

Diplomarbeit

Doping im Freizeit- und Leistungssport
-
Pharmakologische Aspekte

eingereicht von

Carmen Maria Ziebermayr, BSc

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Josef Donnerer

Graz, am 05. September 2016

Eidesstattliche 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 5. September 2016

Carmen Maria Ziebermayr eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich im Rahmen meiner Diplomarbeit begleitet haben und mir durch wertvolle Tipps und Gespräche das Verfassen dieser Arbeit erleichtert haben.

Ein großer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Josef Donnerer für die reibungslose und unkomplizierte Betreuung meiner Diplomarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Klaudia und Christian Ziebermayr bedanken, denen es ein großes Anliegen war, mir eine gute Ausbildung zu ermöglichen und durch ihre jahrelange Unterstützung wesentlich dazu beigetragen haben, meine Ziele zu erreichen.

Zusammenfassung

Diese Arbeit basiert auf einer Literaturrecherche über verbotene Dopingsubstanzen und -methoden. Es wird vor allem auf pharmakologische Aspekte, Wirkungen, Nebenwirkungen, sowie Nachweismethoden eingegangen.

Doping ist kein Phänomen, welches es erst seit einigen Jahrzehnten gibt. Die Menschen haben schon seit Jahrtausenden das Bestreben, durch Hilfsmittel ihre Leistungsfähigkeit zu steigern. Um einen fairen und sauberen Sport zu ermöglichen, wurden Organisationen gegründet, deren Aufgabe die Dopingbekämpfung ist. Im Leistungssport werden regelmäßig Dopingkontrollen, sowohl in als auch außerhalb von Wettkämpfen, von akkreditierten Laboratorien durchgeführt. Aufgrund der Fortschritte in der medizinischen Forschung (z.B. Gentherapie, Entwicklung neuer Arzneimittel) wird die Anzahl der Dopingsubstanzen und -methoden größer. Um in der Dopinganalytik nicht hinterherzuhinken, wird ständig an der Entwicklung und Verbesserung von Nachweismethoden gearbeitet.

Die Welt Anti-Doping Agentur veröffentlicht jährlich eine Liste, mit den im Leistungssport verbotenen Substanzen und Methoden. Diese Verbotsliste wird unterteilt in Substanzen und Methoden, die zu allen Zeiten, nur im Wettkampf oder in bestimmten Sportarten verboten sind. Zu jeder Zeit verboten sind anabole Substanzen, Peptidhormone und Wachstumsfaktoren, Beta-2-Agonisten, Hormone und Stoffwechselmodulatoren, sowie Diuretika und Maskierungsmittel. Die Manipulation von Blut und Blutbestandteilen, die chemische oder physikalische Veränderung von Dopingproben und Gendoping sind ebenfalls zu allen Zeiten verboten. Während des Wettkampfs sind Stimulanzien, Narkotika, Cannabinoide und Glucocorticoide nicht erlaubt. Alkohol und Beta-Blocker dürfen in bestimmten Sportarten nicht eingesetzt werden.

Anabolika werden sowohl im Leistungssport als auch im Freizeitsport, insbesondere in Fitnessstudios, verwendet. Sie sind wegen ihrer stimulierenden Wirkung auf den Muskelaufbau und Fettabbau sehr populär, obwohl sie ernstzunehmende gesundheitliche Schäden verursachen können.

Eine weitere beliebte Methode zur Steigerung der Leistungsfähigkeit ist die Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität im Blut. Zu diesem Zweck werden Bluttransfusionen verabreicht oder Substanzen verwendet, welche denselben Wirkungsmechanismus, wie das körpereigene und die Blutbildung stimulierende Hormon Erythropoietin haben oder seine Wirkung auf eine ähnliche Weise auslösen (z.B. HIF-Stabilisatoren).

Mit der Einnahme von Diuretika und Maskierungsmitteln wird versucht, durch die Ausschwemmung von Flüssigkeit, kurzfristig Gewicht zu verlieren (gewichtbezogene Sportarten), das Muskelrelief besser darzustellen (Bodybuilding) oder die Konzentration von Dopingsubstanzen im Urin zu verdünnen.

Beim Gendoping wird versucht, die DNA oder die Genexpression so zu verändern, dass es zu einer Leistungssteigerung kommt. Dies kann durch das Einbringen neuen genetischen Materials in den Organismus oder durch die Modifikation bestimmter körpereigener Gene geschehen. Potenzielle Ziele sind z.B. die Gene, die für Erythropoietin, VEGF, HIF oder Myostatin kodieren.

Abstract

This thesis is a literature review about doping substances and methods in sport. It especially deals with pharmacological aspects, effects, side effects as well as detection methods.

Doping is not a phenomenon, which has been existing for several decades only. Humanity's efforts to enhance performance by the use of certain additives are thousands of years old. To enable fair and clean competitions, organisations were established to fight doping. In competitive sports, in and out of competition doping testing is being performed regularly by accredited laboratories. Advancements in medical research (e.g. gene therapy, development of new pharmaceuticals and so on) have led to an increasing number of potential methods and substances that could be abused. In order to be up-to-date with the newest developments in doping, detection methods and analysis are continuously being improved.

Once a year the "World Anti-Doping Agency" publishes a list containing all forbidden substances and methods in competitive sports. It is divided into three categories: substances and methods, which are forbidden at all times, only in competitions or only in particular sports. Banned at all times are: anabolic agents, peptide hormones, growth factors, beta-2-agonists, hormones and metabolic modulators, as well as diuretics and masking agents. Manipulation of blood and blood components, chemical or physical manipulation of doping samples, as well as gene doping are also prohibited at any time. In competitions stimulants, narcotics, cannabinoids and glucocorticoids are not allowed. Alcohol and beta-blockers must not be used in particular sports only.

Anabolic agents are used in competitive as well as leisure sports, especially in fitness centres. They are very popular due to their stimulating effects on lipid catabolism and because they build up lean muscle mass, while causing serious health damage.

Another favoured method for enhancing athletic performance is to increase the capacity of transporting oxygen in the blood. For this purpose, blood transfusions are administered or substances are used, which have the same mechanism of action as the naturally produced

and haematopoiesis-stimulating hormone erythropoietin or other substances, which have the same effect, but act in a different way (e.g. HIF-stabilizers).

The aim of using diuretics and masking agents is to eliminate fluid from the body in order to rapidly lose weight (weight-related sports), increase muscle definition (e.g. in bodybuilding) and dilute concentration of doping substances in the urine.

