert. Je nach Art der Fettsäurekette, an die das Androgen gebunden ist, kann die Plasmahalbwertszeit nach der Injektion Tage bis Wochen betragen.(74) Die verwendete Art dieses Esters variiert unter Anwenderkreisen. Jedoch handelt es sich dabei meist um Enanthat, Propionat, Decanoat, Undecanoat oder Acetat.(60)

Da die verabreichten Dosen ein Vielfaches der natürlichen endogenen Produktion betragen und diese oft in kurzen Intervallen konsumiert werden, kann sich eine beträchtliche kumulative Dosis bei Anwendern anhäufen. Somit kann es mehrere Wochen dauern, bis die exogenen Androgenspiegel niedrig genug sind, um eine Wiederaufnahme der endogenen Testosteronproduktion zu ermöglichen.(74) Weiters wird angenommen, dass aromatisierbare Androgene stärker unterdrückend wirken, da Östrogene eine stark hemmende Wirkung auf die Gonadotropinsekretion haben.(60)

Studien zur Empfängnisverhütung bei Männern liefern wertvolle Informationen über die Wiederherstellung der Keimdrüsenfunktion nach Verabreichung verschiedener Testosteronpräparate, wenn auch meist in Kombination mit Gestagenen.(74) Diese Studien zeigen, dass sich nach Absetzen des Testosterons die Gonadotropin- und Testosteronkonzentrationen im Serum in der Regel innerhalb von ein bis drei Monaten normalisiert haben und dass eine Wiederaufnahme der normalen Spermatogenese (Spermienkonzentration >20 Millionen/ml) in der Regel innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen der hormonellen Empfängnisverhütung bei 67 % der Männer zu beobachten ist.(1, 6) Eine erfolgreiche Wiederherstellung wird bei 100 % der Teilnehmer innerhalb von 24 Monaten nach Absetzen dieser Medikamente beobachtet.(6)

Die längere Dauer für die Erholung der Spermienkonzentration ist dadurch zu erklären, dass es etwa 90 Tage dauert, bis nach Beginn der Spermatogenese Spermien im Ejakulat erscheinen.(74)

Die in diesen Studien erzielten Ergebnisse sind jedoch nur beschränkt aussagekräftig, da AAS-Konsumenten in der Regel viel höhere Dosierungen und eine Vielzahl von

verschiedenen Androgenen (oft in Kombination) verwenden. Die meisten dieser Androgene, wie z.B. Trenbolon, Boldenon und Drostanolon, sind nicht für den menschlichen Gebrauch zugelassen und die Auswirkungen auf die Funktion der Keimdrüsen sind daher nicht adäquat untersucht.(74)

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017, welche sich mit den Auswirkungen viel höherer Dosierungen potenter AAS auf das Fortpflanzungssystem von Anwender*innen beschäftigt, wurden 33 Studien (1766 Anwender*innen und 2113 Nichtanwender*innen-Kontrollpersonen) gefunden, die die Kriterien für den Einschluss erfüllten. Die Hälfte der Proband*innen gehörte Kohortenstudien an.(1, 76) Drei Studien waren randomisierte, kontrollierte Studien und sechs Studien (keine randomisierten, kontrollierten Studien) hatten Daten zu weiblichen Probandinnen. Es gab sieben Studien mit Hormondaten (Testosteron- und/oder Gonadotropin-Konzentrationen) nach dem sofortigen Absetzen von AAS und während der Erholungsphase. Zudem gab es drei Studien mit Hormondaten vor Beginn des AAS-Konsums sowie während der Erholungsphase nach dem Absetzen des AAS-Konsums.(1) Die in diese Meta-Analyse einbezogenen Studien hatten im Allgemeinen eine AAS-Exposition von ≤ 1 Jahr. Weiters wiesen diese Studien eine erhebliche Heterogenität auf und das Verzerrungsrisiko der Studien war ebenso unklar. Aus den limitierten Daten geht hervor, dass sich die Serum-Gonadotropine innerhalb von 3 bis 6 Monaten auf normale Konzentrationen erholen, gefolgt von einer Erholung des Serum-Testosterons auf den Ausgangswert innerhalb von 6 Monaten bei den meisten, jedoch nicht allen Männern, die AAS ≤ 1 Jahr verwendeten.(1)

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass eine kürzere Dauer des AAS-Konsums, niedrigere Dosierungen, ein jüngeres Alter des Anwenders und höhere Ausgangstestosteronwerte mit einer schnelleren Erholung der HHG-Achse verbunden sein könnten.(6)

In der 2021 erschienenen Arbeit „Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study“ von Smit, de Ronde et al. wurde im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie der Einfluss von AAS auf das Reproduktionssystem bei 100 Männern untersucht.(74) Das Studiendesign der HAARLEM-Studie wird in Kapitel 4.2.1 im Detail erläutert. Während des Androgenmissbrauchs hatten 77 % der Probanden eine Gesamtpermienzahl (TSC) unter 40 Millionen. Drei Monate nach Ende des Zyklus (T2) unterschieden sich die Konzentrationen von Gesamttestosteron (-1,9 nmol/l, CI -12,2 bis 8,33, P=0,71) und freiem Testosteron (-38,6 pmol/l, CI -476 bis 399, P=0,86) nicht von der Ausgangskonzentration, während die mittlere TSC um 61,7 Millionen (CI 33,7 bis 90,0; P<0,01) unter der Ausgangskonzentration lag.(74)

Am Ende der Nachbeobachtung (T3) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für Gesamttestosteron (-0,82 nmol/l, CI -11,5 bis 9,86, P=0,88) und freiem Testosteron (-25,8 pmol/l, CI -480 bis 428, P=0,91) im Vergleich zum Ausgangswert, wohl aber für die Gesamtspermienzahl (-29,7 Millionen, CI -59,1 bis -0,39, P=0,05).(74)

Dass die Wiederherstellung der Spermatogenese wesentlich länger dauert als die hormonelle Wiederherstellung, erklärt den recht hohen Prozentsatz von Personen in dieser Studie mit subnormalem TSC zu Beginn der Studie (37 Probanden). Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um einen Mitnahmeeffekt eines Androgenkonsums kurz vor der Teilnahme an dieser Studie, wie der sehr hohe Anteil früherer Androgenkonsumenten in dieser Gruppe nahelegt.(77)

In der Studie betrug die geschätzte mittlere Zeit bis zur Erholung der TSC auf die Ausgangswerte 48 bis 69 Wochen, je nachdem, welche Gruppe als Referenz herangezogen wurde (eigene Kontrollgruppe vs. Kontrollgruppe ohne Androgenkonsum).(74)

Bei neun (11 %) Probanden lagen die Testosteronkonzentrationen am Ende der Nachbeobachtung jedoch unter dem Normalwert (T3) und 25 (34 %) Probanden hatten immer noch einen TSC-Wert unter 40 Millionen.(74) Die Merkmale dieser Probanden deuteten darauf hin, dass eine wiederholte Exposition gegenüber hochgradig supraphysiologischen Androgendosen zu einer chronischen Störung der endogenen Testosteronproduktion führen kann.(74) Der Nachbeobachtungszeitraum (nach dem Zyklus) war in dieser Studie jedoch relativ kurz, insbesondere in Anbetracht der langen Erholungszeit der Spermatogenese nach Absetzen der Androgene.(74)

Dazu passend haben diverse Fallserien gezeigt, dass viele Männer, die AAS in hoher Dosierung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr einnehmen, noch Jahre nach Beendigung des AAS-Konsums Symptome zeigen, die auf Hypogonadismus hindeuten und Serumtestosteronkonzentration aufweisen, welche unter dem Normalwert liegen.(1, 78, 79)

In diesen Fällen besteht das größte klinische Dilemma darin, welche Zeitspanne für die Erholung der HHG-Achse als "normal" angesehen wird und wann und in welchem Umfang alternative Ursachen untersucht werden sollten.(60)

Obwohl ein anhaltender oder permanenter Post-Androgenabusus Hypogonadismus (PPAAH) ein anerkanntes Syndrom ist, gibt es weder eine allgemein akzeptierte Definition, noch ist seine Pathogenese vollständig geklärt.(60, 78)

Bis heute ist umstritten, ob es sich bei PPAAH um eine eigenständige Entität handelt, die eine irreversible Schädigung wesentlicher Komponenten der HHG-Achse widerspiegelt, die durch eine langfristige Exposition gegenüber hohen Androgendosen verursacht wurde.(60,

80) Alternativ dazu können die anhaltend niedrigen Testosteronwerte das Ergebnis einer länger als erwartet andauernden Suppression von Androgendepots, eines unentdeckten andauernden Androgenmissbrauchs oder nicht diagnostizierter, nicht damit zusammenhängender Störungen sein.(60, 81)

4.2.3 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Androgenrezeptoren sind im Herzmuskel und in den großen Arterien vorhanden.(6) Obwohl einige kleine mechanistische Studien gezeigt haben, dass die Verabreichung physiologischer Testosterondosierungen, welche zu einem Wert von Gesamttestosteron und freiem Testosteron im mittleren Normbereich führen, mit einer verringerten Gesamtmortalität in Verbindung stehen, wurde die Verwendung supraphysiologischer AAS-Dosen durch Profi- und Freizeitsportler mit einer Reihe von unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen in Verbindung gebracht.(6, 9)

Seit Jahrzehnten wird in einzelnen Fallberichten bzw. kleinen Fallserien eine Vielzahl von nachteiligen kardiovaskulären Wirkungen in Verbindung mit AAS beschrieben, darunter Dyslipidämie, Bluthochdruck, verstärkte Atherosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmie, anormaler Herzbau sowie Narbenbildung und Hyperkoagulabilität.(1, 4, 82) In jüngerer Zeit haben größere kontrollierte Studien, bei denen eine Vielzahl von Methoden angewandt wurden, diese Ergebnisse bestätigt.(4)

Die rezent erschienene HAARLEM-Studie ist die bisher größte systematische und prospektive Studie, in welcher die kurz- bis mittelfristigen kardiovaskulären Auswirkungen des Androgenmissbrauchs prospektiv analysiert wurden.(75) Prospektive, randomisierte Studien zur Bewertung der langfristigen kardiovaskulären Auswirkungen des AAS-Konsums existieren jedoch nicht.(6)

Im folgenden Kapitel wird die derzeitige Datenlage bezüglich der Auswirkungen des AAS-Konsums auf das Herzkreislaufsystem, den Lipidmetabolismus sowie die Gerinnung näher beschrieben

Herzrhythmusstörungen

Es existieren Fallberichte zu potenziell tödlichen ventrikulären Arrhythmien bei Männern, die AAS konsumieren, welche hauptsächlich bei körperlicher Anstrengung auftreten.(6) Zu diesen Rhythmusstörungen gehören ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien,

ventrikuläre Ektopien, sowie Vorhofflimmern.(6, 83) Tatsächlich liegen Berichte über plötzliche Herztode bei männlichen AAS-Konsumenten vor, bei welchen in der Autopsie kein schuldhafter Thrombus bzw. kein Atherom nachgewiesen wurde.(6)

In anderen Autopsie-Studien wird ein unterschiedlicher Grad an Myokardfibrose bei Androgenkonsumenten beschrieben, was einen bekannten Risikofaktor für tödliche Herzrhythmusstörungen darstellt.(6, 84)

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen haben einige andere Arbeiten, welche zur Ergebnisfindung kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie verwendet haben, eine linksventrikuläre Hypertrophie, aber keine Fibrose gezeigt.(6, 85)

Die Forschungsgruppe von di Bello et al. nutzten die Videodensitometrie, um Veränderungen der Myokardtextur als frühes potenzielles Anzeichen einer Myokardschädigung bei AAS konsumierenden Gewichthebern zu identifizieren.(6) Sie stellten fest, dass der "zyklische Variationsindex" des interventrikulären Septums und der linken ventrikulären Hinterwand bei den Androgenkonsumenten im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant niedriger war, was auf Architekturveränderungen dieser Strukturen schließen lässt.(6) Von den Autor*innen wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Befunde eine fokale Zunahme des Myokardkollagens bei AAS-Konsumenten widerspiegeln. Dies könnte einen prädisponierenden Faktor für die beschriebenen Arrhythmien darstellen.(6)

Weitere mechanistische Erkenntnisse über die Auswirkungen von anabolen androgenen Steroiden auf das kardiale Reizleitungssystem haben diverse Tierstudien geliefert.(6) Durch die Beeinflussung des Kaliumkanals verändert die Verabreichung von supraphysiologischen AAS-Dosen an Ratten die Repolarisation der linken Herzkammer. Dies führt zu einer Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls.(6, 86)

Darüber hinaus haben Laborstudien gezeigt, dass Testosteron die intrazelluläre Kalziumfreisetzung über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor im Myokard stimuliert, was darauf hindeutet, dass eine Kalziumüberladung ein weiterer Mechanismus sein könnte, der die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöht.(6)

Anatomischer Umbau

Die Einnahme von AAS wird mit einer dosisabhängigen Zunahme der linksventrikulären Herzmasse bei Sportlern in Verbindung gebracht, was zu einer diastolischen Dysfunktion führen kann.(6, 87) Da die linksventrikuläre Hypertrophie jedoch als physiologischer Aspekt der kardialen Anpassung an abgestufte isometrische Übungen angesehen wird, ist es

schwierig, die direkten Auswirkungen von AAS auf die anatomische Umgestaltung zu bestimmen.(6, 87)

Klinische Studien haben bei AAS-Konsumenten mittels Echokardiogramm deutliche anatomische Veränderungen des Herzmuskels festgestellt, welche sich noch vor dem Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie bemerkbar machen können.(6, 88) Weiters haben Echokardiogramme von Sportlern, die AAS konsumieren, im Vergleich zu Nichtkonsumenten abnorme ventrikuläre Wandwellenformen gezeigt.(6) Dieses AAS-induzierte kardiale Remodeling wird über Androgenrezeptoren im Myokard vermittelt.(6, 88)

Die Verwendung von AAS führt wahrscheinlich auch zu einer direkten Toxizität für das Myokard. Autopsie-Studien beschreiben Myozytolyse, eosinophile Infiltrationen, Kollagenablagerungen, Fibrose und Veränderungen der kardialen Mikrozirkulation.(6, 89)

In einer weiteren postmortal durchgeführten pathologischen Studie, in der 87 verstorbene Männer, die positiv auf AAS getestet wurden, mit 173 Kontrollmännern verglichen wurden, wiesen AAS-Konsumenten eine signifikant größere Herzmasse auf, selbst nach Berücksichtigung von Körpermasse, Alter und Trauma in der Vorgeschichte.(4)

Wichtig zu erwähnen ist, dass zahlreiche neuere kontrollierte Studien (mit Hilfe der Echokardiographie oder der kardialen Magnetresonanztomographie zum Vergleich von AAS-Konsumenten mit nicht AAS-konsumierenden Sportlern und/oder Nichtsportlern) eine Kardiomyopathie bei AAS-Konsumenten nachgewiesen haben, die durch eine verringerte ventrikuläre Auswurfraction und eine verringerte diastolische Gewebegeschwindigkeit gekennzeichnet ist.(4)