Gene doping tries to change the DNA or gene expression in a way, which leads to an enhancement of athletic performance. This can be done by introducing foreign genetic material into the organism or by modification of certain natural genes. Potential targets are e.g. the genes coding for erythropoietin, VEGF, HIF or myostatin.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen	x
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Zielsetzung	2
2 Definition von Doping	3
3 Nationale und internationale Anti-Doping-Organisationen und Regelwerke	3
3.1 NADA.....	3
3.2 WADA.....	4
3.3 World-Anti-Doping-Code	4
3.4 WADA-Verbotsliste	5
4 Dopingkontrollen und -analytik	5
5 Material und Methoden	7
6 Ergebnisse	7
6.1 Anabole Substanzen	7
6.1.1 Testosteron	8
6.1.1.1 Physiologie und Pharmakologie.....	8
6.1.1.2 Wirkungen und Nebenwirkungen	9
6.1.2 Verwendung in der Medizin	10
6.1.3 Exogene anabole androgene Steroide und Designersteroide.....	10
6.1.4 Chemische Modifikationen von Testosteron.....	11
6.1.5 Andere anabole Substanzen.....	13
6.1.5.1 Selektive Androgen-Rezeptor Modulatoren.....	13
6.1.5.2 Tibolon, Zeranol und Zilpaterol	14
6.1.6 Nachweis	14
6.2 Peptidhormone, Wachstumsfaktoren, verwandte Substanzen und Mimetika	15
6.2.1 Erythropoietin.....	15

6.2.2	Rekombinante Erythropoietinformen	16
6.2.2.1	Verwendung in der Medizin.....	17
6.2.2.2	Nebenwirkungen	18
6.2.2.3	Nachweis	18
6.2.3	HIF-Stabilisatoren und -Aktivatoren	19
6.2.4	Choriongonadotropin.....	21
6.2.4.1	Physiologie und Pharmakologie.....	21
6.2.4.2	Wirkungen und Nebenwirkungen	21
6.2.4.3	Verwendung im Sport	21
6.2.4.4	Nachweis	22
6.2.5	Corticotropine.....	22
6.2.6	Somatotropin (Wachstumshormon, Growth Hormone)	22
6.2.6.1	Physiologie	22
6.2.6.2	Wirkungen und Nebenwirkungen	23
6.2.6.3	Nachweis	24
6.3	Beta-2-Agonisten.....	25
6.3.1	Clenbuterol	26
6.3.2	Nachweis	26
6.4	Hormone und Stoffwechselmodulatoren.....	26
6.4.1	Aromatasehemmer.....	27
6.4.2	Selektive-Estrogen-Rezeptor-Modulatoren.....	27
6.4.3	Andere antiestrogene Substanzen.....	28
6.4.4	Substanzen, welche die Myostatinfunktion verändern.....	28
6.4.5	Stoffwechselmodulatoren AICAR, GW1516 und Meldonium	29
6.4.6	Insulin	31
6.5	Diuretika und Maskierungsmittel	32
6.5.1	Diuretika	32
6.5.1.1	Anwendungen und Gefahren im Sport.....	32
6.5.1.2	Substanzklassen.....	33
6.5.2	Maskierungsmittel	35
6.6	Stimulanzien	36
6.6.1	Verwendung in der Medizin.....	36
6.6.2	Amphetamin und verwandte Substanzen	36
6.6.2.1	Methamphetamin und Methylendioxy-Derivate	39

6.6.3	Kokain	40
6.6.4	Ephedrin	41
6.7	Narkotika	41
6.8	Cannabinoide	42
6.8.1	Verwendung in der Medizin und im Sport	43
6.8.2	Nachweis	44
6.9	Glucocorticoide	44
6.10	Manipulation von Blut und Blutbestandteilen.....	45
6.10.1	Physiologische Grundlagen	46
6.10.2	Bluttransfusion.....	46
6.10.2.1	Gesundheitliche Risiken.....	47
6.10.2.2	Nachweis	47
6.10.3	Weitere Methoden im Blutdoping	49
6.11	Gendoping	50
6.11.1	Potenzielle Zielgene.....	51
6.11.2	Nebenwirkungen und gesundheitliche Risiken.....	52
6.11.3	Nachweis.....	53
6.12	Beta-Blocker.....	54
6.12.1	Pharmakologie	54
6.12.2	Nebenwirkungen.....	54
6.12.3	Verwendung im Sport.....	55
7	Diskussion.....	55
8	Literaturverzeichnis	58
	Anhang.....	68

Abkürzungen

AAS	anabole androgene Steroide
ABP	Athlete Biological Passport
ADP	Adenosindiphosphat
ADAMS	Anti-Doping Administration & Management System
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
AICAR	5-Aminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
AIP	Aldosteron-induziertes Protein
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
AR	Androgen-Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
BALCO	Bay Area Laboratory Co-operative
BFU-E	erythroid burst forming unit
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBD	Cannabidiol
CERA	continuous erythropoietin receptor activator
CFU-E	erythroid colony forming unit
CHO-Zellen	Chinese hamster ovary-Zellen
CMV	Cytomegalievirus
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CSP	Centre of Sports Preparation in Russia
DAT	Dopamintransporter
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr-Virus
Epo	Erythropoietin
ER	Estrogen-Rezeptor
FN1	Fibronectin 1
FSB	Föderale Inlandsabwehr und Sicherheitsdienst in Russland
FSH	Follikelstimulierendes Hormon

GH	growth hormone
GHRH	growth hormone releasing hormone
Hb	Hämoglobin
hCG	humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C-Virus
hGH	human growth hormone
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PH	Hypoxie-induzierter Faktor- Prolyl-Hydroxylase
HIV	human immunodeficiency virus
Hkt	Hämatokrit
HWZ	Halbwertszeit
IEF	Isoelektrische Fokussierung
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IOC	International Olympic Committee
IRMS	isotope-ratio mass spectrometry
kDa	Kilodalton
LC-MS/MS	Flüssigchromatografie-Tandem-Massenspektrometrie
LH	Luteinisierendes Hormon
MAIA	membrane assisted isoform immunoassay
MAO	Monoaminoxidase
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MDA	Methylendioxyamphetamin
MDMA	Methylendioxymethamphetamin
NADA	Nationale Anti-Doping Agentur
NET	Norepinephrintransporter
PCR	polymerase chain reaction
PFC	Perfluorcarbon
PH	Prolyl-Hydroxylase
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PTM	Posttranslationale Modifikation
P-III-P	Prokollagen-III-Peptid
RAB31	member of RAS oncogene family

rhEpo	rekombinantes humanes Erythropoietin
rhGH	recombinant human growth hormone
RNA	ribonucleic acid
SARM	Selektiver Androgen-Rezeptor Modulator
SDS/SAR-PAGE	sodium dodecyl sulfate/sarcosyl-polyacrylamide gel electrophoresis
SERM	Selektiver Estrogen-Rezeptor Modulator
SERT	Serotonintransporter
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
STEAR	selective tissue estrogenic activity regulator
THC	Tetrahydrocannabinol
THCCOOH	Tetrahydrocannabinol-Carbonsäure
THG	Tetrahydrogestrinon
TUE	therapeutic use exemption
VEGF	vascular endothelial growth factor
VMAT 2	vesicular monoamine transporter 2
WADA	World Anti-Doping Agency
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Physiologische Androgene: a) Testosteron und b) Dihydrotestosteron	7
Abbildung 2 Physiologische Androgene: a) Dehydroepiandrosteron (DHEA), b) Androstendion und c) Androstendiol	8
Abbildung 3 Wirkstoffe von „The Cream“ a) Testosteron, b) Epi-testosteron	11
Abbildung 4 Exogene Steroide: a) Tetrahydrogestrinon – Wirkstoff von „The Clear“ und die strukturell ähnlichen Steroide b) Gestrinon und c) Trenbolon	11
Abbildung 5 Grundgerüst von Steroidhormonen	12
Abbildung 6 Chemische Modifikationen von Testosteron (nach (15)).....	13
Abbildung 7 Entwicklungsstufen der Erythropoese von der hämatopoietischen Stammzelle (HCS) bis zum reifen Erythrozyten: MEP: megakaryocyte-erythroid progenitor, BFU-E: burst forming unit erythroid, CFU-E: colony forming unit erythroid, EB: erythroblast, baso: basophilic, poly: polychromatic, ortho: orthochromatic (28)	16
Abbildung 8 Hypoxie-induzierter Faktor (HIF) bei Norm- und Hypoxie: HRE: Hypoxie- responsive Elemente, PH: Prolyl-Hydroxylase, Ub: Ubiquitin, VHL: von-Hippel- Lindau (Tumorsuppressor) (41).....	20
Abbildung 9 Wirkungsmechanismus von Meldonium (69)	30
Abbildung 10 Angriffspunkte der Diuretika (76).....	33
Abbildung 11 Chemische Struktur der endogenen Katecholamine a) Epinephrin, b) Norepinephrin und Stimulanzien c) Methamphetamin, d) Amphetamin	36
Abbildung 12 Wirkungsmechanismus von Amphetamin und endogenen Monoaminen (80)	37
Abbildung 13 Einflussfaktoren der aeroben Kapazität (84).....	46
Abbildung 14 Strategien im Gendoping (73)	51
Tabelle 1 Opioid-Wirkungen	42