Daten aus der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei Bodybuildern, die AAS konsumieren, zeigen eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie und ein spezifisches Muster der Myokardvernarbung.(6) Dieses erscheint als Anreicherung der septalen und posterolateralen Wand des linken Ventrikels und unterscheidet sich von dem Anreicherungsmuster, das typischerweise bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen zu sehen ist.(6, 90)

Wie zuvor erörtert, könnte dieses kardiale Remodeling die Grundlage für Arrhythmien und diastolische Dysfunktion bilden, die bei einigen Männern, die AAS verwenden, beobachtet werden.(6)

In einer Studie wurde bei AAS-Konsumenten auch eine verringerte Elastizität der Aorta festgestellt.(4, 91) Diese Veränderungen können tiefgreifend sein, sind aber nach AAS-Abstinenz zumindest teilweise reversibel.(4) Der Verlust der Gewebeelastizität könnte

jedoch zumindest partiell auf einen erhöhten Fibrosegehalt, der sich aus einer direkten AAS-induzierten Zellschädigung ergibt, zurückzuführen und daher möglicherweise irreversibel sein.(4, 89)

Weiters wurde in einer bildgebenden Studie mit 14 professionellen Gewichthebern, welche langfristig AAS konsumierten festgestellt, dass die Kalziumwerte in den Koronararterien viel höher waren, als bei Männern vergleichbaren Alters zu erwarten wäre.(4, 92) Fallberichte über das Auftreten von Myokard- oder Hirninfarkten durch atherosklerotische Veränderungen bei jungen Männern mit bekanntem oder vermutetem AAS-Konsum bestärken diese Annahme.(4, 93)

Bluthochdruck

Limitierte Daten deuten darauf hin, dass ein AAS-Konsum sowohl mit systolischer als auch mit diastolischer Hypertonie assoziiert ist und dass diese Assoziation positiv mit der Anwendungsdauer der ASS korreliert.(6, 94)

Einer der Mechanismen, durch welchen der Androgenmissbrauch zu erhöhtem Blutdruck führen kann, ist die Wasser- und Natriumretention, die häufig von Androgenkonsumenten angegeben wird.(75)

Obwohl der genaue Mechanismus noch unklar ist, wurde eine Hemmung der 11 β -Hydroxylierung durch AAS, die zu einer Cortisol-induzierten Aktivierung des Mineralkortikoid-Rezeptors führt, vermutet.(6)

In einer Studie an Männern mit Panhypopituitarismus wurde die Verabreichung von Testosteron mit einer Zunahme des extrazellulären Gewichts in Verbindung gebracht, die noch weiter anstieg, wenn hGH zur Behandlung hinzugefügt wurde.(6)

In der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen, rezent erschienenen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie der Einfluss von AAS auf den Blutdruck bei 100 männlichen Probanden untersucht.(75)

Am Ende des Zyklus (T1) waren die mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte im Vergleich zum Ausgangswert (T0) um 6,87 bzw. 3,17mmHg erhöht. Die Anzahl der Probanden mit einem systolischen und diastolischen Blutdruck über 140 bzw. 90mmHg betrug 35 und 23. Etwa drei Monate nach dem Zyklus (T2) unterschieden sich der mittlere systolische und diastolische Blutdruck nicht signifikant von der Baseline (T0).(75) Die Vorgeschichte des Androgenmissbrauchs, die Zyklusdauer, die wöchentliche Zyklusdosis, die Anzahl der Androgentypen und die Verwendung oraler Androgene standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Erholung eines der gemessenen Parameter, ebenso

wenig wie die Verwendung von PCT oder anderen illegalen Substanzen. Da die Nachbeobachtung auf ein Jahr begrenzt war, bleiben die langfristigen Auswirkungen des Androgenmissbrauchs auf die Blutdruckparameter ungewiss.(75)

Dyslipidämie

Der Konsum von AAS wurde mit Dyslipidämie, erhöhten Entzündungsmarkern und endothelialer Dysfunktion in Verbindung gebracht, die sich jeweils potenziell auf die Gefäßfunktion auswirken können.(6) Es wurden Erhöhungen des Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterins, eine Verringerung des HDL-Cholesterins und ein Anstieg der Triglyzeridkonzentration beobachtet.(6, 95) Diese Lipidanomalien können innerhalb weniger Monate nach Beginn des AAS-Konsum deutlich werden.(6)

Steroidhormone stimulieren die hepatische Lipase, welche HDL abbaut, wodurch dessen Konzentration sinkt und die Serumkonzentration von LDL als Endprodukt des Very Low Density Lipoprotein-(VLDL-)Abbaus steigt.(6) Die beschriebenen Wirkungen werden insbesondere mit oral verabreichten 17- α -alkylierten AAS in Verbindung gebracht.(4, 93)

Es wird angenommen, dass die beschleunigte Atherosklerose, die durch diese Lipoprotein-Anomalien entsteht, bei Sportlern während der Spitzenbelastung eine Herzsichämie auslösen kann.(6) Laut einem Fallbericht erlitt ein 22-jähriger Gewichtheber, der AAS einnahm und keine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Herzerkrankungen hatte, einen akuten Myokardinfarkt und wies eine beeindruckende Dyslipidämie auf (Gesamtcholesterin 596 mg/dL, LDL 513 mg/dL, HDL 14 mg/dL). 24 Tage nach Absetzen der AAS sanken sein Gesamt- und LDL-Cholesterin auf 283 mg/dL bzw. 220 mg/dL und seine HDL-Werte stiegen auf 35 mg/dL.(6) Obwohl sich die Lipoprotein-Anomalien dieses Sportlers innerhalb weniger Wochen verbesserten, kann es einigen Berichten zufolge bis zu 5 Monate nach dem Absetzen von AAS dauern, bis sich das Lipidprofil vollständig normalisiert.(6)

In einer nicht verblindeten Studie wurden die Serumlipoproteine und -lipide bei 19 Probanden, die sich selbst acht oder 14 Wochen lang AAS verabreicht hatten, sowie bei 16 Freiwilligen, die keine AAS einnahmen, untersucht. Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Forschungsarbeit in einer zweiten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie die Auswirkungen einer intramuskulären Verabreichung von Nandrolondecanoat (200 mg/Woche) über acht Wochen auf dieselben Variablen bei 16 Bodybuildern untersucht.(93) Anhand der Ergebnisse kam das Forschungsteam zur Schlussfolgerung, dass die gleichzeitige Verabreichung mehrerer AAS über einen Zeitraum von acht bzw. 14 Wochen eine vergleichbar tiefgreifende, ungünstige Auswirkung auf Lipide und Lipoproteine hat, die

trotz einer positiven Wirkung auf die Lipoprotein (a)-(Lp(a)-)Konzentration zu einem erhöhten atherogenen Lipidprofil führt.(93)

Diese Veränderungen blieben für einen bestimmten Zeitraum nach dem Absetzen von AAS bestehen. Die diesbezügliche Normalisierung der Werte korrelierte mit der Dauer des Substanzmissbrauchs. Die achtwöchige Verabreichung von Nandrolondecanoat wirkte sich nicht auf die Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen aus, obwohl sie die Lp(a)-Konzentrationen selektiv senken kann. Wie sich dies auf die Atherogenese auswirkt, konnte hierbei nicht aufgezeigt werden.(93)

In der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde auch der Einfluss von AAS auf den Lipidmetabolismus bei 100 männlichen Probanden untersucht.(75)

Zwischen dem Ausgangswert (T0) und dem Ende des Zyklus (T1) stiegen das mittlere LDL-Cholesterin und ApoB um 0,45mmol/L und 18,2mg/dl, während das mittlere HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 (ApoA1) innerhalb um 0,40mmol/L und 36,6mg/dl abnahmen.(75)

Das mittlere Gesamtcholesterin änderte sich in diesem Zeitraum nicht signifikant.(75) Die Einnahme von oralen Androgenen während des Klinikaufenthalts T1 war mit einem stärkeren Anstieg von LDL-Cholesterin und ApoB und einem stärkeren Rückgang von ApoA1 verbunden, verglichen mit Probanden, welche während T1 keine oralen Androgene einnahmen.(75) Der mittlere Lp(a)-Wert sank zwischen dem Klinikbesuch T0 und T1 um 37,6 %. Lp(a) war negativ assoziiert mit der Zyklusdauer und der wöchentlichen Zyklusdosis während des Klinikbesuchs T1.(75) Angiopoetin-ähnliches Protein 3 (ANGPTL3) stieg zwischen dem Ausgangswert (T0) und dem Ende des Zyklus (T1) um 20,3 % an. Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen ANGPTL3 und Gesamt- und LDL-Cholesterin.(75) Die Vorgeschichte des Androgenmissbrauchs, die Zyklusdauer, die wöchentliche Zyklusdosis, die Anzahl der Androgentypen und die Verwendung oraler Androgene standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Erholung dieser gemessenen Parameter.(75) Die Forschungsgruppe fasst zusammen, dass Androgenmissbrauch kleine, aber klinisch relevante negative Veränderungen des Fettstoffwechsels hervorruft, welche nach dem Absetzen des Zyklus rasch reversibel sind. Folglich wird jede nachteilige kardiovaskuläre Auswirkung des Androgenmissbrauchs nicht nur durch das Ausmaß der Auswirkungen auf das Lipidprofil bestimmt, sondern auch - und vielleicht in erster Linie - durch die Dauer des Androgenmissbrauchs. Da die Nachbeobachtung auf ein Jahr begrenzt war, bleiben die

langfristigen Auswirkungen des Androgenmissbrauchs auf kardiovaskuläre Erkrankungen ungewiss.(75)

Thrombose und Erythrozytose

Polyglobulie ist eine häufige und unerwünschte Folge der Einnahme von AAS.(4, 96) Androgene stimulieren die Erythropoese, indem sie die Empfindlichkeit gegenüber Erythropoietin erhöhen, die Hpcidin-Transkription unterdrücken und die Verfügbarkeit von Eisen für die Erythropoese erhöhen.(4, 96)

Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hämatokritwert und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist gut belegt.(75) Erythrozytose tritt bei etwa 40 % der Männer, die AAS verwenden, auf.(5, 6) Intramuskulär injizierbare Formulierungen führen im Vergleich zu transdermalen Präparaten eher zu einer Erythrozytose.(6)

Es gibt einige Hinweise darauf, dass die Einnahme von Androgenen mit Thrombose verbunden ist.(6, 97) Es wurde vermutet, dass die Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen der Mechanismus hinter diesem Risiko sein könnte, ähnlich wie das Risiko von Thromboembolien bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie.(6)

Es gibt jedoch auch Hinweise auf eine unabhängige Wirkung von Testosteron bei der Förderung von Thrombosen. Tatsächlich stimuliert Dihydrotestosteron, die Aktivierung von Monozyten in Endothelzellen.(6, 98) Ein Prozess, der bei akuten koronaren Ereignissen eine Rolle spielt.(6)

Androgene erhöhen auch das Kollagen und andere faserige Proteine in der Arterienwand.(6) Die Verabreichung von Testosteron an Personen mit familiärer und erworbener Thrombophilie wurde mit thrombotischen Ereignissen in Verbindung gebracht, die bereits vier bis sechs Monate nach Beginn der Behandlung auftreten können.(6, 99) Diese Ereignisse wurden ohne Erythrozytose beobachtet, was darauf hindeutet, dass andere Mechanismen beteiligt sein könnten.(6, 99)

Androgene stimulieren außerdem die Synthese von Gerinnungsfaktoren. So wird Danazol, ein synthetisches Androgen, bei Patienten mit Hämophilie zur Erhöhung der Faktoren VIII und IX eingesetzt.(6) Testosteron erhöht die Thromboxan-A₂-Rezeptordichte auf menschlichen Blutplättchen und fördert so deren Aggregation, was das Thromboserisiko weiter erhöhen kann.(6)

Orale Androgene werden auch mit einer Verringerung des Prostazyklinspiegels (einem Hemmstoff der Thrombozytenaggregation) in Verbindung gebracht und erhöhen den

Fibrinogenspiegel.(6) Tatsächlich sind bei Männern, die AAS einnehmen, Schlaganfälle aufgetreten, einige davon in Verbindung mit linksventrikulären Thromben.(6, 100)

Hyperhomocysteinämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für akute Myokardinfarkte und koronare Mehrgefäßerkrankungen und wurde mit endothelialer Dysfunktion, verminderter Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, erhöhtem oxidativem Stress, Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und Aktivierung der Gerinnungskaskade in Verbindung gebracht.(6, 101) Die Verwendung von AAS bei Bodybuildern wurde mit einer Hyperhomocysteinämie in Verbindung gebracht.(6, 102) Die Einnahme von AAS kann also über mehrere Mechanismen eine Thrombose begünstigen.(6)

Im Rahmen der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen, rezent erschienenen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde auch der Einfluss von AAS auf die Erythrozytose bei 100 männlichen Probanden untersucht.(75)

Das mittlere Hämoglobin und der Hämatokrit stiegen zwischen dem Ausgangswert (T0) und dem Ende des Zyklus (T1) um 0,33mmol/L (oder 0,53g/L) bzw. 3% an. Die Zahl der Probanden mit einem Hämatokrit-Wert von über 50% stieg von fünf auf 32. Der Anstieg des Hämatokrits war jedoch nicht mit längeren Zyklen oder einer höheren Androgendosis verbunden. Die mittlere Thrombozytenzahl stieg um $46,3 \times 10^9$. Die Einnahme von oralen Androgenen war mit einer höheren Thrombozytenzahl verbunden.(75)

Im Gegensatz zu einer physiologischen Testosteronersatztherapie bei hypogonadalen Patienten, konnten hier keine dosisabhängige Wirkung auf die Erythropoese beobachtet werden.(75, 103) Alle Wirkungen waren innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Androgene reversibel. Die Vorgeschichte des Androgenmissbrauchs, die Zyklusdauer, die wöchentliche Zyklusdosis, die Anzahl der Androgentypen und die Verwendung oraler Androgene standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Erholung eines der gemessenen Parameter.(75)

Das Forschungsteam kam zu dem Schluss, dass Androgenmissbrauch kleine, aber klinisch relevante negative Veränderungen der Erythrozytose hervorruft, die nach dem Absetzen des Zyklus rasch reversibel sind.(75)

4.2.4 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Längerer hochdosierter Konsum von AAS wurde mit negativen neuropsychiatrischen Wirkungen in Verbindung gebracht.(1, 104) Darunter fallen Probleme mit der

Impulskontrolle, Aggressionen, Angstzustände und Hypomanie oder Manie, während die Androgenabstinenz einen Zusammenhang mit Depressionen und Anhedonie aufweist. Außerdem werden eine AAS-Abhängigkeit sowie ein AAS-Entzugssyndrom in der Literatur beschrieben.(1, 72) Es existieren derzeit jedoch sehr wenig Daten über die langfristigen Folgen des AAS-Konsums auf das Gehirn.(104)