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Wie der Dopingskandal rund um die Olympischen Sommerspiele 2016 in Rio de Janeiro, bei dem mehrere russische Athletinnen/Athleten ausgeschlossen wurden, wieder gezeigt hat, ist Doping regelmäßig ein mediales Thema bei sportlichen Großereignissen. Doping ist kein Phänomen, welches es erst seit einigen Jahrzehnten gibt. Das Bestreben der Menschen, durch Drogen und Arzneizubereitungen die Leistungsfähigkeit zu steigern, ist schon Jahrtausende alt. (1) Bereits in der Antike wurden Pilze, Pflanzen und Zubereitungen aus Wein und Kräutern bei Wettkämpfen verwendet. Sie wurden wegen ihrer stimulierenden Effekte für Schnellkeits- und Ausdauerdisziplinen verwendet und um es den Athletinnen/Athleten zu ermöglichen, einen Wettkampf trotz Verletzungen weiterzuführen. (2)

Anfang des 19. Jahrhunderts wurden Rennpferden illegale Substanzen verabreicht, um deren Leistung zu verbessern. Die ersten Berichte darüber gab es bei den Olympischen Spielen 1904. Bis in die zwanziger Jahre war der Einsatz von Mixturen aus Strychnin, Heroin, Kokain und Koffein bei Athletinnen/Athleten keine Seltenheit. (3) Danach wurden Heroin und Kokain zu verschreibungspflichtigen Arzneimitteln. In den dreißiger Jahren wurden Amphetamine zu den Stimulanzien der ersten Wahl. In den fünfziger Jahren verwendete das sowjetische olympische Team erstmals männliche Sexualhormone, um Kraft und Leistung zu steigern. (2) Dies geschah im Rahmen eines staatlich geförderten Programms. Nach dem Fall der Berliner Mauer wurde ein weiteres Dopingprogramm der Deutschen Demokratischen Republik bekannt. (3) Vielversprechende junge Talente wurden rekrutiert und systematisch für internationale Wettkämpfe vorbereitet. Ihnen wurden bereits im Alter von 10 Jahren anabole Steroide verabreicht. Unweigerlich führte dies, neben positiven Effekten, auch zu androgenen Nebenwirkungen. Gynäkologische Probleme, Virilisierung und Geschlechtsidentitätsstörungen waren der Preis für ihren Erfolg. (4)

Die Einnahme von illegalen Dopingsubstanzen ist mit Nebenwirkungen und langfristigen gesundheitlichen Schäden vergesellschaftet. Was sind also die Beweggründe, die die Leistungssportlerin/den Leistungssportler die rationalen Gedanken ignorieren und zu unerlaubten Substanzen oder Methoden greifen lässt? Zum einen wären da die

persönlichen Beweggründe, wie der Wunsch zur Leistungssteigerung, um mehr Erfolg zu haben, der Versuch, das (altersbedingte) Karriereende abzuwenden, die Verkürzung von Verletzungs-, Erkrankungs- und Regenerationsphasen oder auch, um gesellschaftlichen Schönheitsidealen zu entsprechen. Daneben gibt es noch viele Gründe, die durch das Sportsystem entstehen. Der Druck ist hoch, wenn finanzielles Dasein und Sponsorengelder von den sportlichen Erfolgen abhängig sind. Wird vermutet, dass die Konkurrenz Dopingmittel verwendet, kommen Zweifel, ob man als saubere Sportlerin/sauberer Sportler dasselbe Leistungsniveau erreichen und beibehalten kann. Natürlich spielt auch das Umfeld der Athletinnen/Athleten eine wichtige Rolle. Wenn Kolleginnen/Kollegen, Trainerinnen/Trainer, Freundinnen/Freunde oder Eltern eine Pro-Doping-Einstellung haben oder einen sogar dazu drängen, wird es schwierig, dem zu widerstehen. (5)

Um Doping zu bekämpfen und die sauberen Sportlerinnen/Sportler zu schützen, ist eine kontinuierliche Anti-Doping-Arbeit notwendig. Die erste Liste verbotener Substanzen wurde 1967 vom Internationalen Olympischen Komitee erstellt und 1972 wurden in München die ersten Dopingkontrollen bei Olympischen Spielen durchgeführt. (2)

Die Anzahl der Substanzen, die von Athletinnen/Athleten zu Dopingzwecken verwendet werden, nimmt immer weiter zu. Durch den ständigen Fortschritt in der medizinischen Forschung wachsen auch die Möglichkeiten im Doping. Selbst Substanzen, die noch nicht klinisch erforscht sind oder deren Entwicklung eventuell gestoppt wurde, werden verwendet. Es gibt auch pharmazeutische Unternehmen, die Substanzen speziell für diesen Zweck entwickeln und herstellen.

1.2 Zielsetzung

Diese Arbeit soll den Leserinnen/Lesern die Definition von Doping näherbringen und einen kurzen Überblick über Anti-Doping-Organisationen (NADA, WADA) und deren Regelwerke (World-Anti-Doping-Code, Verbotliste) geben. Verbotene Dopingsubstanzen und -methoden werden ausführlich erläutert, wobei speziell auf die pharmakologischen Aspekte eingegangen wird.

2 Definition von Doping

Die WADA definiert Doping als das Vorliegen von mindestens einem Verstoß gegen die Anti-Doping-Bestimmungen. (1) Es liegt in der Verantwortung der Athletin/des Athleten, eine ausreichende Kenntnis über die Substanzen und Methoden der Verbotsliste und die Anti-Doping-Bestimmungen zu haben. Im Folgenden sind die Verstöße gegen die Anti-Doping-Bestimmungen aufgelistet: (6)

1. Vorhandensein eines verbotenen Stoffes, seiner Metaboliten oder Marker in der Probe einer Athletin/eines Athleten
2. Anwendung oder versuchte Anwendung eines verbotenen Stoffes oder einer verbotenen Methode seitens einer Athletin/eines Athleten
3. Umgehung der Probenentnahme, Weigerung oder Versäumnis, eine Probe abzugeben
4. Meldepflichtverstöße (bzgl. Aufenthalt)
5. (Versuchte) unzulässige Einflussnahme auf einen Teil des Dopingkontrollverfahrens
6. Besitz eines verbotenen Stoffes oder einer verbotenen Methode
7. Das (versuchte) Inverkehrbringen von verbotenen Stoffen oder Methoden
8. Die (versuchte) Verabreichung von verbotenen Stoffen oder Methoden an Athletinnen/Athleten bei Wettkämpfen oder die (versuchte) Verabreichung von Stoffen oder Methoden, die außerhalb von Wettkämpfen verboten sind, bei Athletinnen/Athleten außerhalb von Wettkämpfen
9. Beihilfe (z.B. Anleitung, Verschleierung)
10. Verbotener Umgang mit einer gesperrten Betreuungsperson

3 Nationale und internationale Anti-Doping-Organisationen und Regelwerke

3.1 NADA

Die Nationale Anti-Doping Agentur Austria GmbH (NADA Austria) wurde am 1. Juli 2008 in Wien gegründet und ist eine nicht gewinnorientierte, unabhängige Anti-Doping-Organisation. Sie ist eine unabhängige Dopingkontrollereinrichtung und ihre Aufgabe liegt in der umfassenden Anti-Doping-Arbeit im Sport. Dazu gehören repressive

und präventive Tätigkeiten, welche auf dem Anti-Doping-Bundesgesetz und dem Welt-Anti-Doping-Code basieren. Zu den repressiven Aufgaben zählen unter anderem die Planung, Durchführung und Überwachung von Dopingkontrollen und die Entscheidung über medizinische Ausnahmegenehmigungen (TUE). Die präventive Anti-Doping-Arbeit beinhaltet Information, Aufklärung und Bewusstseinsbildung. Sie zielt auf Sportlerinnen/Sportler ab, sowie auf Personen aus deren Umfeld, wie z.B. Trainerin/Trainer, Ärztin/Arzt, Betreuerin/Betreuer, Funktionärinnen/Funktionäre oder Eltern. (7)

3.2 WADA

Die Weltkonferenz des Internationalen Olympischen Komitees (IOC) gegen Doping im Jahre 1999 in Lausanne führte zur Gründung der World Anti-Doping Agency (WADA). Die WADA ist eine Stiftung nach Schweizer Recht. Stifter ist das IOC und der Stiftungszweck liegt in der Förderung und Koordinierung des Kampfes gegen Doping auf internationalem Niveau. Zu den Aufgaben gehören unter anderem die Verbreitung der sportethischen Grundsätze eines dopingfreien Sports, der Schutz der Gesundheit der Athletinnen/Athleten, die Aufstellung und Aktualisierung der Verbotsliste, Koordination und Durchführung von Dopingkontrollen außerhalb von Wettkämpfen, in Zusammenarbeit mit den zuständigen Sportverbänden und nationalen Behörden, Einführung von Standards für die Dopinganalytik, Akkreditierung von Kontrolllabors, Harmonisierung von Strafrahmen und Disziplinarverfahren, Aufklärungs- und Informationsprogramme zum Thema Doping, sowie die Unterstützung der Forschung im Bereich der Dopingbekämpfung. (1)

3.3 World-Anti-Doping-Code

Der Code ist das grundlegende und allgemein gültige Dokument, auf dem das Welt-Anti-Doping-Programm im Sport basiert. Zweck des Codes ist die Förderung der Anti-Doping-Anstrengungen durch die umfassende Harmonisierung der zentralen Elemente im Bereich der Dopingbekämpfung. Seine Zielsetzung ist der Schutz des Grundrechts der Athletinnen/Athleten auf Teilnahme an dopingfreiem Sport und somit die weltweite Förderung der Gesundheit, Fairness und Gleichbehandlung der Athletinnen/Athleten. (6)

3.4 WADA-Verbotsliste

Die WADA veröffentlicht auf ihrer Homepage mindestens einmal jährlich eine Liste mit den im Leistungssport verbotenen Substanzen und Methoden, die sogenannte Verbotsliste (siehe Anhang). Sie tritt drei Monate nach Veröffentlichung in Kraft. Die Liste wird unterteilt in Substanzen und Methoden, die wegen ihres Potenzials zur Leistungssteigerung oder Dopingmaskierung zu jeder Zeit (innerhalb und außerhalb von Wettkämpfen) und Substanzen und Methoden, die nur innerhalb des Wettkampfes verboten sind. Die Verbotsliste kann für bestimmte Sportarten erweitert werden. (6)

Für die Aufnahme einer Substanz oder Methode in die Verbotsliste müssen zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein: (1,6,8)

1. Es gibt einen wissenschaftlichen oder medizinischen Beweis, dass eine Substanz oder Methode, alleine oder in Kombination mit anderen Stoffen oder Methoden, zu einer Leistungssteigerung führt oder das Potenzial dazu besitzt.
2. Es gibt einen wissenschaftlichen oder medizinischen Beweis, dass die Verwendung einer Substanz oder Methode ein tatsächliches oder mögliches Gesundheitsrisiko für die Sportlerin/den Sportler darstellt.
3. Die Anwendung einer Substanz oder Methode verstößt gegen den Sportsgeist.

Außerdem wird eine Substanz oder Methode auch in die Verbotsliste aufgenommen, wenn das Potenzial vorliegt, die Anwendung anderer verbotener Stoffe und Methoden zu maskieren. (6)

4 Dopingkontrollen und -analytik

Dopingkontrollen richten sich bei nationalen Wettkämpfen nach den Regeln der nationalen Fachverbände, bei Europa- und Weltmeisterschaften nach denen der internationalen Fachverbände und bei Olympischen Spielen nach denen des IOC. Die Kontrollen werden von einer Dopingkontrollkommission durchgeführt. Zu ihren Aufgaben gehören die Benachrichtigung der Sportlerinnen/Sportler, die Probenentnahme und der Versand der Proben zu einem akkreditierten analytischen Labor. Die Probenabnahmeprozedur hat sich an strenge Vorschriften zu halten, um Manipulationsversuche oder Verfahrensfehler zu vermeiden. (1)

Bei einem positiven Ergebnis der A-Probe wird ein verbandsinternes Verfahren gestartet. Die Athletin/der Athlet wird über den Befund informiert und angehört. Sie/er kann einen Antrag auf Gegenanalyse stellen. Dann folgt die Analyse der B-Probe. Sie muss im selben Labor, aber von einem anderen Laborteam, durchgeführt werden. Kommt es wieder zu einem positiven Ergebnis, wird ein Verbandsgerichtsverfahren in Gang gesetzt. Mögliche Sanktionen sind Startverbot, Aberkennung von Wettkampfergebnissen, Rückgabe von Preisen und Medaillen, Wettkampfsperren und Geldstrafen. (1)

Kontrollen können außerhalb von Wettkämpfen (out of competition testing), direkt vor Wettkämpfen (pre-competition testing) und direkt nach Wettkämpfen (competition testing) erfolgen. Kontrollen außerhalb von Wettkämpfen sind wichtig, da es eine bekannte Dopingstrategie ist, verbotene Substanzen rechtzeitig vor Wettkämpfen abzusetzen, um sie nicht mehr nachweisen zu können. Kontrollen direkt vor dem Wettkampf dienen dem Schutz der Sportlerinnen/Sportler. Bei stark erhöhten Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Werten wird ein Startverbot erteilt, da ein größeres Risiko für gesundheitliche Schäden (thromboembolische Ereignisse) besteht. (1)

Die **Dopinganalytik** besteht aus vier Teilbereichen: Eingangskontrolle, Screening, Bestätigungsanalyse und Bericht. Bei der Eingangskontrolle werden die Proben auf ihre Unversehrtheit, gleiches Aussehen von A- und B-Probe (z.B. Farbe des Urins) und Korrektheit der Codenummer überprüft. Die verbotenen Dopingmittel können nach ihren chemischen und biochemischen Eigenschaften in Gruppen eingeteilt werden, für die es spezielle Screening-Methoden gibt. Vor der Analyse müssen die Substanzen mit einem Lösungsmittel aus dem Urin extrahiert werden. Konjugate müssen vorher enzymatisch oder chemisch hydrolysiert werden. Bevor eine chromatografische Identifizierung erfolgen kann, muss eine Derivatisierung durchgeführt werden. Die Substanzen und deren Metaboliten können anhand ihrer spezifischen Retentionszeiten nachgewiesen werden. Ist dies der Fall, wird anschließend eine chromatografische-massenspektrometrische Bestätigungsanalyse vorgenommen und das Ergebnis mit Referenzsubstanzen verglichen. Die Analyseergebnisse müssen dem zuständigen Verband berichtet werden. (1)