AAS könnten die Neurosignalisierung im Gehirn auf direktem Weg verändern, einschließlich der Wege, die den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) nutzen.(1, 4) Es wird angenommen, dass Veränderungen im GABAergen System viele der Verhaltenseffekte von AAS vermitteln.(6) In einer kontrollierten Studie mit 160 Sportlern berichtete ein Viertel der AAS-Konsumenten über schwere Stimmungsstörungen wie Manie, Hypomanie oder schwere Depression. Es bestand ein direkter Zusammenhang zwischen der AAS-Dosis und psychopathologischen Symptomen.(6) In einer randomisierten, placebokontrollierten Crossover-Studie wird eine supraphysiologische Dosis von Testosteron-Cypionat von 500 mg oder mehr pro Woche über einen Zeitraum von sechs Wochen mit Symptomen einer Manie, bei ansonsten gesunden Männern, in Verbindung gebracht.(6) Diese Zusammenhänge sind möglicherweise nicht kausal, da viele Männer AAS einnehmen, um ihr Körperbild zu verbessern. Diese Männer haben oft zugrunde liegende neuropsychiatrische Störungen, einschließlich Angst und Depressionen.(1)

Viele Männer leiden auch unter Muskeldysmorphie - einer Störung des Selbstbildes, welche in der fünften Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders als eine Form der körperdysmorphen Störung anerkannt ist, die durch eine pathologische Beschäftigung mit der eigenen Muskulatur gekennzeichnet ist.(6, 7) Personen mit Muskeldysmorphie verbringen typischerweise viel Zeit mit Muskeltraining in Fitnessstudios und entwickeln oft zwanghafte Verhaltensweisen, wie z.B. der ständigen Überprüfung ihres Aussehens im Spiegel oder der Weigerung, sich in öffentlichen Situationen zu zeigen, in denen ihr Körper zu sehen wäre.(7) Betroffene nehmen sich als zu dünn und schmal wahr, obwohl diese objektiv beurteilt, überdurchschnittlich muskulös sind.(22) Die erstmals in den 1990er Jahren beschriebene Muskeldysmorphie beeinträchtigt häufig in erheblichem Maße die soziale und berufliche Funktionstüchtigkeit, geht mit einer erhöhten Prävalenz von Stimmungs- und Angststörungen einher und ist nachweislich ein Risikofaktor für den Konsum von AAS und anderer PIEDs.(7) Weiters haben davon betroffene Männer im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger einen Suizidversuch unternommen, weisen eine

schlechtere Lebensqualität auf und konsumieren neben AAS häufiger auch andere Drogen.(6)

In der in Kapitel 4.2.1 beschriebene HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde vor Kurzem auch der Einfluss von AAS auf psychologische Parameter untersucht.(72)

In der Kohorte beendete ein Proband die Einnahme von Androgenen aufgrund von Suizidgedanken. Bei den anderen Probanden lösten AAS keine relevanten psychischen Störungen aus, wie die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen zeigten.(72)

Obwohl ein signifikanter Anteil der Probanden nach eigenen Angaben, während der Androgenexposition vermehrt aggressiv und unruhig war, ergab der Aggressionsfragebogen keinen erhöhten physischen Aggressionsindex. Die Durchschnittswerte der Fragebögen zum Wohlbefinden und zur Lebensqualität änderten sich während der Androgenexposition nicht signifikant. Am wichtigsten ist jedoch, dass die Erholungsphase nicht mit einer erhöhten Prävalenz depressiver Symptome verbunden war.(72)

Eine mäßige bis schwere körperdysmorphe Störung gemäß dem BDD-YBOCS-Fragebogen lag bei 32 % der Probanden zu Beginn der Studie vor. Die Werte blieben während des Androgenmissbrauchs trotz der Zunahme der Muskelgröße und -kraft unverändert, bemerkenswerterweise nahmen die Werte gegen Ende der Nachbeobachtung ab, obwohl Muskelkraft und Muskelmasse nach Beendigung der Androgenexposition rasch abnehmen.(72)

Die Schlussfolgerung der Arbeitsgruppe hinsichtlich dieser Ergebnisse lautet, dass die Androgenexposition und der Androgenentzug bei der überwiegenden Mehrheit der Anwender nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit führen. Diesbezügliche Langzeitnebenwirkungen des Androgenmissbrauchs schließen die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch nicht aus.(72)

Neben dem Auftreten neuropsychiatrischer Symptome während des AAS-Konsums wird der Entzug von AAS auch mit schweren depressiven Episoden, einschließlich Suizidgedanken, sowie dem Entstehen eines Suchtverhaltens gegenüber der AAS in Verbindung gebracht.(6, 78, 105) Modelle zur Erklärung der Pathophysiologie von Substanz-Abhängigkeiten stützen sich weitgehend auf Studien über Drogen mit "hedonischer" Wirkung, also Stoffe, die bei der Einnahme eine unmittelbare Belohnung in Form eines Rausches liefern. AAS hingegen erzeugen nur wenige unmittelbare berauschende Wirkungen und führen daher höchstwahrscheinlich über einen komplexeren Prozess zur Abhängigkeit.(105) Konkret stellen Kanayama et al. in der Arbeit „Treatment of Anabolic-Androgenic Steroid

Dependence“ die Hypothese auf, dass sich die AAS-Abhängigkeit bei verschiedenen Personen über einen oder alle drei der folgenden Mechanismen entwickelt:

I) Die anabolen Wirkungen stellen für die meisten Menschen die Hauptmotivation dar, mit dem illegalen AAS-Konsum zu beginnen. Wenn der AAS-Konsum erst einmal begonnen hat, setzen einige Konsumenten, für welche eine möglichst hypertrophierte Muskulatur eine unverhältnismäßig große Wichtigkeit darstellt, die Einnahme von AAS in immer höheren Dosen und über längere Zeiträume fort und tragen so zur AAS-Abhängigkeit bei.(105)

II) Die androgenen Wirkungen exogener AAS können zu einer Unterdrückung der HHG-Achse führen, was zu Hypogonadismus führt, welcher manchmal noch lange nach dem Absetzen der AAS anhält. Hypogonadismus führt in Verbindung mit anderen neuroendokrinen Faktoren zu einem gut charakterisierten AAS-Entzugssyndrom, welches durch eine Vielzahl von kortikalen Neurotransmittersystemen vermittelt wird und seit langem als potenzieller Faktor bei der Entwicklung einer AAS-Abhängigkeit anerkannt ist.(105) Männer, die mit der Einnahme von AAS aufhören, fühlen sich oft wochen- bis monatelang deprimiert, anhedonisch, ängstlich und haben ein geringes Selbstwertgefühl.(1) Das AAS-Entzugssyndrom veranlasst einige Personen, die zu dysphorischen Entzugserscheinungen neigen, den AAS-Konsum nach Beendigung der chronischen Einnahme wieder aufzunehmen, um diese Nebenwirkungen selbst zu behandeln.(1, 105) Dieses Phänomen ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht.(105)

III) Schließlich können AAS auch direkte belohnende oder hedonische Eigenschaften haben, die nicht so sehr durch ihre genomischen Wirkungen vermittelt werden, wie dies bei der anabolen und androgenen Wirkung der Fall ist, sondern eher durch die Effekte von AAS und ihren Metaboliten auf Plasmamembranen. Tierdaten deuten darauf hin, dass dieser dritte hedonische Mechanismus der AAS-Abhängigkeit biologisch ähnlich ist wie der Mechanismus der Abhängigkeit von klassischen Rauschmitteln, auch wenn er sich langsamer entwickelt und wahrscheinlich durch opioiderge Mechanismen moduliert wird.(105)

Eine kürzlich durchgeführte Analyse von 233 AAS-Konsumenten und -Nichtkonsumenten, bei der potenzielle Kausalverläufe anhand von gerichteten azyklischen Graphen untersucht

wurden, ergab beispielsweise, dass der AAS-Konsum das Risiko für die spätere Entwicklung von Opioidkonsumstörungen erheblich erhöht.(7)

Neben den Veränderungen der Neurotransmitter (wie GABA) und der möglichen Entstehung eines Abhängigkeitssyndroms durch AAS beeinflusst der Konsum dieser Substanzen das Gehirn auch über andere Mechanismen.(6) Dazu gehören die Bildung von β -Amyloid, erhöhter oxidativer Stress und negative Auswirkungen auf die Hirndurchblutung.(6, 106) Studien mit hochauflösender Magnetresonanztomographie zeigen, dass bei Gewichthebern, die AAS verwenden, strukturelle Veränderungen im Gehirn auftreten, darunter eine verringerte graue Substanz, ein verringertes Volumen des Putamens und eine dünnere Großhirnrinde im Vergleich zu altersgleichen Gewichthebern, die keine AAS verwendet haben.(6, 104) In einer Neuroimaging-Studie weisen AAS-Konsumenten im Vergleich zu nicht konsumierenden Gewichthebern erhebliche Defizite an Scyllo-Inositol in der anterioren cingulären Region des Gehirns auf.(7, 107) Scyllo-Inositol schützt vor der Toxizität von β -Amyloid, welches mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht wird. Dieser Aspekt deutet darauf hin, dass ein Mangel an Scyllo-Inositol ein möglicher Mechanismus sein könnte, durch den AAS zu einer frühen Demenz beitragen könnten.(7) Obwohl diese Ergebnisse keine Kausalität belegen, besteht die Sorge, dass die langfristige Einnahme von AAS zu einer zerebralen Atrophie führen könnte.(6)

In der Tat haben präklinische Studien gezeigt, dass die Verabreichung von AAS neuronale Apoptose und eine veränderte Expression des Nervenwachstumsfaktors (NGF), der für die neuronale Differenzierung und das Überleben wichtig ist, auslösen kann.(6)

Schließlich wurde beobachtet, dass AAS in supraphysiologischen Dosen in vitro toxische Wirkungen auf neuronale Zellen ausüben, was die Besorgnis weckt, dass die langfristige Einnahme hoher Dosen dieser Substanzen zu einer früh einsetzenden Demenz führen könnte.(7)

Neuere Daten zeigen neuartige Mechanismen auf, durch die sich AAS auch nachteilig auf die motorischen Neuronen auswirken können. So wurde beispielsweise vor kurzem vermutet, dass AAS-Missbrauch zu der erhöhten Prävalenz der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bei Fußball- und American-Football-Spielern beiträgt.(6)

4.2.5 Hepatologische Nebenwirkungen

Es ist weit verbreitet, dass Testosteron hepatotoxische Wirkungen hat.(1) Die Hepatotoxizität und andere hepatische unerwünschte Wirkungen des AAS-Konsums sind jedoch im Allgemeinen auf oral aktive 17- α -alkylierte Wirkstoffe beschränkt.(6)

Diese Androgene werden durch Substitution von 17- α -Wasserstoff durch eine Methyl- oder Ethylgruppe am Steroidkern synthetisiert, wodurch eine Deaktivierung während des hepatischen First-Pass-Stoffwechsels verhindert, und eine orale Verabreichung ermöglicht wird.(6) Ein längerer Konsum von 17- α -alkylierte Wirkstoffen führt zu einem Anstieg der hepatischen lysosomalen Hydrolasen, einer Verringerung der Aktivität des mikrosomalen Arzneimittel-metabolisierenden Enzymsystems und einer Abnahme der Aktivität des mitochondrialen Atmungskettenkomplexes.(6) Die durch orale AAS verursachte Hepatotoxizität ist durch hohe Bilirubinwerte gekennzeichnet und verursacht eine ausgeprägte Gelbsucht.(72) Diese geschilderten Veränderungen können auch bei Abwesenheit erhöhter Leberparameter auftreten.(6, 108)

Hepatische Peliosis, cholestatische Gelbsucht, spontane Leberrupturen und hepatische Neoplasmen und in seltenen Fällen auch Leberzellkarzinome, stehen in Zusammenhang mit der kumulativen Dosis und der Dauer des Konsums von oralen ASS.(6, 109) Diese Ergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf Daten von Fallberichten.(6, 108) Einige Daten deuten darauf hin, dass diesbezügliche Peliosen und Leberadenome erst bei der Autopsie festgestellt werden und sich im Laufe des Lebens nicht klinisch bemerkbar machen. Als Mechanismen werden ein Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies und eine mitochondriale Degeneration der Hepatozyten vorgeschlagen.(6, 110) Außerdem wird über Fälle von Testosteronrezeptor-assoziierten hepatozellulären Karzinomen berichtet.(109)

Die Häufigkeit der AAS-induzierten Hepatotoxizität wird jedoch möglicherweise überschätzt, da die Rhabdomyolyse bei starkem Training die Transaminasen erhöhen kann und dieser Befund fälschlicherweise als Beweis für eine gestörte Leberfunktion interpretiert werden kann.(4)

In der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde auch der Einfluss von AAS auf die Leberparameter untersucht.(72)

Vor Beginn des AAS-Zyklus (T0) waren die Konzentrationen von ALT, AST, LDH und CK bei 39 %, 41 %, 11 % bzw. 8 2% der Probanden erhöht. Während der Androgenexposition (T1) stiegen die mittleren Werte dieser Variablen signifikant an und kehrten drei Monate

nach dem Zyklus (T2) zum Ausgangswert zurück. Die mittleren Konzentrationen von Bilirubin, GGT und ALP nahmen während der Androgenexposition (T1) leicht ab und kehrten nach drei Monaten (T2) auf den Ausgangswert zurück.(72)

Die wöchentliche AAS-Dosis, die Dauer des Zyklus und die Verwendung von oralen AAS standen nicht in Zusammenhang mit dem Ausmaß der Abweichungen, ebenso wenig wie andere PIEDs oder selbst verabreichte Medikamente, die während oder nach dem Zyklus verwendet wurden. Am Ende der Nachbeobachtung (T3) war keiner der Laborparameter im Vergleich zum Ausgangswert (T0) signifikant unterschiedlich.(72)

Von der Kohorte berichteten 67 % über die Verwendung oraler Steroide. Konträr zu der Aussage, dass orale AAS mit hohen Bilirubinwerten und Ikterus in Verbindung stehen, gingen die mittleren Bilirubin-, ALP- und GGT-Werte während der Androgenexposition leicht, aber signifikant zurück und erreichten innerhalb von drei Monaten wieder den Ausgangswert.(72)

Obwohl der Anstieg der Konzentrationen von ALT, AST und LDH der meisten Probanden auf eine Leberschädigung hindeuten könnte, geht die Forschungsgruppe davon aus, dass dies das Ergebnis eines häufigen schweren Trainings ist, was durch den steilen Anstieg der CK-Konzentrationen, während der Androgenexposition bei fast allen Probanden unterstrichen wird. Somit schließen Smit et al., dass (sub)akute Leberschäden bei Androgenkonsumenten selten sind, obwohl orale anabole Steroide weit verbreitet sind.(72)

4.2.6 Nephrologische Nebenwirkungen

Die Mechanismen, welche bei Nierenschäden im Zusammenhang mit Androgen-Missbrauch eine Rolle spielen, sind derzeit noch nicht genau untersucht.(6) Es gibt mehrere potenzielle Faktoren, die Nierenschäden bei AAS-Konsumenten verursachen oder zu diesen beitragen könnten.(72)

Androgen-Missbrauch wird mit erhöhtem Blutdruck in Verbindung gebracht, der zu Nierenschäden beitragen kann.(72) Der Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen könnte außerdem auf Verunreinigungen oder Verfälschungen in AAS-Präparaten zurückzuführen sein.(1)

Bei muskulösen AAS-Anwendern, die schwere Gewichte heben, kann es zu einer Rhabdomyolyse kommen, manchmal mit massiven Erhöhungen der Serum-Kreatinkinase-

Werte, die zu Myoglobinurie, verminderter glomerulärer Filtration und gelegentlich zu akutem Nierenversagen führen können.(72)

Bei Männern, die aufgrund von oralem AAS-Konsum eine Cholestase entwickeln, können erhöhte Plasmakonzentrationen von Gallensalzen zu einer Gallensäure-Nephropathie aufgrund der Ablagerung von Gallensäureabdrücken in den Tubuli führen.(6, 111)

Es wird vermutet, dass AAS-Missbrauch bzw. die daraus resultierende erhöhte Körpermasse bei anfälligen Personen zu fokal-segmentaler Glomerulosklerose führen kann.(72) In einer kleinen Fallserie werden zehn Fälle von fokal-segmentaler Glomerulosklerose bei Patienten, welche häufigen AAS-Konsum aufwiesen dokumentiert.(4).