5 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche zum Thema Doping. Für die Literatursuche wurden Fachbücher, Datenbanken und Suchmaschinen, wie z.B. PubMed, PMC, Embase, Google Scholar und Google Books verwendet. Weitere nützliche Informationen wurden aus qualitativ hochwertigen Websites entnommen. Als Suchbegriffe wurden doping, detection, anabolic androgenic steroids, blood doping, epo, gene doping, growth hormone abuse, sports, diuretics, masking agents, performance enhancing substance, stimulants, amphetamines, cannabinoids, adverse effects etc. alleine oder in Kombination verwendet. Die relevanten und frei bzw. über den Account der Medizinischen Universität Graz zugänglichen Ergebnisse wurden ausgewählt und weitere Artikel aus den jeweiligen Referenzlisten gesucht. Es wurden sowohl Texte in englischer als auch deutscher Sprache in die Suche einbezogen. Nach Durchsicht des gesammelten Materials konnten 15 Websites, 8 Fachbücher und 82 Zeitschriftenartikel, aus dem Zeitraum 1989 bis 2016, in die Referenzliste dieser Arbeit eingeschlossen werden.

6 Ergebnisse

6.1 Anabole Substanzen

Zu den anabolen Substanzen gehören endogene und exogene anabole androgene Steroide (AAS) und andere Substanzen, wie Clenbuterol, Selektive Androgen-Rezeptor Modulatoren (SARMs), Tibolon, Zeranol und Zilpaterol. (9) Zu den physiologischen Androgenen zählen Dehydroepiandrosteron (DHEA), Androstendion, Androstendiol, Dihydrotestosteron und Testosteron. (10) Ihre chemischen Strukturformeln sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

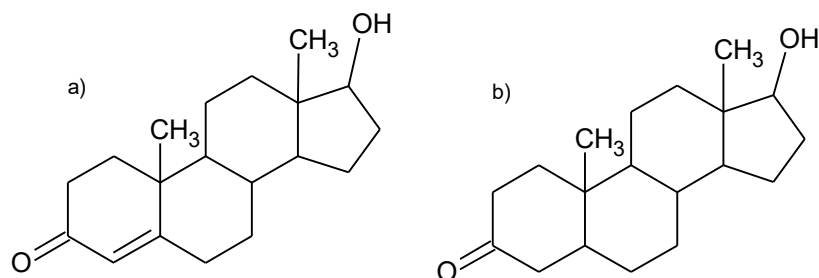


Abbildung 1 Physiologische Androgene: a) Testosteron und b) Dihydrotestosteron

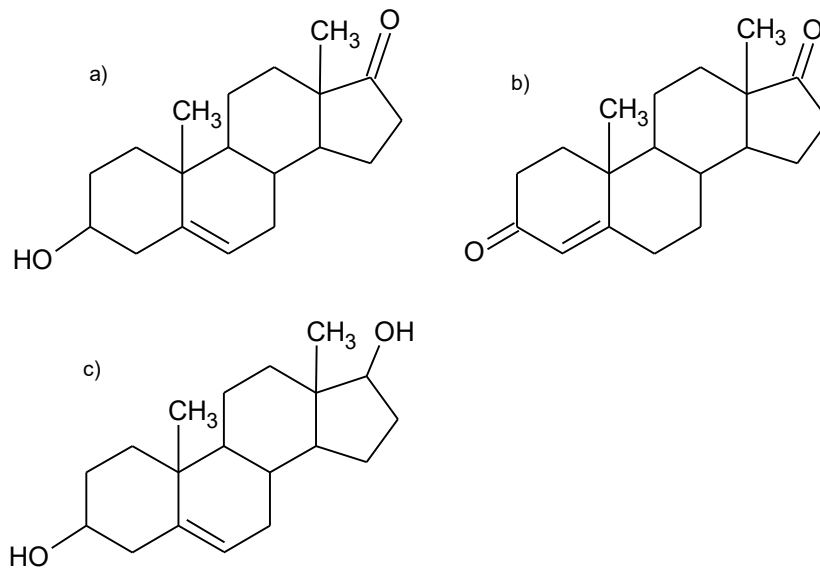


Abbildung 2 Physiologische Androgene: a) Dehydroepiandrosteron (DHEA), b) Androstendion und c) Androstendiol

6.1.1 Testosteron

6.1.1.1 Physiologie und Pharmakologie

Hauptsyntheseort von Testosteron sind die Leydig-Zwischenzellen des Hodens beim Mann und die Thekazellen des Ovars bei der Frau. Daneben wird das Hormon zu einem geringen Teil in der Nebennierenrinde gebildet. In bestimmten Endorganen, wie Prostata, Samenbläschen oder Haut, wird Testosteron durch das Enzym 5α -Reduktase in die wesentlich aktivere Form Dihydrotestosteron umgewandelt. Die Regulation der Hormonsynthese unterliegt dem hypothalamisch-hypophysär-gonadalen System. Das im Hypothalamus gebildete Gonadoliberin stimuliert die Adenohypophyse zur Freisetzung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH). LH veranlasst die Leydig-Zwischenzellen des Hodens zur Testosteronsynthese. FSH stimuliert die Spermio-genese in den Sertoli-Zellen. Ein ausreichend hoher Testosteronspiegel im Blut hat einen hemmenden Effekt auf die Abgabe von Gonadoliberin aus dem Hypothalamus (Feedback-Regulierung). (11,12)

Testosteron und Dihydrotestosteron binden an den zytosolischen Androgen-Rezeptor. Der Rezeptor-Hormon-Komplex wandert in den Zellkern, wo er nach Bindung an die DNA als Transkriptionsfaktor wirkt und die Expression von bestimmten Genen beeinflusst. (12,13)

Testosteron wird in der Leber zu Androsteron, Etiocholanolon, Dihydrotestosteron und 3 α -Androstandiol metabolisiert. Danach erfolgt eine Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat und eine renale Ausscheidung. Es kann auch mittels Aromatisierung in Estradiol umgewandelt werden. (8,13)

6.1.1.2 Wirkungen und Nebenwirkungen

Androgene sind verantwortlich für die Differenzierung der männlichen Fortpflanzungsorgane, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (männliches Behaarungsmuster, Stimmbruch, stärkere Fettproduktion der Talgdrüsen) und die Spermio-genese. Sie fördern das Knochen- und Muskelwachstum, sowie die Erythropoese und beeinflussen das psychosexuelle männliche Geschlechtsverhalten. (11)

Viele Anabolika haben einen lebertoxischen Effekt. Es können Cholestase, Peliosis hepatis, Leberadenome und in seltenen Fällen Leberkarzinome auftreten. Dazu kommen die androgenen Wirkungen, die bei Mann und Frau zu unterschiedlichen Symptomen führen. Durch den ständig hohen Testosteronspiegel wird der gonadale Regelkreis supprimiert. Dies führt beim Mann zu einem Abfall von LH und FSH und dadurch auch von endogenem Testosteron. Die Spermio-genese wird nicht mehr stimuliert und das Hodenvolumen nimmt ab. Zu den weiteren unerwünschten Wirkungen zählen Impotenz, Akne, Blutfettveränderungen mit erhöhtem Risiko für Gefäß- und Herzerkrankungen, Thrombosen, Lungenembolie, Ödemneigung und psychische Veränderungen. Ein Teil des Testosterons wird durch Aromatisierung in Estradiol umgewandelt, was zu einer Feminisierung (z.B. Gynäkomastie) führen kann. (1)

Bei der Frau kommt es zu einem Abfall der Estrogensynthese und zu Zyklusstörungen. Eine Virilisierung tritt ein (tiefe Stimme, Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Alopezie, Mammareduktion), die Blutfettwerte verändern sich und eine Libidosteigerung ist möglich. (1)

Bei Jugendlichen bewirkt Testosteron eine schnellere Skelettreifung. Da in diesem Fall die Epiphysenfugen frühzeitig schließen, wodurch das Längenwachstum gestoppt wird, kann dies einen Kleinwuchs zur Folge haben. (1)

6.1.2 Verwendung in der Medizin

Androgene sind bei Männern mit Hypogonadismus zur Substitutionstherapie indiziert. Die Therapie führt zu einer Verbesserung von Antrieb, Muskelkraft, Libido und dem allgemeinen Wohlbefinden. Bei Frauen können Androgene zur Behandlung von inoperablen Mammakarzinomen verwendet werden. Bei dieser Indikation werden aber Antiöstrogene und Gonadoliberein-Derivate aufgrund der besseren Verträglichkeit bevorzugt. (14) Es gibt noch weitere potenzielle Anwendungsmöglichkeiten, bei denen allerdings die klinische Wirksamkeit nicht gesichert ist. Androgene können zur Behandlung von Patientinnen/Patienten mit kataboler Stoffwechsellage eingesetzt werden. Dazu zählen Verbrennungsoffer, AIDS-Kranke und andere auszehrende Erkrankungen, wie COPD oder Alkohol-assoziierte Lebererkrankungen. (10)

6.1.3 Exogene anabole androgene Steroide und Designersteroid

Exogene AAS sind Steroide, die der Körper nicht selbst produziert kann. (8) Es gibt eine große Anzahl an exogenen Substanzen, die zu Dopingzwecken missbraucht werden können. Dazu zählen legale Pharmazeutika und illegale chemische Substanzen. (13) Sie enthalten das Testosterongerüst, sind aber durch chemische Modifikationen verändert. Zu den beliebtesten anabolen Substanzen, die geringe androgene Nebenwirkungen aufweisen, gehören z.B. Danazol und Stanozolol. (8)

Designersteroid sind AAS, die hergestellt werden, um Dopingtests zu umgehen. (15) Ein Beispiel ist Epi-testosteron propionat, welches von einem pharmazeutischen Unternehmen für ein, von der deutschen Regierung ausgehendes, Dopingprogramm hergestellt wurde. Epi-testosteron selbst besitzt keine biologische Aktivität. Wird es allerdings gemeinsam mit Testosteron verabreicht, kann ein Dopingtest, der auf dem Testosteron-Epi-testosteron-Verhältnis basiert, zugunsten der Athletinnen/Athleten manipuliert werden. (16)

BALCO (Bay Area Laboratory Co-operative), ein kalifornisches Unternehmen, bekam in der Vergangenheit, aufgrund des Vertriebs von Präparaten mit den Namen „The Cream“ und „The Clear“, mediales Interesse. „The Cream“ ist ein Präparat zur transdermalen Anwendung. Es enthält Testosteron und sein Isomer Epi-testosteron (Abbildung 3). „The Clear“ wird sublingual appliziert. (15) Sein Wirkstoff, Tetrahydrogestrinon (THG), wurde aus den Resten einer Spritze identifiziert. Es ist weder ein zugelassenes, noch ein vom

Markt genommenes Arzneimittel. Genauso wenig wird es in der Veterinärmedizin verwendet. Es wurde einzig und allein zu Dopingzwecken entwickelt. Die ähnlichen Strukturen von THG und den beiden anabolen Steroiden Gestrinon und Trenbolon sind in Abbildung 4 dargestellt. (17) Die Synthese von THG erfolgt durch die katalytische Hydrierung der Ethinylgruppe von Gestrinon. Es ist ein hochpotentes Androgen. Die Substanz kann mittels LC-MS/MS nachgewiesen werden. (15)

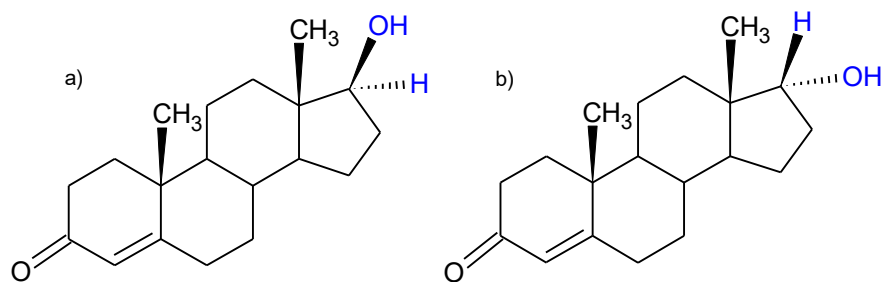


Abbildung 3 Wirkstoffe von „The Cream“ a) Testosteron, b) Epitestosteron

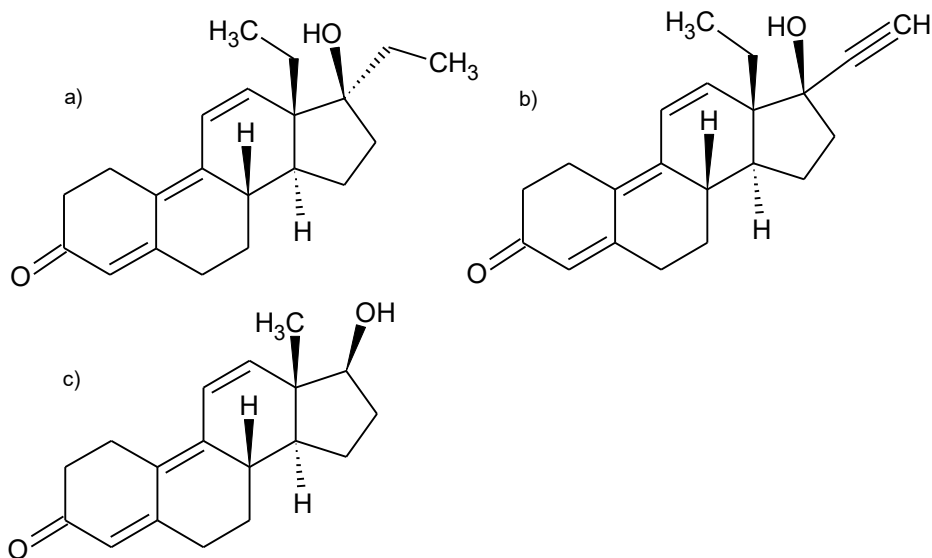


Abbildung 4 Exogene Steroide: a) Tetrahydrogestrinon – Wirkstoff von „The Clear“ und die strukturell ähnlichen Steroide b) Gestrinon und c) Trenbolon

6.1.4 Chemische Modifikationen von Testosteron

Androgene zählen zu den Steroidhormonen. Sie besitzen ein polyzyklisches Grundgerüst, welches aus vier Ringen zu 5 bzw. 6 Kohlenstoffatomen besteht (Abbildung 5). (10)