Ebenso zeigen Daten aus Tierversuchen, dass die Verabreichung von Testosteron die Nierenschädigung durch eine Stimulierung der Tumornekrosefaktor- α -(TNF- α -)Produktion verschlimmert, und die pro-apoptotischen und profibrotischen Signalwege verstärkt, indem es einen Caspase-abhängigen apoptotischen Weg aktiviert.(6, 112)

Darüber hinaus erhöhen Androgene auch die tubuläre Natrium- und Wasserresorption durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und durch Hochregulierung von Endothelin.(6)

In einer 2020 durchgeführten Querschnitts-Kohortenstudie wurde von 57 aktuellen AAS-Konsumenten, 28 ehemaligen AAS-Konsumenten und 52 Gewichthebern ohne AAS-Konsum die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) der Teilnehmer auf der Grundlage der Serumkreatinin- und Cystatin-C-Werte (eGFRcr-cys) unter Verwendung der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) berechnet.(113) Die eGFRcr-cys, eGFRcr und eGFRcys präsentierten sich bei aktuellen AAS-Konsumenten am niedrigsten, bei früheren Konsumenten im mittleren Bereich und bei Nichtkonsumenten am höchsten. Die eGFRcr-cys stand jedoch weder in signifikantem Zusammenhang mit der Dauer der Abstinenz seit der letzten AAS-Exposition bei ehemaligen Konsumenten noch mit der Lebenszeitdauer des AAS-Konsums bei den aktuellen Konsumenten. Diese Assoziationen wurden anhand von verallgemeinerten linearen Regressionsmodellen, welche um plausible Störvariablen wie Alter, Ethnie, Tabak-Alkohol-, sowie Drogenkonsum etc. bereinigt waren, geschätzt.(113)

Die Autor*innen schlussfolgern, dass die Ergebnisse entweder auf eine direkte toxische Wirkung von AAS auf die Niere oder eine indirekte Wirkung, welche durch mögliche Mediatorvariablen (wie durch AAS-induzierten Muskelabbau oder kardiovaskulären Anomalien) verursacht wird, hindeuten. Eine Nicht-AAS-Wirkung, die auf nicht gemessenes Confounding zurückzuführen ist, wäre ebenfalls denkbar.(113)

Auch in der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen, rezent erschienenen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde auch der Einfluss von AAS auf die Nierenparameter untersucht.(72)

Die eGFR lag bei 99 % der Probanden bei Studienbeginn (T0) im Referenzbereich, nahm während der Androgenexposition (T1) leicht ab und kehrte drei Monate nach dem Absetzen der AAS (T2) auf den Ausgangswert zurück. Die Harnstoffkonzentration war bei 62 % der Probanden zu Beginn der Studie (T0) leicht erhöht und folgte einem ähnlichen Muster wie die eGFR. Die Laboranalyse zeigte einen geringen, aber reversiblen Anstieg der mittleren Kreatininkonzentration während des AAS-Konsums und eine neue oder fortschreitende Proteinurie (gemessen mit dem Urinteststreifen) bei 16 % der Probanden.(72)

Dabei ist zu beachten, dass die Schätzung der Nierenfunktion unzuverlässig sein kann, da Kreatinin ein Muskelabbauprodukt ist und die Muskelmasse während des AAS-Konsums erheblich zunimmt.(72)

Am Ende der Nachbeobachtung waren alle Nierenparameter im Vergleich zum Ausgangswert ähnlich oder leicht verbessert. Das Forschungsteam schloss aus diesen Ergebnissen, dass Androgen-Missbrauch, selbst in hohen Dosen, nicht zu akuten Nierenschäden führt. Natürlich schließen die Ergebnisse dieser Studie mögliche Langzeitnebenwirkungen des Androgen-Missbrauchs nicht aus.(72)

4.2.7 Muskuloskelettale Nebenwirkungen

Es häufen sich die Fallberichte über Sehnenrisse bei Männern, die anabole und androgene Steroide verwenden.(114)

In der 2015 publizierte Kohortenstudie „Ruptured tendons in AAS users“ von Kanyama et al. wurde die Krankengeschichte von 142 erfahrenen männlichen Bodybuildern im Alter von 35 bis 55 Jahren erhoben, die im Rahmen von zwei Studien rekrutiert wurden. Von diesen Männern berichteten 88 über einen kumulativen AAS-Konsum von mindestens zwei Jahren und 54 über keinen AAS-Konsum in der Vergangenheit. Bei den Männern, die über einen Sehnenriss in der Vorgeschichte berichteten, wurden die Umstände der Verletzung, Prodromalsymptome, begleitender Drogenkonsum sowie Einzelheiten zum aktuellen und lebenslangen AAS-Konsum erfasst.(114)

19 (22 %) der AAS-Konsumenten, aber nur drei (6 %) der Nicht-Konsumenten berichteten über mindestens eine Sehnenruptur im Leben.(114)

Somit wird geschlussfolgert, dass AAS-Konsumenten im Vergleich zu Bodybuildern, welche keine AAS konsumieren, ein erhöhtes Risiko für Sehnenrisse, insbesondere für Risse der Oberkörpersehnen (meist der Trizepssehne), aufweisen.(114)

Mögliche pathophysiologische Erklärung für dieses Phänomen sind folgende:

I) Androgene erhöhen erwiesenermaßen die Skelettmuskelmasse und -kraft.

Diese Anpassungen der Skelettmuskulatur treten im Vergleich zu den Anpassungen im Bindegewebe schneller auf, sodass die Sehnen möglicherweise nicht darauf vorbereitet sind, der gesteigerten Belastung, welche durch die verhältnismäßig stark hypertrophierte Muskulatur erzielt werden kann, standzuhalten.(6)

II) Weiters deuten limitierte Daten darauf hin, dass der Konsum von AAS den Metabolismus von Typ-1-Kollagen negativ beeinflusst und schädliche Auswirkungen auf die Architektur der Sehnen ausüben kann.(4, 6)

Obwohl Studien an Mäusen gezeigt haben, dass die Verabreichung von AAS mit einer Degeneration des Kollagens und einer Verringerung der Zugfestigkeit der Sehnen einhergeht, ergab die elektronenmikroskopische Analyse von gerissenen Sehnen bei AAS-Konsumenten keinen Unterschied in der Ultrastruktur der Kollagenfibrillen im Vergleich zu Nicht-Konsumenten.(6)

Weitere muskuloskelettale Nebenwirkung des AAS-Konsums sind die Myositis ossificans, die ausschließlich bei Männern auftritt, die intramuskuläre Injektionen verwenden, sowie der vorzeitige Epiphysenschluss bei jugendlichen Konsumenten.(6, 115) Letzteres ist beschränkt auf den Einsatz aromatisierbarer AAS und kann zu einer geringeren Endkörpergröße des Jugendlichen führen.(6)

4.2.8 Nebenwirkungen der Haut- und Hautanhangsgebilde

Das Vorhandensein von Androgenrezeptoren in der Haut sowie in gewissen Hautanhangsgebilden stellt eine potenzielle Quelle für Nebenwirkungen beim Konsum von AAS dar.(6) Androgene beeinflussen mehrere Funktionen der menschlichen Haut, einschließlich Wachstum und Differenzierung der Talgdrüsen, Haarwachstum, die epidermale Barriere und auch die Wundheilung, hauptsächlich durch einen mehrstufigen intrazellulären Signalweg.(116)

Erkrankungen wie Akne vulgaris und Follikulitis werden häufig bei AAS-Konsumenten beobachtet.(6) Hautbiopsien von Patienten, welche an diesen Nebenwirkungen leiden, zeigen eine Hypertrophie der Talgdrüsen, eine Zunahme der Hautoberflächenlipide und eine erhöhte Population von Propionibacterium acnes- und Staphylococcus aureus-Bakterien. Im Allgemeinen ist die durch AAS induzierte Akne jedoch reversibel und verschwindet nach dem Absetzen der Substanz wieder.(6)

Intramuskuläre Injektionen von AAS werden auch mit Haut- und Muskelabszessen in Verbindung gebracht.(6, 7)

Sowohl injizierbare als auch orale AAS werden außerdem mit nekrotisierender Myositis in Verbindung gebracht, die zu schwerer Rhabdomyolyse führen kann.(6, 117)

Gynäkomastie oder schmerzhaftes Brustvergrößerung ist eine weitere häufige und belastende Komplikation des AAS-Konsums, die bei bis zu der Hälfte aller Anwender auftritt.(5)

Die Symptome sind zum Teil auf ein Ungleichgewicht der T/E-Signalübertragung im Brustgewebe zurückzuführen. Sie können in der Zeit nach dem Zyklus auftreten, und zwar aufgrund einer tiefgreifenden ASIH, der Verabreichung von hCG (und der anschließenden Erhöhung des E2-Spiegels infolge der Aromatisierung) sowie aufgrund eines systemweiten Rückgangs der endogenen Androgensignalübertragung.(5)

Die Symptomatik kann aber auch während des Zyklus auftreten, abhängig von den relativen anabolen und androgenen Wirkungen sowie von den gestagenähnlichen Wirkungen der verwendeten Medikamente.(5)

AAS-Präparate, die für eine Aromatisierung anfällig sind, verursachen mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Gynäkomastie.(5) Finasterid, das von bis zu 10 % der AAS-Anwender zur Behandlung von Alopezie verwendet wird, kann diesen Effekt verstärken.(5)

Eine Verwendung von hCG, welche von mehr als 40 % der AAS-Anwender berichtet wird, kann eine Gynäkomastie ebenso verursachen oder verschlimmern.(5)

Eine Assoziation von der Anwendung von Testosteronpräparaten und der Entstehung eines Mamma-Karzinoms wird laut aktueller Datenlage nicht durch eine gesicherte Evidenz gestützt, obwohl einige wenige Berichte mit kleinen Patientenzahlen existieren, die einen möglichen Zusammenhang beschreiben.(9) Dennoch stellt eine Testosteronbehandlung bei Männern mit einer Brustkrebskrankung in der Krankheitsgeschichte eine Kontraindikation dar.(9)

Androgenetische Alopezie wird in erster Linie durch die Wirkung von DHT ausgelöst, die eine Verkleinerung der Haarfollikel und eine Verkürzung der aufeinanderfolgenden

Anagenzyklen bewirken, und stellt ebenso eine Nebenwirkung des AAS Konsums dar.(72, 118)

In der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen, rezent erschienen HAARLEM-Studie von Smit, de Ronde et al. wurde auch der Einfluss von AAS auf verschiedene Parameter untersucht, inklusive dem Auftreten von Haarausfall, Akne sowie Gynäkomastie.(72)

Hier gaben 2 % der Probanden vor Beginn des AAS-Zyklus (T0) Haarausfall als Nebenwirkung an. Bei der Kontrolluntersuchung während der Durchführung des AAS-Zyklus (T1) stieg dieser Wert auf 12 %. Im Rahmen der Nachbeobachtungskontrolltermine, drei bzw. zwölf Monate nach Beendigung des Zyklus, sanken diese Parameter auf 9 % bzw. 5 %. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen zeigte, dass Akne und Gynäkomastie in den meisten Fällen mild und reversibel waren.(72)

Am Ende des Zyklus wurde bei 29 Probanden Akne festgestellt, verglichen mit 13 bei Studienbeginn (T0). Akne des Grades 2 und höher wurde bei sieben Probanden zu T1 festgestellt, verglichen mit vier zu Beginn der Studie. Es bestand ein negativer Zusammenhang zwischen der Länge des AAS-Zyklus und dem Auftreten von Akne drei Monate nach dem Zyklus (T2).(72)

7 % der Teilnehmer wiesen bereits zu Studienbeginn eine Gynäkomastie des Grades 1 oder 2 auf.(72) Ein früherer AAS-Konsum war stark mit einer Gynäkomastie zu Studienbeginn und der Entwicklung einer Gynäkomastie, während der Androgenexposition assoziiert.(72) Die Prävalenz von Gynäkomastie stieg signifikant von 7 % bei Studienbeginn (T0) auf 19 % am Ende des Zyklus (RR 2,8; CI 1,2-6,3; P<.01). Gynäkomastie Grad 2 und höher wurde bei drei Probanden bei T1 beobachtet. Einer von ihnen hatte weiterhin Gynäkomastie Grad 3, die am Ende der Nachbeobachtung (T3) immer noch vorhanden war. Ohne Berücksichtigung dieses Probanden kehrte die Prävalenz der Gynäkomastie am Ende der Nachbeobachtung (T3) auf den Ausgangswert zurück.(72)

4.2.9 Urologische Nebenwirkungen

Testosteron kann den Wachstumsprozess von Prostatatumoren beeinflussen.(9) Die Studienlage zeigt, dass Hypogonadismus-Patienten eine geringere Inzidenz von Prostatakarzinom-Erkrankungen aufweisen.(9)

Diverse randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit kurzer Studiendauer befürworten die Hypothese, dass eine Behandlung mit Testosteronpräparaten weder eine Veränderung der

prostatistischen Histologie noch einen aussagekräftigen Anstieg des intraprostatistischen Testosterons sowie Dihydrotestosteron bewirkt.(9) Weiters deuten Beobachtungsstudien darauf hin, dass eine solche Therapie weder eine Steigerung des Risikos für die Prostatakarzinomentwicklung hervorruft, noch eine Entstehung von aggressiven Tumoren der Prostata begünstigt.(9) Laut aktuellen Leitlinien ist eine Testosteronbehandlung bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom jedoch klar kontraindiziert.(9)

Diese Arbeiten beziehen sich jedoch auf die Anwendung von Testosteron in TRT-Dosierungen an hypogonaden Probanden und somit nicht auf die Anwendung von supraphysiologischen Dosierungen oder die Anwendung verschiedener anaboler Präparate gleichzeitig, wie es bei AAS-Konsumenten häufig der Fall ist.(1) Auffallend ist aber das Fehlen von Berichten über Prostatakrebs bei AAS-Anwendern. Bisher gibt es keine eindeutigen Beweise dafür, dass die Verabreichung von Androgenen Prostatakrebs verursacht.(4) Es sind nur zwei Fallberichte über Prostatakrebs bei Bodybuildern bekannt, die beide vor mehr als 20 Jahren veröffentlicht wurden.(4)

4.2.10 Nebenwirkungen bei Frauen

Die Einnahme exogener AAS unterdrückt via Rückkopplungsmechanismus die Sekretion von Gonadotropinen aus der Hypophyse und damit die Östrogen- und Gestagenproduktion sowie die Ovulation bei Frauen. Somit können Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe und anovulatorische Unfruchtbarkeit bei AAS-Anwenderinnen auftreten.(1)

Bei chronisch, hochdosiertem AAS-Konsum kann es aufgrund der androgenen AAS-Wirkung zu Virilisierung, irreversiblen Stimmveränderungen, Akne, Klitoromegalie, Behaarungen an den Beinen und in Extremfällen zur Entstehung von Bartwuchs kommen.(1, 13)

Bei schwangeren Patientinnen sind beinahe alle 19-Nortestosteron-Derivate sowie Gestagenpräparate mit antiandrogenen Partialwirkungen wie Cyproteron-acetat kontraindiziert, da eine fetale Virilisierung bzw. Feminisierung auftreten kann.(13)

4.3 Therapie

Die Abhandlung der adäquaten Therapien aller AAS-assoziierten Nebenwirkungen wäre zu umfassend, um es im Rahmen dieser Arbeit vollständig zu behandeln.