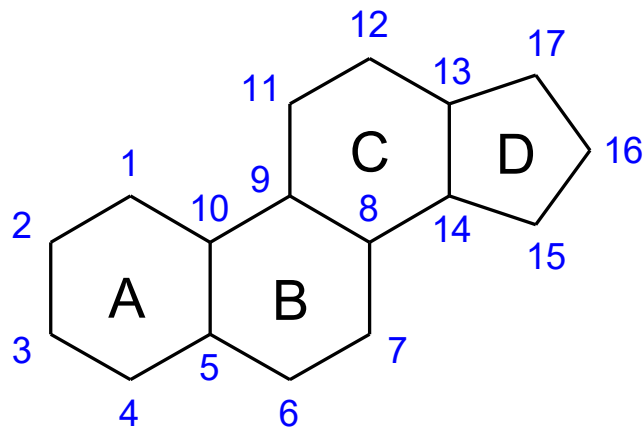


Abbildung 5 Grundgerüst von Steroidhormonen

Damit Androgene an ihren Rezeptor binden können, benötigen sie eine Hydroxylgruppe am C17-Atom, eine Δ^4 -3-Ketogruppe in Ring A und eine sterische Grundstruktur. Die Entwicklung von neuen Präparaten hatte verschiedene Ziele, wie die Dissoziation von androgener und anaboler Wirkung, eine gute orale Bioverfügbarkeit, Vermeidung der Aromatisierung, geringe Nebenwirkungen und mangelnde Nachweismöglichkeiten bei Dopingkontrollen. (1) Es gibt mehrere Ansätze, die anabolen Effekte zu maximieren und die androgenen Effekte zu minimieren. (15) Allerdings ist es noch nicht gelungen, ein reines Anabolikum ohne androgene Nebenwirkungen zu entwickeln. (1) Abbildung 6 zeigt chemische Modifikationen von Testosteron, durch die man bestimmte Eigenschaften fördern oder minimieren kann. Normalerweise wird oral appliziertes Testosteron sofort durch den First-Pass-Effekt in der Leber metabolisiert. Das kann verhindert werden, indem das 17α -Wasserstoffatom durch eine Methyl- oder Ethylgruppe ersetzt wird. Dadurch ist es aufgrund sterischer Hinderung nicht möglich, dass die 17β -Hydroxygruppe oxidiert wird. Eine andere Möglichkeit wäre, eine Methylgruppe an C1 anzuhängen. (15) Die gleiche Veränderung beim Estradiol ermöglicht die orale Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva. (1) Bei parenteraler Anwendung muss die 17β -Hydroxygruppe in einen Ester umgewandelt sein, um einer zu schnellen Absorption aus dem Gewebe ins Blut entgegenzusteuern. Im Blut wird die Substanz dann sehr rasch durch Esterasen hydrolysiert und somit aktiviert. Die Absorptionsgeschwindigkeit hängt von der Moleküllänge des Esters ab. (15) Die estrogenen, durch Aromatisierung entstehenden Nebenwirkungen, können durch Entfernung der C19-Methylgruppe, Einführung einer Doppelbindung zwischen C1 und C2 oder Methylierung von C2 reduziert werden. (18)

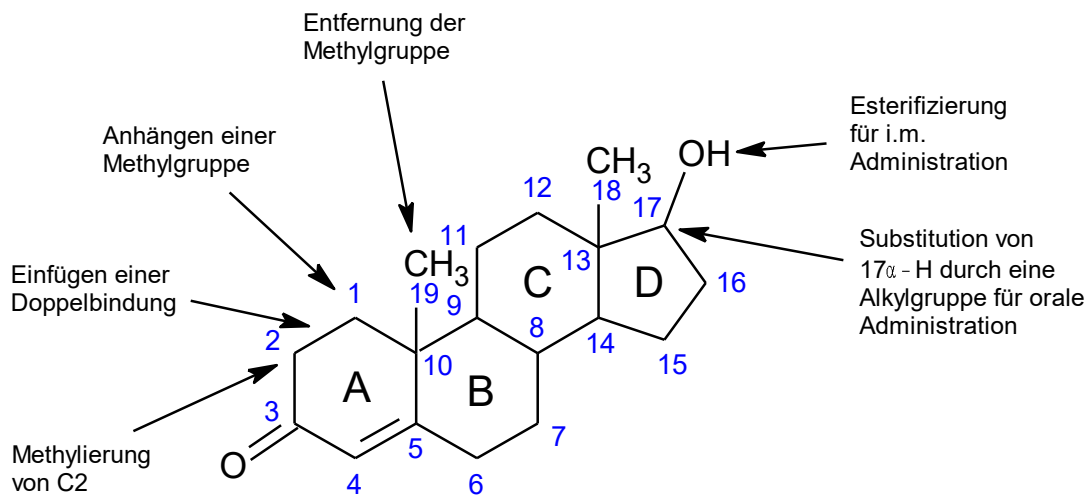


Abbildung 6 Chemische Modifikationen von Testosteron (nach (15))

6.1.5 Andere anabole Substanzen

In der Verbotsliste der WADA werden noch weitere Substanzen genannt, die nicht der Gruppe der AAS angehören, aber dennoch anabole Eigenschaften besitzen. Dazu gehören Selektive Androgen-Rezeptor Modulatoren, Clenbuterol (siehe Kapitel 6.3.1), Zeranol, Tibolon und Zilpaterol. (9)

6.1.5.1 Selektive Androgen-Rezeptor Modulatoren

SARMs sind Liganden des Androgen-Rezeptors (AR). (19) Sie besitzen, wie auch die AAS, anabole Eigenschaften und stimulieren den AR in bestimmten Geweben, wie Muskeln und Knochen. In anderen Geweben, wie z.B. Haut und Prostata, hemmen sie den AR und haben dadurch weniger androgene Nebenwirkungen als AAS. (20) Dies ist auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass sie kein Substrat für die 5α -Reduktase sind, welche für die Konversion von Testosteron in das weit aktivere Dihydrotestosteron verantwortlich ist. Außerdem können sie nicht durch das Enzym Aromatase in Estradiol umgewandelt werden. (19) SARMs werden in steroidal und nicht-steroidal unterteilt. (18) Die derzeitigen nicht-steroidalen sind Analoga von Arylpropionamid, bicyklischem Hydantoin, Chinolin und Tetrahydrochinolin. (15) Sie befinden sich derzeit noch in der Entwicklung. Für das Aryl-propionamid-Analogon Ostarin wurde bereits eine klinische Studie der Phase III durchgeführt. Eine weitere Substanz (Andarin) befand sich in einer klinischen Studie der Phase I. Sie musste aber wegen unerwünschten Nebenwirkungen abgebrochen werden. Aufgrund der bewiesenen anabolen Eigenschaften gibt es dennoch ein

Missbrauchspotenzial und deshalb wurden SARMs bereits 2008 von der WADA verboten. Die ersten positiven Dopingkontrollen gab es in den Jahren 2010 und 2011. (20)

In der Medizin haben solche Substanzen ein großes therapeutisches Potenzial. Sie könnten für die Prophylaxe oder Therapie von vielen Erkrankungen, wie z.B. Muskelschwund oder Osteoporose bei Androgenmangel, benigne Prostatahyperplasie oder auch zur hormonellen Kontrazeption beim Mann eingesetzt werden. (21)