Da sich die meisten Männer, die mit der Einnahme von AAS aufhören wollen, wegen Unfruchtbarkeit an Endokrinologen wenden und das Krankheitsbild des ASIH einen einzigartigen pathophysiologischen Prozess, welcher durch den Konsum von AAS ausgelöst wird, darstellt, liegt der Hauptfokus dieses Arbeitsteils auf der Therapie dieses Krankheitsbildes und die dafür relevanten medikamentösen Therapieoptionen.(1, 5)

Hierbei muss beachtet werden, dass die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA die Verwendung von Clomifen, hCG oder Testosteron für die Behandlung dieser Erkrankung nicht zugelassen hat und es keine klinischen Studien zur medizinischen Therapie des AAS-Entzugs gibt.(1) Auf die Therapien weiterer relevanter AAS-assoziiertes Nebenwirkungen wird im Kapitel 4.3.2 näher eingegangen.

4.3.1 Therapie des ASIH

Substanzen zur Stimulierung der männlichen Gonadenfunktion

Clomifen

Clomifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator und liegt als Gemisch aus einem cis- (Z-) sowie trans- (E-) Isomer vor.(1, 119) Charakteristisch für das Z-Isomer sind die geringen östrogenen Partialwirkungen, welche jedoch erst bei Abwesenheit des endogenen Östrogens bemerkbar sind. Im Allgemeinen dominiert bei Clomifen die antiöstrogene Komponente. Es geht für lange Zeit eine Bindung mit dem Östrogenrezeptor ein und bewirkt eine Rezeptor-Down-Regulation. In Gegenwart dieser Substanz reagiert die HHG-Achse nicht auf die peripher zirkulierenden Östrogene, somit wird der natürliche, negative Feedback-Mechanismus des körpereigenen Östrogens auf die Funktion der Hypophyse aufgehoben.(119) In weiterer Folge führt dies zu einer erhöhten Freisetzung von GnRH und LH.(120) Die Hauptindikation des Wirkstoffes stellt die Induktion der Ovulation bei anovulatorischen Patientinnen mit einem adäquat funktionierenden Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Regelsystem sowie ausreichender endogener Östrogenproduktion dar.(119) Bei Männern stimuliert Clomifencitrat über den beschriebenen Mechanismus die körpereigene Testosteronproduktion.(120)

Laut diversen Studien werden die Serum-Gonadotropin- und Testosteronkonzentrationen bei gesunden Männern und bei Männern mit intakter Hypophysenfunktion oder normalen

Serum-Gonadotropin-, aber niedrigen Serum-Testosteronkonzentrationen, innerhalb von zwei bis vier Wochen erhöht.(1)

Eine randomisierte, prospektive 3-Monats-Studie und drei längerfristige Kohortenstudien mit mittleren Therapiezeiträumen von eineinhalb bis zwei Jahren berichteten über keine wesentlich unerwünschten Ereignisse bei Dosierungen von bis zu 100 mg jeden zweiten Tag bei Männern mit niedrigen Serum-Testosteronkonzentrationen unter 50 Jahren. In diesen Studien traten keine nennenswerten, unerwünschten Ereignisse auf. Diese Sicherheitsdaten wurden jedoch nicht systematisch erfasst.(1) Bei Frauen erhöhten selektive Östrogenrezeptormodulatoren wie Clomifen das Risiko einer Venenthrombose.(1, 121) Vereinzelt Fallberichte berichten auch über Clomifen induzierte venöse Thrombosen bei Männern.(1, 122)

Humanes Choriongonadotropin

Humanes Choriongonadotropin ist ein natürlich vorkommendes Protein, welches von der menschlichen Plazenta produziert wird und eine Serum-Halbwertszeit von etwa 36 Stunden aufweist.(123)

Strukturell besitzt die Substanz eine identische α -Untereinheit wie LH und FSH. Allerdings hat hCG eine einzigartige β -Untereinheit, welche praktisch identisch mit derjenigen von LH ist. HCG weist jedoch eine längere zirkulierende Halbwertszeit (~36 h) gegenüber LH (~30 min) als auch eine erhöhte Rezeptoraktivität auf. Diese Aspekte machen es zu einem klinisch nützlichen LH-Analogon. Neuerdings existiert rekombinantes hCG, das als pharmakologisch gleichwertig mit den ursprünglich aus dem Urin schwangerer Frauen gewonnenen Quellen angesehen wird.(123)

Die Anwendung von hCG bei Männern wurde bereits 1950 untersucht. Es hat sich gezeigt, dass es den körpereigenen Testosteronspiegel wirksam erhöht.(17) Die subkutane hCG-Therapie stimuliert die Testosteronproduktion und Spermatogenese bei den meisten Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus und einem Hodenvolumen ≥ 6 ml. Die Verabreichung von hCG unterdrückt die körpereigene Produktion von LH und FSH, daher bleibt die HHG-Achse auch nach dem Absetzen von hCG für eine gewisse Zeit unterdrückt.(1)

Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass bei hypogonadalen Männern, welche mit einer hCG-Monotherapie behandelt wurden, ein Anstieg des Serumtestosteronspiegels um etwa 250 ng/dL und eine akzeptable Verbesserung der Hypogonadismus-Symptomatik zu verzeichnen waren.(17)

Ein zusätzlicher Vorteil von hCG besteht darin, dass es direkt auf den Hoden wirkt und im Vergleich zu indirekten Medikamenten wie Clomifencitrat, die auf die LH-Synthese in der Hypophyse angewiesen sind, eine schnelle Reaktion hervorruft. Aus diesem Grund hat sich die hCG-Therapie zu einem Eckpfeiler der männlichen Fertilitätsbehandlung entwickelt. Leider verhindern die Kosten, die subkutane Verabreichung und die relativ kurze Halbwertszeit, dass es bei den meisten hypogonadalen Patienten als Primärtherapie eingesetzt wird.(17)

FSH

FSH wurde ursprünglich aus dem Urin postmenopausaler Frauen in Form von humanem menopausalem Gonadotropin (HMG) gewonnen. Ein großer Teil des natürlich vorkommenden HMG besteht aus copurifizierten Urinproteinen, die am FSH-Rezeptor inaktiv sind, während ein kleinerer Teil eine Mischung aus FSH, LH und hCG enthält.(123) Ähnlich wie bei hCG haben daher Verfeinerungen zur Herstellung von hochgereinigtem HMG im Urin und neuerdings auch von rekombinantem FSH (rFSH) geführt, um eine höhere Spezifität für den FSH-Rezeptor zu erreichen. Bis heute gibt es keine direkten Vergleiche zwischen den beiden zur Induktion der Spermatogenese bei Männern. Die Daten aus der Anwendung bei Frauen deuten jedoch darauf hin, dass rFSH den Urinpräparaten gleichwertig ist und das theoretische Risiko der Übertragung einer Creutzfeld-Jakob-Krankheit damit vermieden werden kann. Daher stellt rFSH die bevorzugte Methode der pharmakologischen Verabreichung von FSH bei Männern dar.(123)

Aromataseinhibitoren (AI)

AI sind eine Medikamentenklasse, die für die Behandlung von Brustkrebs im Früh- und Spätstadium zugelassen sind und zu der nichtselektive steroidale und hochselektive nichtsteroidale Wirkstoffe wie Anastrozol und Letrozol gehören. Sie wirken durch die Hemmung des Enzyms Aromatase.(123)

Da Östrogen ein indirekter Vermittler der Testosteron-Rückkopplungshemmung der HHG-Achse ist, kann die Aromatasehemmung bei Männern zu einer Verringerung des Östrogenspiegels und letztlich zu einer erhöhten Gonadotropinproduktion führen.(123)

Die klinische Anwendung bei Männern erfolgt außerhalb der zugelassenen Indikationen und konzentriert sich auf die Verbesserung der männlichen Unfruchtbarkeit und der Symptome des Hypogonadismus, insbesondere bei übergewichtigen Männern oder bei Männern mit einem Serum-Testosteron-Östrogen-Verhältnis (T/E) <10. Bei diesen Patienten kann eine

Verbesserung der Symptomatik von etwa 77 % beobachtet werden. Über die Verwendung von AI bei unfruchtbaren Männern mit vorheriger TRT und/oder AAS-Verwendung wurde in prospektiven Studien nicht berichtet.(123)

Leberschädigungen sowie embolische Ereignisse werden in der Literatur als potenzielle Nebenwirkungen dieser Substanzen beschrieben.(123)

Post Cycle Therapie

Die PCT ist eine beliebte, wenn auch unbewiesene Strategie unter AAS-Anwendern, die darauf abzielt, die körpereigene Testosteronproduktion so schnell wie möglich nach einem Androgenzyklus wiederherzustellen.(60)

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen und Clomifencitrat sowie Aromatasehemmer werden häufig zu diesem Zweck eingesetzt.(60) Smit et al. konnten anhand der Ergebnissen ihrer rezent erschienen HAARLEM Studie, welche in Kapitel 4.2.1 im Detail erläutert wird keinen Nutzen dieser Therapie feststellen. In dieser Studie führten 80 Probanden eine PCT durch, die in der Regel aus einer Kombination von Tamoxifen (20 bis 40 mg/Tag), Clomifencitrat (25 bis 50 mg/Tag) und/oder hCG (1 bis 3 mal pro Woche 500-1000 IE) bestand. Die Medikamente wurden in der Regel innerhalb von ein bis vier Wochen nach der letzten Androgendosis begonnen und etwa zwei bis vier Wochen lang fortgesetzt.(74)

Die PCT zeigte drei Monate nach dem Zyklus keine positive Wirkung auf die Erholung der Hormon-Parameter. Bei den meisten Probanden hatten sich die Plasmatestosteronkonzentrationen drei Monate nach der Androgenexposition vollständig erholt.(74)

Es kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Verwendung von PCT die Erholungszeit der körpereigenen Hormonproduktion verkürzt hat. Wenn eine Testung ein oder zwei Monate nach der Androgenexposition stattgefunden hätte, hätte man möglicherweise einen Unterschied zwischen PCT- und Nicht-PCT-Anwendern festgestellt.(74) Darüber hinaus hatte die Verwendung von hCG keine nachweisbaren Auswirkungen auf die Hodengröße oder die Spermatogenese, obwohl dies aufgrund der klinischen Erfahrung und der medizinischen Literatur zu erwarten gewesen wäre.(74, 124) Möglicherweise könnten die verwendeten Dosierungsschemata der Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben, nicht ausreichend gewesen sein bzw. könnten die von den Probanden meist illegal erworbenen Produkte keine, andere oder weniger Wirkstoffe als auf

dem Etikett angegeben enthalten haben. Smit, de Ronde et al. raten von der Durchführung einer PCT aufgrund der Studienergebnisse ab. (74)

Management von Patienten mit AAS-Konsum ≤ 1 Jahr

Nach der letzten Pille oder Injektion des Zyklus haben etwa 75 % der Anwender eine Gesamtspermienzahl von weniger als 40 Millionen und 25 % der Anwender eine Azoospermie.(60)

Die überwiegende Mehrheit der früheren Androgenmissbraucher zeigt nach dem Absetzen der Androgene eine vollständige Erholung der Spermatogenese und der Testosteronproduktion. Schon drei Monate nach dem Absetzen haben 90 % der ehemaligen Anwender normalisierte LH- und Testosteronkonzentrationen und 70 % eine Gesamtspermienzahl von über 40 Millionen.(60)

Bei Männern, die AAS ≤ 1 Jahr verwenden, könnte somit die alleinige Beendigung der AAS-Anwendung bzw. das Fortfahren der AAS-Abstinenz eine ausreichende Maßnahme zur Wiedererlangung normaler Hormonparameter und der Fruchtbarkeit sein.(1)

Ein mit der Zeit verzeichneter Anstieg von LH und FSH im Serum, und die Informierung des Patienten über diesen Anstieg kann dazu dienen, den Patienten beim Absetzen der Androgene zu unterstützen, da dies ein ermutigendes Zeichen für eine Erholung ist.(60)

Management von Patienten mit Verdacht auf PPAAH

Es existiert eine Untergruppe von ehemaligen AAS-Konsumenten, welche viele Monate nach der Exposition niedrige oder niedrig-normale Testosteron- sowie LH- und FSH-Werte aufweisen.(60)

Es gibt Hinweise darauf, dass vor allem Anwender mit einer höheren kumulativen Androgenexposition ein höheres Risiko für diesen sogenannten anhaltenden oder permanenten Post-Androgenabusus Hypogonadismus haben. Obwohl diese Gruppe nicht eindeutig definiert ist, bezieht sie sich auf Anwender mit einer mehrjährigen Androgenexposition.(60)

Bei den meisten dieser Patienten sind die Ergebnisse einer Blut- oder Spermaanlyse vor Beginn der Androgenbehandlung nicht verfügbar. Es wird daher empfohlen, jeden Patienten auf Anzeichen eines schon vor dem AAS-Konsum bestehenden Hypogonadismus zu untersuchen, wie z.B. verzögerte Pubertät, Hodenhochstand, ungewollte Kinderlosigkeit, Anosmie und Gynäkomastie. Die körperliche Untersuchung sollte sich auf Kryptorchismus, Mikropenis und ein Hodenvolumen unter 8 ml konzentrieren, was selbst bei

Androgenmissbrauch ungewöhnlich ist und auf ein bisher nicht diagnostiziertes Klinefelter-Syndrom hinweisen kann.(60)

Auch die Einnahme von Medikamenten und Drogen sollte überprüft werden, insbesondere im Hinblick auf Substanzen, die bekanntermaßen die Gonadenfunktion beeinträchtigen können. Daher wird dazu geraten, alle Nahrungsergänzungsmittel, welche versteckte hormonaktive Substanzen enthalten könnten, abzusetzen. Manchmal kommt es nämlich zu einem unbeabsichtigten Androgenkonsum, z.B. durch verunreinigte oder falsch etikettierte "Nahrungsergänzungsmittel". Besondere Aufmerksamkeit muss hier der PCT gewidmet werden. Ihre Anwendung kann zu unerwarteten Ergebnissen bei biochemischen Tests führen.(60)

Da es sich bei PPAAH um eine Ausschlussdiagnose handelt, werden dringend zusätzliche Tests empfohlen, um andere Ursachen für Hypogonadismus auszuschließen. Der Zeitpunkt dieser Tests hängt in erster Linie davon ab, wie groß der Verdacht ist, dass der Patient an einer anderen Erkrankung leiden könnte.(60)

Im weiteren Verlauf wird angeraten, mindestens drei Monate nach der letzten Androgenzufuhr zu warten, bevor die LH-, FSH-, SHBG- und Testosteronkonzentrationen überprüft werden.(60) Im Allgemeinen sollten bei der Probenentnahme für die Labortestung die charakteristische Tagesschwankung des Testosterons berücksichtigt werden. Generell sind zwei morgendliche Blutproben (in der Regel zwischen 7 und 11 Uhr) ausreichend. Wenn die Differenz dieser jedoch über 20 % beträgt, sollten weitere Bewertungen durchgeführt werden.(9)

Weiters sind sowohl FSH als auch LH nützliche und kosteneffektive Marker für die Genesung, da sie während dieser progressiv ansteigen. Außerdem sind nicht nachweisbare LH- und FSH-Werte empfindliche Indikatoren für einen anhaltenden Missbrauch. Hämoglobin- und Hämatokritwerte können hierbei ebenso nützlich sein, da diese während eines AAS-Missbrauchs deutlich erhöht sind. Es sollte beachtet werden, dass niedrige Gesamttestosteronkonzentrationen fälschlicherweise als abnormal interpretiert werden können, was in manchen Fällen jedoch auf die langanhaltende suppressive Wirkung früherer Androgenexposition auf die SHBG-Konzentrationen im Plasma zurückzuführen sein kann.(60)

Die Feststellung eines hypergonadotropen Hypogonadismus ist untypisch für PPAAH und sollte Anlass sein, nach Ursachen für eine primäre gonadale Dysfunktion zu suchen, insbesondere wenn sie mit einem Hodenhochstand oder einem anhaltend sehr geringen Hodenvolumen einhergeht.(60)

Bei Patienten mit persistierendem hypogonadotropem Hypogonadismus, der länger als sechs Monate nach der letzten Androgeneinnahme besteht, wird eine Überprüfung auf Hyperprolaktinämie und ein Screening auf zusätzliche Anzeichen einer Hypophysenfunktionsstörung, einschließlich einer Magnetresonanztomographie der Hypophysenregion und eines Screening-Tests zum Ausschluss einer Hämochromatose empfohlen.(60)

Wenn die Diagnose PPAAH gestellt wird, sollte laut Smit, de Ronde et al. eine Testosteron-Substitution so lange wie möglich unterbleiben, da sie die Erholung der HHG-Achse beeinträchtigt. Die Forschungsgruppe vertritt eine abwartende Haltung für mindestens 12 Monate nach der Androgenexposition, da laut der Arbeitsgruppe eine spontane Erholung bei einigen Personen länger dauern kann. Eine Testosteronersatztherapie soll laut ihnen in Betracht gezogen werden, wenn der Patient symptomatisch ist und mindestens 12 Monate nach der Androgenexposition eindeutig niedrige Testosteronwerte aufweist und wenn auf der Grundlage wiederholter Bluttests keine Verbesserung der Gonadenfunktion zu erwarten ist.(60)

Wenn 12 Monate nach der AAS-Karenz keine Erholung zu erkennen ist, werden die Chancen einer spontanen Erholung als sehr gering eingeschätzt. Wenn nach Bewertung eines multidisziplinären Teams eine Behandlung angezeigt ist, wird Testosteron-Gel in der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen. Testosterongel führt zu relativ stabilen Testosteronspiegeln, unterdrückt den Gonadotropinspiegel nicht so stark wie die meisten Injektionspräparate, ist bei Steroidkonsumenten wegen Missbrauchs unbeliebt und kann innerhalb von Wochen oder Monaten leicht abgesetzt werden.(60)

Management von Patienten mit ASIH und Kinderwunsch

Die meisten Männer, die mit der Einnahme von AAS aufhören wollen, wenden sich wegen Unfruchtbarkeit an den Endokrinologen. Diese Männer wünschen sich oft dringend eine Verbesserung der Spermatogenese und Fruchtbarkeit.(1)

Mit morgendlichen Serumtests auf Testosteron und Gonadotropine sollte bestätigt werden, dass der Patient einen sekundären Hypogonadismus hat. Weiters sollten andere Ursachen für eine gestörte männliche Fruchtbarkeit überprüft werden. Mindestens zwei Baseline-Spermienproben (jeweils nach der bis sieben Tagen Ejakulationsabstinenz) sollten zur Analyse der Samenflüssigkeit eingereicht werden, um die Konzentration, Beweglichkeit und Morphologie der Spermien zu bestimmen.(1)

Darüber hinaus sollte sich der*die Endokrinolog*in nach der wahrscheinlichen Fruchtbarkeit der Partnerin des Patienten erkundigen. Ursachen für eine verminderte Fruchtbarkeit der Frau sollten besprochen werden. Die wichtigsten Fragen diesbezüglich sind das Alter der Frau, die Regelmäßigkeit ihrer Menstruation und ihre Schwangerschaftsanamnese.(1)

Ist die Frau jünger als 30 Jahre und hatte sie in den letzten fünf Jahren regelmäßige Regelblutungen oder eine Schwangerschaft in der Vorgeschichte, dann hängt die "Dringlichkeit" einer Behandlung zur Verbesserung der Spermatogenese und der Fruchtbarkeit des männlichen Patienten davon ab, welchen Zeitpunkt das Paar für den Kinderwunsch bevorzugt.(1) Weist die Partnerin diese Aspekte auf, stellt das Absetzen der AAS mit einer Überwachung des Serumtestosterons und der Gonadotropine alle ein bis drei Monate und einer Analyse der Samenflüssigkeit alle drei bis sechs Monate nach Normalisierung des Serumtestosterons eine vernünftige Option dar.(1) Smit, de Ronde et al. empfehlen hierbei jedoch, mindestens sechs Monate mit der Spermaanlyse zu warten.(60) Da die weibliche Fruchtbarkeit bis zum Alter von 35 Jahren deutlich abnimmt, kann es klinisch dringend geboten sein, die Spermatogenese und Fruchtbarkeit des männlichen Partners von Frauen, die älter als 30 Jahre sind, zu verbessern.(1)

Bei Männern, die AAS ≤ 1 Jahr verwenden, könnte die Beendigung der AAS-Verwendung eine ausreichende Maßnahme sein.(1) Bei Männern, die unfruchtbar sind und in der jüngeren Vergangenheit >1 Jahr lang hohe Dosen von AAS eingenommen haben, könnte die Zeit bis zur Wiederherstellung normaler Gonadotropin- und Testosteronwerte im Serum und die noch längere Zeit bis zur Wiederherstellung einer normalen Spermatogenese zu lang sein.(1) Die Einleitung einer Clomifen- oder Gonadotropintherapie nach Absetzen der chronischen AAS-Anwendung (>1 Jahr) könnte die Spermatogenese und Fruchtbarkeit Monate früher wiederherstellen als das Absetzen der AAS ohne zusätzliche Therapie. Für einige Männer, die versuchen, so bald wie möglich ein Kind mit einer weiblichen Partnerin zu zeugen könnten die möglichen Vorteile in der Normalisierung der Serum-Gonadotropine und des Testosterons, gefolgt von einer potenziell verbesserten Spermatogenese drei bis sechs Monate später, das Risiko einer ungewissen Sicherheit dieser Therapie wert sein.(1)

Der Beginn einer vorhergehenden Testosteronreduktion (z.B. zur Reduktion schwerer ASIH-Symptomatik) ist klar kontraindiziert, da eine fortgesetzte exogene Testosterontherapie die HHG-Achse weiter unterdrückt.(1)

Die Empfehlungen zur SERM-, AI- oder Gonadotropintherapie nach Absetzen der chronischen AAS-Anwendung in der rezent erschienen Literatur, welche je nach Autor*in

jedoch gewisse Unterschiede aufweisen, sollen hier folgend genauer beschrieben werden.(1, 17)

Es gibt mehr klinische Erfahrungen und veröffentlichte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit der hCG-Therapie als der Clomifen-Therapie bei Männern, aber es existieren keine Daten über die vergleichbare Wirksamkeit dieser Medikamente.(1)

Anawalt erachtet einen sechs- bis zwölfmonatigen Versuch mit Clomifen in einer Dosierung, die ausreicht, um das Serumtestosteron auf die obere Hälfte des Normalbereichs zu erhöhen, bei diesen Männern als sinnvoll.(1)

Es soll mit der oralen Einnahme von Clomifen 25 mg jeden zweiten Tag begonnen und die Dosis um 12,5 bis 25 mg jeden zweiten Tag (bis zu 100 mg jeden zweiten Tag) auf der Grundlage der monatlichen Serumtestosteronkonzentration gesteigert werden. Nach drei bis vier Monaten, in denen die Serumtestosteronkonzentrationen im Normalbereich liegen, wird die Clomifen-Dosis in monatlichen Abständen um 12,5 mg jeden zweiten Tag reduziert.(1) Der*die Arzt*Ärztin sollte den Patienten darüber informieren, dass die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Ansatzes nicht erwiesen ist und dass Clomifen das Risiko einer Venenthrombose erhöhen kann. Der*die Arzt*Ärztin muss das Gespräch in der Krankenakte dokumentieren, bevor er Clomifen verschreibt.(1)

Wenn eine Verbesserung der Fertilität mit hCG angestrebt wird, empfiehlt Anawalt hCG in einer Dosierung von 1000 bis 2000 IE zwei bis drei Mal pro Woche, welches subkutan verabreicht werden sollte. Die Dosierung sollte angepasst werden, bis das Serum-Gesamttestosteron im Normalbereich liegt und dann mindestens bis zur Empfängnis fortgesetzt werden.(1)

Tatem et al. hingegen empfehlen die Einleitung einer intramuskulär oder subkutan verabreichten hCG-Kur mit 3000 IE jeden zweiten Tag. Peroral verabreichtes Clomifencitrat in einer Dosierung von 25 bis 50 mg täglich sollte ebenfalls eingenommen werden, um die FSH-Produktion und die Hypophysenfunktion zu fördern. Bei hohen Östrogenspiegeln sollte die zusätzliche Einnahme von Anastrozol in Betracht gezogen werden.(17)

Während dieser Zeit sollten alle zwei bis drei Monate wiederholte Spermioogramme zusammen mit Serumuntersuchungen durchgeführt werden. Männern mit Oligospermie sollte gegebenenfalls eine Kryokonservierung angeboten werden.(17).

Kommt es nicht zu einer Schwangerschaft, da sich weder die FSH-Werte noch die Spermien-Parameter verbessern, sollte Clomifen abgesetzt und rekombinantes FSH in einer Dosierung von 75 bis 150 IE jeden zweiten Tag verabreicht werden.(17)

Wenn dies fehlschlägt, sollte eine testikuläre Spermientnahme mit möglicher Mikrodissektion in Verbindung mit einer In-vitro-Fertilisation als letzte Chance für eine biologische Vaterschaft angeboten werden.(17)

4.3.2 Therapie anderer Nebenwirkungen

Therapie AAS-induzierter Gynäkomastie

Gynäkomastie ist eine häufige und belastende Komplikation des AAS-Konsums, die bei bis zu der Hälfte aller männlichen Anwender auftritt.(5)

Finasterid, das von bis zu 10 % der AAS-Konsumenten zur Behandlung von Alopezie verwendet wird, sowie die Verwendung von hCG, welches von mehr als 40 % der AAS-Anwender konsumiert wird, können diesen Effekt verstärken und sollten bei Personen mit Gynäkomastie abgesetzt werden.(5, 125)

Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel wie Tribulus terrestris und Sägepalmenextrakt haben keinen nachgewiesenen Nutzen und könnten ebenso eine Verschlimmerung der Gynäkomastie verursachen. Daher sollte AAS-Anwendern geraten werden, auf diese Präparate zu verzichten.(5)

Obwohl keine großen Studien vorliegen, scheint Tamoxifen der sicherste und wirksamste Wirkstoff für die medikamentöse Behandlung der AAS-assozierten Gynäkomastie zu sein. Da Tamoxifen sowohl bei ASIH als auch bei idiopathischem hypogonadotropem Hypogonadismus wirksam zur Steigerung der Gonadotropinsekretion und zur Wiederherstellung der HHG-Achse eingesetzt wird, wird Tamoxifen für die medikamentöse Behandlung von ASIH mit begleitender AAS-assoziierter Gynäkomastie empfohlen.(5)

Es gibt Belege dafür, dass AI bei der Behandlung von Gynäkomastie gute Wirkungen mit geringen Nebenwirkungen erzielen.(5) Wichtig ist hierbei zu erwähnen, dass Finkelstein et al. über Ergebnisse berichteten, die darauf hindeuten, dass bei Männern mit einer chemisch unterdrückten HHG-Achse, durch die Unterdrückung des zirkulierenden Östrogenspiegels durch AI die Libido verringert, eine erektile Dysfunktion verschlechtert und der prozentuale Körperfettanteil erhöht wird. Bei einer Verabreichung von AI in dieser Population wird eine angemessene Überwachung empfohlen.(5, 126)

Die Symptombdauer ist wahrscheinlich der beste prognostische Indikator für das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie, wobei eine akut empfindliche Gynäkomastie am ehesten auf eine solche Behandlung anspricht. Eine Gynäkomastie, die länger als ein Jahr besteht, weist eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer deutlichen Fibrose auf und spricht somit in der Regel schlecht auf eine konservative Therapie an. In solchen chronischen Fällen ist eine chirurgische Behandlung die beste Option für eine kosmetische Verbesserung.(5)

Therapie AAS-induzierter sexueller Funktionsstörungen

Erektile Dysfunktion und verminderte Libido sind häufige Beschwerden von AAS-Anwendern, insbesondere in der Zeit nach dem Zyklus, wenn die endogenen Testosteronspiegel am niedrigsten sind.(5)

Mehr als 25 % der AAS-Konsumenten geben an, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) entweder prophylaktisch oder zur Behandlung erektiler Dysfunktion zu verwenden.(5, 125)

Mehrere beliebte ASS-Anbieter*innen bieten online neben PDE5i auch Medikamente wie Dapoxetin, Bromocriptin und Cabergolin an. Darüber hinaus kaufen AAS-Konsumenten häufig rezeptfreie pflanzliche "Aphrodisiaka", welche in vielen Fällen Designer-Analoga von zugelassenen PDE5i enthalten.(5, 127)

Von diesen pflanzlichen Arzneimitteln sollte aufgrund des Kontaminationsrisikos abgeraten werden. Weiters sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass Medikamente wie Dapoxetin nicht für die Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen zugelassen sind.(5)

In der Tat besteht bei AAS-Konsumenten die Erstbehandlung der erektilen Dysfunktion aus PDE5i. Obwohl dieser Aspekt als umstritten gilt, könnte die Wiederherstellung eines normalen hormonellen Milieus für ein optimales Ansprechen auf orale PDE5i-Therapien wichtig sein.(5)

Therapie AAS-induzierter Polyzythämie

Supraphysiologische Plasmakonzentrationen von Androgenen stimulieren die Erythropoetin-Synthese dosisabhängig und können zu einer klinisch signifikanten sekundären Polyzythämie führen.(5)

Der Anstieg der Plasmaviskosität kann ein Faktor sein, welcher bei AAS-Konsumenten zu unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen beiträgt, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden koronaren Risikofaktoren.(5, 128)

Laut Rahnema, Lipshultz et al. kann versucht werden, eine schwere Polyzythämie bei AAS-Konsumenten durch Phlebotomie zu korrigieren. Letztendlich sind jedoch das Absetzen von AAS und die Wiederherstellung normaler körpereigener Hormonspiegel ausschlaggebend für die Verringerung des Risikos für mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit einer Polyzythämie.(5)

Therapie der AAS-Abhängigkeit und des AAS- Entzugssyndroms

Anawalt empfiehlt, bei der Betreuung von AAS-abhängigen Patienten eine gute Arzt*Ärztin-Patienten Beziehung zu pflegen. Zu den wichtigsten Fragen bei der Betreuung eines Patienten mit chronischem AAS-Missbrauch gehören „Will der Patient mit der Einnahme von AAS aufhören?“, „Warum möchte der Patient mit der Einnahme von AAS aufhören?“, „Wie lange konsumiert der Patient bereits AAS und welche Dosierungen werden verwendet?“(1)

Einige dieser Patienten könnten bereit sein, auf verschreibungspflichtiges Testosteron "umzusteigen". Für diese Patienten empfiehlt der Autor intramuskuläres Testosteron in einer Dosierung, die bis zu doppelt so hoch wie eine typische Ersatztherapie-Dosis sein kann. Diese wird über mehrere Monate auf eine physiologische Dosis reduziert.(1)

Mit diesem Ansatz vermeidet der Patient schwere AAS-Entzugssymptome und meidet AAS-Präparate, welche über das Internet oder andere unregulierte Quellen erworben wurden. Darüber hinaus baut der*die Arzt*Ärztin eine Beziehung zu seinem Patienten auf, die die Sicherheitsüberwachung erleichtert. Dieser Ansatz kann ebenso dazu beitragen, den Konsumenten davon zu überzeugen, den AAS-Missbrauch vollständig zu stoppen.(1)

Die Informierung des Patienten über einen eventuellen Anstieg von LH und FSH im Patientenserum kann ebenfalls dazu dienen, diesen beim Absetzen der Androgene zu unterstützen, da dies ein ermutigendes Zeichen für eine Erholung ist. Dies kann vor allem für ehemalige Androgenabhängige hilfreich sein, die unter psychischen Problemen wie Depressionen und Angstzuständen leiden. Zusätzlich wird die Unterstützung durch Psycholog*innen oder Suchtmediziner*innen empfohlen.(60)

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die aktuelle Datenlage zu der Häufigkeit des AAS-Konsums innerhalb der Allgemeinbevölkerung, die Nebenwirkungen, welche durch den Konsum von AAS entstehen können, sowie die Therapiemöglichkeiten dieser Nebenwirkungen untersucht. Der Fokus lag hierbei auf Pubmed-Publikationen der letzten 20 Jahre sowie auf männliche Probanden. Weitere Details zum Ablauf der Literaturrecherche sind dem Kapitel „Methoden“ zu entnehmen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Lebenszeitprävalenz des Konsums von AAS bei Männern in der Allgemeinbevölkerung wahrscheinlich weltweit bei 1 bis 5 % liegt. Bei Männern ist diese deutlich höher als bei Frauen (>50:1). Auch die Langzeitanwender*innen von AAS gehören überwiegend dem männlichen Geschlecht an.(67, 69) Eine aktuelle Analyse legt nahe, dass 2,9 bis 4 Millionen Amerikaner*innen im Alter von 13 bis 50 Jahren mindestens einmal AAS zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens konsumiert haben.(7, 17) Diese Lebenszeitprävalenz mag in den Vereinigten Staaten höher sein als in vielen anderen Regionen der Welt, aber die Prävalenz dieses Substanz-Konsums ist weltweit bedeutend verbreitet.(64, 67-69)

Hinsichtlich der Nebenwirkungen, welche durch den Konsum von AAS auftreten, zeigt die Datenlage, dass exogen verabreichte Androgene zu einem ASIH führen, welcher bei 40 % der Männer in weiterer Folge zu einer Hypospermatogenese führt.(72) Die Daten deuten darauf hin, dass eine wiederholte Exposition gegenüber hochgradig supraphysiologischen Androgendosen zu einer chronischen Störung der endogenen Testosteronproduktion, einem sogenannten PPAAH, führen kann.(60)

Die aktuelle Literatur zeigt, dass der Konsum von AAS das Auftreten von Arrhythmien, Bluthochdruck, Erythrozytose, Thrombose sowie einen anatomischen Umbau des Herzens begünstigt und zu Veränderungen des Lipidmetabolismus führt.(1, 4, 6, 75, 93)

Weiters werden Erkrankungen wie Akne vulgaris und Follikulitis häufig bei AAS-Konsumenten beobachtet.(6) Auch die Gynäkomastie stellt eine weitere häufige und belastende Komplikation des AAS-Konsums dar, welche bei bis zu der Hälfte aller männlichen Anwender auftritt.(5)

In einer 2015 publizierten Kohortenstudie wurde geschlussfolgert, dass AAS-Konsumenten im Vergleich zu Bodybuildern, welche keine AAS konsumieren, ein deutlich erhöhtes Risiko für Sehnenrisse, insbesondere für Risse der Oberkörpersehnen, aufweisen.(114)

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass längerer hochdosierter Konsum von AAS mit negativen neuropsychiatrischen Wirkungen, darunter Probleme mit der Impulskontrolle, Aggression, Angstzustände und Hypomanie oder Manie, in Verbindung gebracht werden kann. Außerdem werden eine AAS-Abhängigkeit sowie ein AAS-Entzugssyndrom in der Literatur beschrieben.(1, 104)

Die derzeitige bestehende Literatur weist Unsicherheiten auf, ob direkte oder indirekte Nebenwirkungen auf die Niere sowie auf die Prostata bestehen bzw. ob gewisse AAS-Präparate eine Hepatotoxizität aufweisen.(4, 6, 9, 72, 113)

Weiters zeigt sich, dass es hinsichtlich der Therapie des durch den AAS-Missbrauch entstehenden ASIH bei dem Gebrauch ≤ 1 Jahr ausreichend sein kann, diese Substanzen abzusetzen.(1) Bei einem Verdacht auf PPAAH werden regelmäßige Laborkontrollen von LH, FSH, SHBG sowie der Testosteronkonzentrationen in bestimmten Intervallen als Verlaufparameter empfohlen. Des Weiteren sollten andere Ursachen für Hypogonadismus und Infertilität ausgeschlossen, und alle potenziell hormonaktiven Nahrungsergänzungsmittel abgesetzt werden. Eine abwartende Haltung für mindestens 12 Monate nach der Androgenexposition sollte vertreten werden, bis eine Testosteronersatztherapie für symptomatische hypogonadale Patienten in Betracht gezogen wird.(60) Je nach Literatur werden verschiedene Ansätze für eine adjuvante SERMs-, hCG- und AI- Therapie für Patienten mit Kinderwunsch empfohlen.(1, 17)

Zur Behandlung einer durch Androgen-Konsum aufgetretener Gynäkomastie, welche < 1 Jahr besteht, kann ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Tamoxifen durchgeführt werden. Bei chronischen Fällen > 1 Jahr wird die chirurgische Behandlung empfohlen.(5)

Bei sexuellen Funktionsstörungen besteht die Erstbehandlung aus PDE5-Hemmern und es sollte eine Wiederherstellung des normalen hormonellen Milieus erfolgen. Bei der Verwendung von pflanzlichen Aphrodisiaka durch den Patienten sollte geraten werden, diese Präparate aufgrund von potenzieller Kontaminationsgefahr abzusetzen.(5, 127)

Bei dem Auftreten einer Polyzythämie kann mittels Phlebotomie ein Korrekturversuch erfolgen, das Absetzen der AAS zur Normalisierung der diesbezüglichen Laborparameter sollte jedoch im Vordergrund stehen.(5)

Hinsichtlich der Milderung der Symptomatik des AAS-Entzugssyndroms wird der Umstieg auf eine verschreibungspflichtige Testosterontherapie mit einer anfänglichen Dosierung, welche bis zu doppelt so hoch sein kann als eine typische Ersatztherapie-Dosis, diskutiert. Diese wird im weiteren Verlauf über mehrere Monate auf eine physiologische Dosis reduziert.(1)

Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche sind mit Vorsicht zu genießen, da die verwendete Literatur aus verschiedenen Arten wissenschaftlicher Arbeiten wie Metaanalysen, Beobachtungsstudien, Autopsiestudien, Fallberichten, Fragebogenerhebungen etc. herangezogen wurde, was einen adäquaten Vergleich dieser Arbeiten erschwert. Weiters weisen die einzelnen Arbeiten häufig eine Heterogenität hinsichtlich Studiendauer, Proband*innenanzahl und verwendeter Dosierungen von Arzneistoffen auf. Außerdem wurde der Zeitrahmen der eingeschlossenen Arbeiten streng auf den Zeitraum Juli 2002 bis Juli 2022 begrenzt, weshalb möglicherweise relevante Arbeiten zur Beantwortung der Forschungsfragen exkludiert wurden. Eine weitere wichtige Limitation stellt der Aspekt dar, dass das in Kapitel 3 erläuterte Screening der im Rahmen der Pubmed-Literaturrecherche gefundenen Artikel nicht mittels einer systematischen Evaluierung erfolgte.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass der weit verbreitete Irrglaube, dass der Konsum von PIED sicher ist oder mit überschaubaren unerwünschten Wirkungen einhergeht, dazu beigetragen hat, dass diese Präparate immer häufiger konsumiert werden und der AAS-Konsum als ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit weitgehend vernachlässigt wird.(4) Die Behandlung von AAS-Konsument*innen stellt somit eine besondere Herausforderung für Ärzt*innen dar.(5) Die behandelnden Ärzt*innen sollten einen vorurteilsfreien Ansatz verfolgen und fundiertes Wissen über die Psychologie und Pathophysiologie des AAS-Konsums sowie über die Behandlung der daraus resultierenden Nebenwirkungen verfügen.(5, 129) Das kann dabei hilfreich sein, das Wissen der Patient*innen über AAS-assoziierte Komplikationen abzuschätzen, falsche Vorstellungen, die sich häufig aus Internetforen und populären anekdotischen Berichten ergeben, auszuräumen und diesen Patient*innen eine adäquate Unterstützung zu bieten.(5)

Dafür sind Langzeitbeobachtungsstudien zur Ermittlung der mit dem AAS-Konsum verbundenen langfristigen Gesundheitsrisiken nötig.(4, 72)

Randomisierte Studien wären sowohl unethisch als auch ungeeignet, um die gesundheitsschädlichen Auswirkungen von AAS zu untersuchen, da solche Studien nicht unter ethischen Gesichtspunkten mit der Sicherheit als primärem Endpunkt konzipiert werden können. Darüber hinaus könnten solche Studien nicht die hochgradig supraphysiologischen Dosen von PIED oder die lange Dauer der AAS-Exposition, welche männliche Anwender häufig praktizieren, nachbilden, noch könnten solche Studien die Lebensstilfaktoren und andere risikoreiche Verhaltensweisen, die mit dem PIED-Konsum verbunden sind, nachbilden.(4)

Daher kann eine Beobachtungsstudie, die durch die Einrichtung eines Registers umgesetzt wird, nicht nur bessere Erkenntnisse als randomisierte Studien liefern, sondern auch die einzige praktikable Methode sein, um wissenschaftlich aussagekräftige und gültige Ergebnisdaten für diese Form des Konsums illegaler Substanzen zu sammeln.(4)

Darüber hinaus benötigen wir Studien zu den Mechanismen, durch die PIED ihre gesundheitsschädigenden Wirkungen entfalten sowie zu den Wechselwirkungen zwischen diesen Präparaten und Sportverletzungen sowie anderen risikoreichen Verhaltensweisen.(4)

Weiters existieren keine Daten aus Interventionsstudien zu therapeutischen Maßnahmen (z.B. selektiven Östrogenrezeptorantagonisten, Aromatasehemmer und Opioidantagonisten), welche die Erholung der HHG-Achse erleichtern und die Symptomatik das AAS-Entzugssyndrom lindern könnten. Wir benötigen auch randomisierte Studien, um therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der schädlichen Wirkungen des AAS-Konsum zu bewerten.(4)

Außerdem scheint der Gebrauch dieser Substanzen weitaus verbreiteter zu sein, als allgemein angenommen wird, weshalb weitere zukünftige epidemiologische Erhebungen zur Bestimmung der Prävalenz des AAS-Konsums und vor allem der sich entwickelnden Muster des PIED-Konsums in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung eine ebenso wichtige Priorität darstellen. Mit mindestens 3 Millionen PIED-Konsument*innen allein in den USA rangiert dieser Konsum in Bezug auf die Prävalenz vor Typ-1-Diabetes und HIV-Infektionen. Dennoch sind die für die Bekämpfung des AAS-Konsums als Problem der öffentlichen Gesundheit bereitgestellten Ressourcen im Vergleich zu diesen Krankheiten gering.(4)

6 Literaturverzeichnis

1. Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(7):2490–500.
2. El Osta R, Almont T, Diligent C. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl.* 2016;26:2:1-8.
3. Smit DL, de Ronde W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview. *Neth J Med.* 2018;76(4):167.
4. Pope HG, Wood JRI, Alan R, et al. Adverse Health Consequences of Performance Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews.* 2014;35(3):341–75.
5. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, et al. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271-9.
6. Goldman A, Basaria S. Adverse health effects of androgen use. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:46-55.
7. Goldman AL, Pope HG, Bhasin S. The Health Threat Posed by the Hidden Epidemic of Anabolic Steroid Use and Body Image Disorders Among Young Men *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1069-74.
8. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H. *Duale Reihe Physiologie.* 3. Auflage: Thieme; 2016. p. 417-26.
9. Dohle, G R, Arver S, C B, et al. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2018;15(2):71-88.
10. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, et al. *Stryer Biochemie.* 8. Auflage: Springer Spektrum; 2018. p. 936-7.
11. Horn F. *Biochemie des Menschen.* In: Verlag GT, editor. 7. Auflage 2019. p. 447-52.
12. Raschka C, Nowacki PE, Zichner L, et al. *Doping. Klinik-Wirkstoffe-Methoden-Prävention.* 1. Edition: Schattauer; 2010. p. 57-61.
13. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage: Elsevier; 2013. p. 673-83.
14. Kleine B, Rossmanith W. *Hormone und Hormonsystem.* 3. Auflage: Springer Spektrum; 2014. p. 300-2.
15. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie.* 3. Auflage: Springer; 2020. p. 623-40.
16. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie.* 6. Auflage: Thieme; 2019. p. 567-99.
17. Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, et al. Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2020;38(2):141-50.
18. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie.* 3. Auflage: Springer; 2020. p. 596-601.
19. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage: Elsevier; 2013. p. 612-8.
20. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 9. Auflage: Thieme; 2019. p. 646.
21. Doccheck Flexikon. Anaboles Steroid 2022 [Available from: https://flexikon.doccheck.com/de/Anaboles_Steroid].
22. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:4-13.
23. Thieme D, Hemmersbach P. *Doping in Sports.* Springer Berlin; 2010. p. 5-6.

24. Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, et al. Brown-Séquard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. *Med J Aust.* 2002;177(11-12):678-9.
25. Boje O. Doping. *Bulletin of Health Organization of the League of Nations.* 1939;8:439-69.
26. Wade N. Anabolic steroids: doctors denounce them, but athletes aren't listening. *Science.* 1972;176:1399-403.
27. Kopera H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol Suppl.* 1985;271:11-8.
28. Altschule MD, Tillotson KJ. The use of testosterone in the treatment of depressions. *N Engl J Med.* 1948;239(27):1036-8.
29. Nieschlag E, Behre HM. *Testosterone: action, deficiency, substitution.* 4. Edition: Springer; 2012. p. 292-308.
30. Coletta A, Esposito L, Palomby L. On several recent therapeutic trends in hypoplastic pancytopenia: testosterone and anabolic steroids. *Pediatrics.* 1961;69:413-21.
31. Khalil M, Ibrahim AH. The treatment of aplastic anaemia with anabolic steroids. *Acta Paediatr.* 1962;51:201-8.
32. Kochakian C. Testosterone and testosterone acetate and the protein and energy metabolism of castrate dogs. *Endocrinology.* 1937;21:750-5.
33. Kochakian C, Murlin J. The effect of male hormone on the protein and energy metabolism of castrate dogs. *Journal of Nutrition.* 1935;10:437-59.
34. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-58.
35. Fahey T, Fritz B. *Steroid alternative handbook.* Sports Science Publications, USA; 1991. p. 29.
36. Franke W, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem.* 1997;43(7):1262-79.
37. Spitzer G. Ranking Number 3 in the World: How the Addiction to Doping Changed Sport in the GDR (East Germany). *Doping and Doping Control in Europe.* Meyer & Meyer Sport; 2006. p. 57-77.
38. Casner S, Early R, Carlson B. Anabolic steroid effects on body composition in normal young men. *J Sports Med Phys Fitness.* 1971;11(2):98-103.
39. Crist DM, Stackpole PJ, Peake GT. Effects of androgenic-anabolic steroids on neuromuscular power and body composition. *J Appl Physiol.* 1983;54(2):366-70.
40. American College of Sports Medicine. Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med Sci Sports.* 1977;9(4):11-3.
41. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids: a review of the literature. *Am J Sports Med.* 1984;12(6):469-84.
42. American College of Sports Medicine. The use and abuse of anabolic androgenic steroids in sports. *Med Sci Sports Exercise.* 1987;19(5):534-9.
43. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335(1):1-7.
44. Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, et al. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction.* 2004;99(9):1189-94.
45. Kanayama G, Hudson JI, G PH. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern? *Drug Alcohol Depend.* 2008;98(1-2):1-12.
46. Assael S. *Steroid Nation.* ESPN Books; 2004.

47. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Culture, psychosomatics and substance abuse: the example of body image drugs. *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):73-8.
48. Pope H, Phillips K, Olivardia R. *The Adonis complex: The secret crisis of male body obsession.* Simon & Schuster; 2000.
49. Congress OHFUS. *The Steroid Trafficking Act of 1990.* Washington: US Government Printing Office. 1990.
50. Brennan BP, Kanayama G, Pope HG. Performance-enhancing drugs on the web: A growing public-health issue. *American Journal on Addictions.* 2013;22:158-61.
51. Catlin DH, Sekera MH, Ahrens BD, et al. Tetrahydrogestrinone: discovery, synthesis, and detection in urine. *Rapid CommunMass Spectrom.* 2004;18(12):1245-9.
52. Jasuja R, Catlin DH, Miller A, et al. Tetrahydrogestrinone is an androgenic steroid that stimulates androgen receptor-mediated, myogenic differentiation in C3H10T1/2 multipotent mesenchymal cells and promotes muscle accretion in orchidectomized male rats. *Endocrinology.* 2005;146(10):4472-8.
53. Sekera MH, Ahrens BD, Chang YC, et al. Another designer steroid: discovery, synthesis, and detection of 'madol' in urine. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005;19(6):781-4.
54. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):502-21.
55. Thieme D, Hemmersbach P. *Doping in Sports.* 2010:127-37.
56. Andrews MA, Magee CD, Combest TM, et al. Physical Effects of Anabolic-androgenic Steroids in Healthy Exercising Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Sports Med Rep.* 2018;17(7):232-41.
57. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(6):1172-81.
58. Winters SJ, Huhtaniemi IT. *Male Hypogonadism.* 2. Edition: Humana Press; 2017. p. 259.
59. Thieme D, Hemmersbach P. *Doping in Sports.* Springer Berlin; 2010. p. 99-102.
60. Botman E, Smit DL, de Ronde W. Clinical question: How to manage symptoms of hypogonadism in patients after androgen abuse? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022:1-4.
61. Clasing D, Grupe O, Löllgen H. *Doping und seine Wirkstoffe: verbotene Arzneimittel im Sport.* 2. Auflage: Spitta Verlag; 2010. p. 325.
62. Thieme D, Hemmersbach P. *Doping in Sports.* Springer Berlin; 2010. p. 78-9.
63. de Hon O, Kuipers H, van Bottenburg M. Prevalence of doping use in elite sports: a review of numbers and methods. *Sports Med.* 2015;45(1):57-69.
64. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, et al. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a metaanalysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-98.
65. Buckman JF, Farris SG, Yusko DA. A national study of substance use behaviors among NCAA male athletes who use banned performance enhancing substances. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131(1-2):50-5.
66. Connor J, Woolf J, Mazanov J. Would they dope? Revisiting the Goldman dilemma. *Br J Sports Med.* 2013;47(11):697-700.
67. Hakansson A, Mickelsson K, Wallin C. Anabolic androgenic steroids in the general population: user characteristics and associations with substance use. *Eur Addict Res.* 2012;18(2):83-90.
68. Abrahim OS, Sousa EC, Santos AM. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review. *Subst Use Misuse.* 2014;49(9):1156-62.

69. Pope H, Kanayama G, Athey A, et al. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict.* 2014;23(4):371–7.
70. Lensvelt-Mulders GJLM, Hox JJ, Van der Heijden PGM, et al. Meta-analysis of randomized response research: thirtyfive years of validation. *Sociol Methods Res.* 2005;33(3):319– 48.
71. Ulrich R, Pope HG, Cl'eret L, et al. Doping in two elite athletics competitions assessed by randomized-response surveys. *Sports Med.* 2018;48(1):211-9.
72. Smit DL, Buijs MM, de Hon O, de Ronde W, et al. Positive and negative side effects of androgen abuse. The HAARLEM study: A one-year prospective cohort study in 100 men. *Scand J Med Sci Sports.* 2021;31(2):427-38.
73. Smit DL, de Hon O, de Ronde W, et al. Baseline characteristics of the HAARLEM study: 100 male amateur athletes using anabolic androgenic steroids. *Scand J Med Sci Sports.* 2020;30(3):531-9.
74. Smit DL, Buijs MM, de Hon O, de Ronde W, et al. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021;36(4):880-90.
75. Smit DL, Grefhorst A, Buijs MM, de Ronde W, et al. Prospective study on blood pressure, lipid metabolism and erythrocytosis during and after androgen abuse. *Andrologia.* 2022;54(49):1-9.
76. Christou MA, Christou PA, G M, et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2017;47(9):1869-83.
77. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 2013;5.Edition.
78. Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, et al. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction.* 2015;110(5):823-31.
79. Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB, et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: a case-control study. *PLoS One.* 2016;11(8).
80. Rasmussen JJ, Albrethsen J, Frandsen MN, et al. Serum insulin-like factor 3 levels are reduced in former androgen users, suggesting impaired Leydig cell capacity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2664-e72.
81. Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Endocr Rev.* 2021;42(4):457-501.
82. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation.* 2017;135(21):1991-2002.
83. Furlanello F, Serdoz LV, Cappato R, et al. Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(4):487-94.
84. Lusetti M, Licata M, Silingardi E, et al. Pathological changes in anabolic androgenic steroid users. *J Forensic Leg Med.* 2015;33:101-4.
85. Angell PJ, Ismail TF, Jabbour A, et al. Ventricular structure, function, and focal fibrosis in anabolic steroid users: a CMR study. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(5):921-8.
86. Medei E, Marocolo M, Arantes PC, et al. Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: cellular, ionic and molecular mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(2):165-75.
87. Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE, et al. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart.* 2004;90(5):473-5.
88. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ, et al. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev.* 2003;24(3):313-40.

89. Montisci M, El Mazloum R, Cecchetto G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):e13-8.
90. Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, et al. Myocardial scar detected by cardiovascular magnetic resonance in a competitive bodybuilder with longstanding abuse of anabolic steroids. *Asian J Sports Med.* 2014;5(4).
91. Kasikcioglu E, Oflaz H, Arslan A, et al. Aortic elastic properties in athletes using anabolic-androgenic steroids. *Int J Cardiol.* 2007;114(1):132-4.
92. Santora LJ, Marin J, Vangrow J, et al. Coronary calcification in body builders using anabolic steroids. *Prev Cardiol.* 2006;9(4):198-201.
93. Hartgens F, Rietjens G, Keizer H, et al. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med.* 2004;38(3):253-9.
94. Gheshlaghi F, Piri-Ardakani MR, Masoumi GR, et al. Cardiovascular manifestations of anabolic steroids in association with demographic variables in body building athletes. *J Res Med Sci.* 2015;20(2):165-8.
95. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav.* 2010;58(1):111-21.
96. Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(6):725-35.
97. Freedman J, Glueck CJ, Prince M. Testosterone, thrombophilia, thrombosis. *Transl Res.* 2015;165(5):537-48.
98. Death AK, McGrath KC, Sader MA. Dihydrotestosterone promotes vascular cell adhesion molecule-1 expression in male human endothelial cells via a nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *Endocrinology.* 2004;145(4):1889-97.
99. Glueck CJ, Wang P. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. *Metabolism.* 2014;63(8):989-94.
100. Lippi G, Banfi G. Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):918-28.
101. Eftychiou C, Antoniadou L, Makri L, et al. Homocysteine levels and MTHFR polymorphisms in young patients with acute myocardial infarction: a case control study. *Hellenic J Cardiol.* 2012;53(3):189-94.
102. Di Paolo M, Agozzino M, Toni C, et al. Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. *Int J Cardiol.* 2007;114(1):114-7.
103. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):914-9.
104. Bjørnebekk A, Walhovd KB, Jørstad ML, et al. Structural Brain Imaging of Long-Term Anabolic-Androgenic Steroid Users and Nonusing Weightlifters. *Biol Psychiatry.* 2017;82(4):294-302.
105. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, et al. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: Emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Depend.* 2010;109(1-3):6-13.
106. Caraci F, Pistarà V, Corsaro A, et al. Neurotoxic properties of the anabolic androgenic steroids nandrolone and methandrostrenolone in primary neuronal cultures. *J Neurosci Res.* 2011;89(4):592-600.
107. Kaufman MJ, Janes AC, Hudson JI, et al. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:47-56.
108. Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(5):430-7.

109. Woodward C, Smith J, Acreman D, et al. Hepatocellular carcinoma in body builders; an emerging rare but serious complication of androgenic anabolic steroid use. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019;23(2):174-7.
110. Bond P, Llewellyn W, Van Mol P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity. *Med Hypotheses.* 2016;93:150-3.
111. Flores A, Nustas R, Nguyen HL, et al. Severe Cholestasis and Bile Acid Nephropathy From Anabolic Steroids Successfully Treated With Plasmapheresis. *ACG Case Rep J.* 2016;3(2):133-5.
112. Verzola D, Gandolfo MT, Salvatore F, et al. Testosterone promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. *Kidney Int.* 2004;65(4):1252-61.
113. Hudson JI, Kanayama G, Pope HG, et al. Glomerular Filtration Rate and Supraphysiologic-Dose Anabolic-Androgenic Steroid Use: A Cross-sectional Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):152-5.
114. Kanayama G, DeLuca J, Hudson JI, et al. Ruptured Tendons in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Cross-Sectional Cohort Study. *Am J Sports Med.* 2015;43(11):2638-44.
115. Schultzel MM, Johnson MH, Rosenthal HG. Bilateral deltoid myositis ossificans in a weightlifter using anabolic steroids. *Orthopedics.* 2014;37(9):844-7.
116. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9-17.
117. Hughes M, Ahmed S. Anabolic androgenic steroid induced necrotising myopathy. *Rheumatol Int.* 2011;31(7):915-7.
118. Nestor MS, Ablon G, Gade A, et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(12):3759-81.
119. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage: Elsevier; 2013. p. 666-7.
120. Scovell JM, Khera M. Testosterone Replacement Therapy Versus Clomiphene Citrate in the Young Hypogonadal Male. *Eur Urol Focus.* 2018;4(3):321-3.
121. Artero A, Tarín JJ, Cano A. The adverse effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):797-807.
122. Zahid M, Arshad A, Zafar A, et al. Intracranial venous thrombosis in a man taking clomiphene citrate. *BMJ Case Rep.* 2016.
123. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016;18(3):373-80.
124. Wenker EP, Dupree JM, Langille GM, et al. The Use of HCG-Based Combination Therapy for Recovery of Spermatogenesis after Testosterone Use. *J Sex Med.* 2015;12(6):1334-7.
125. Cohen J, Collins R, Darkes J, et al. A league of their own: demo graphics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult nonmedical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4:12.
126. Finkelstein JS, Lee H, Pallais JC, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med.* 2013;369:1011–22.
127. Cohen P. Assessing supplement safety-the FDA's controversial proposal. *N Engl J Med.* 2012;366:389-91.
128. Stergiopoulos K, Brennan JJ, Mathews R, et al. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: a case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:1475–80.

129. Harvey O, Keen S, Parrish M, et al. Support for people who use Anabolic Androgenic Steroids: A Systematic Scoping Review into what they want and what they access. BMC Public Health. 2019;19(1):1024.