6.1.5.2 Tibolon, Zeranol und Zilpaterol

Tibolon ist ein STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator). In der Medizin wird es zur Therapie von Estrogenmangelsymptomen verwendet. Es ist ein 19-Nortestosteronderivat und seine Metaboliten sind für estrogene (3α -Hydroxy-Tibolon), gestagene (3β -Hydroxy-Tibolon) und androgene ($\Delta 4$ -Isomer) Wirkungen verantwortlich. (14)

Zeranol ist ein Mykotoxin aus Maisschimmel. In den USA ist es als Anabolikum in der Tierhaltung zugelassen. (1) Es wird zu α - und β -Zearalenol und α - und β -Zearalanol metabolisiert und wirkt als Agonist am Estrogen-Rezeptor. In-vitro-Studien zeigen eine karzinogene Wirkung (Brustdrüse). (22)

Zilpaterol ist ein β -Agonist. Es ist in den USA für die Rinderzucht zugelassen. Es soll das Muskelwachstum fördern und den Fettanteil reduzieren. (23)

6.1.6 Nachweis

Der Nachweis von AAS stellt eine Herausforderung dar, weil nicht zugelassene Substanzen, neue Designerdrogen und vermehrt endogene Steroide verwendet werden. Außerdem sinkt die Konzentration der in den Proben nachgewiesenen Stoffe immer weiter ab, was vermutlich auf Mikrodosierungen oder eine rechtzeitige Beendigung der Einnahme vor erwarteten Dopingkontrollen zurückzuführen ist. (20)

Die Einnahme von Anabolika kann direkt oder indirekt nachgewiesen werden. Bei der direkten Methode werden die Urin- oder Blutproben zuerst mittels Gaschromatografie

getrennt und gereinigt und dann mittels Massenspektrometrie auf bestimmte Substanzen analysiert. Bei der indirekten Methode wird ein sogenanntes Steroidprofil bestimmt. Dabei werden die endogenen Androgene und ihre Metaboliten gemessen. Wird also mit endogenen AAS gedopt, ändert sich das Mengenverhältnis dieser natürlichen Androgene, welches normalerweise bei gesunden Männern und Frauen relativ gleich bleibt. (1) Die am besten erforschte Testmethode ist das Verhältnis von Testosteron- zu Epitestosteronkonzentration im Urin. (20) Der Grenzwert wurde im Jahr 2004 von 6 auf 4 herabgesetzt. (13) Mittels IRMS kann man körpereigene und synthetische endogene Steroide differenzieren. Bei dieser Technik wird das Verhältnis zwischen den stabilen Kohlenstoffisotopen ^{13}C und ^{12}C gemessen. (20)

Neben dem vorsätzlichen Missbrauch von leistungssteigernden Substanzen muss auch die Möglichkeit von unbeabsichtigtem Doping in Betracht gezogen werden. Nahrungsergänzungsmittel können mit AAS verunreinigt sein. Darum sollten Athletinnen/Athleten Produkte, die mit einer extremen Steigerung von Muskelwachstum, Muskelkraft und Fettverlust beworben werden, meiden. Ein weiterer Grund für positive Dopinganalyseergebnisse kann der Konsum von verunreinigtem Fleisch sein. In manchen Ländern wird z.B. Clenbuterol noch missbräuchlich als wachstumsförderndes Mittel in der Tiermast angewendet. Das Risiko ist insbesondere in China und Mexiko sehr hoch. (20)

6.2 Peptidhormone, Wachstumsfaktoren, verwandte Substanzen und Mimetika

6.2.1 Erythropoietin

Erythropoietin ist ein die Erythropoese stimulierendes Glykoproteinhoromon, welches aus 165 Aminosäuren besteht. Der Kohlenhydratanteil beträgt 40 %. Es wird zum größten Teil in den kortikalen peritubulären Fibroblasten der Niere und zu einem kleineren Teil in der Leber gebildet. Unter normoxischen Sauerstoffbedingungen ist die Konzentration von Epo im Blut relativ konstant. Bei Hypoxie wird durch verschiedene Mechanismen die Synthese von Epo stimuliert. In den bekanntesten Mechanismus ist der Transkriptionsfaktor Hypoxie-induzierter Faktor 1 (HIF-1) involviert. Ist die Sauerstoffmenge im Blut niedrig, wird dieser Faktor nicht hydroxyliert und kann nicht abgebaut werden. Er wandert in den Zellkern, bindet an regulierende Sequenzen des Epo-Gens und sorgt damit für die Aktivierung der Transkription. Ein weiterer Mechanismus, der die Epo-Produktion

stimuliert, ist der Kinase-C-Pathway. Er wird durch die Akkumulation von Adenosin, welches unter hypoxischen Bedingungen durch Dephosphorylierung von ATP, ADP und AMP entsteht, aktiviert. (1,24-27)

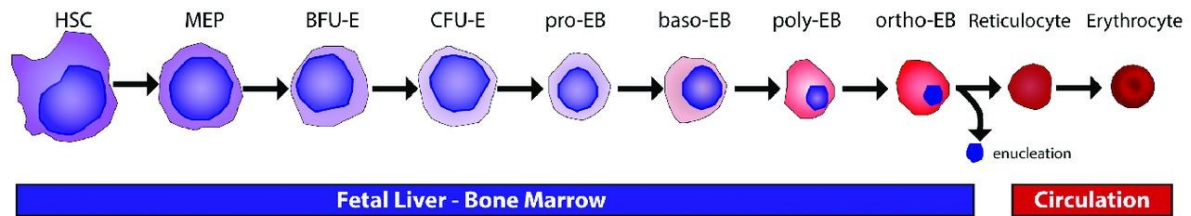


Abbildung 7 Entwicklungsstufen der Erythropoese von der hämatopoietischen Stammzelle (HSC) bis zum reifen Erythrozyten: MEP: megakaryocyte-erythroid progenitor, BFU-E: burst forming unit erythroid, CFU-E: colony forming unit erythroid, EB: erythroblast, baso: basophilic, poly: polychromatic, ortho: orthochromatic (28)

Epo gelangt über den Blutkreislauf ins Knochenmark, wo es für die Erythropoese benötigt wird. Erythrozyten werden aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen gebildet (Abbildung 7). Aus den Stammzellen gehen die Progenitorzellen hervor, welche dann über mehrere Entwicklungsstufen (BFU-E, CFU-E, Proerythroblast, basophiler Erythroblast, polychromatischer Erythroblast und orthochromatischer Erythroblast) zu kernlosen Reticulozyten differenzieren und anschließend zu Erythrozyten reifen. Die Differenzierung ist durch eine Zunahme des Hämoglobins, Abnahme des Ribosomengehalts, Verkleinerung der Zelle und Kondensierung des Zellkerns gekennzeichnet. Der Hauptangriffsort von Epo sind die CFU-Es. Durch Bindung des Hormons an seinen Rezeptor kommt es über eine intrazelluläre Signaltransduktion zur Proliferation der Zelle. (24,25,29)

6.2.2 Rekombinante Erythropoietinformen

Das Erythropoietin-Gen wurde 1985 das erste Mal geklont und drei Jahre später wurde rekombinantes Epo als Therapeutikum zugelassen. (30) Die Isoform **Epoetin alfa** wird in CHO-Zellen synthetisiert. (31) Es besitzt eine Plasmahalbwertszeit von 4-12 Stunden. (14) **Epoetin beta** hat dieselbe Plasmahalbwertszeit (14) und wird ebenfalls in CHO-Zellen synthetisiert. Es unterscheidet sich von Epoetin alfa durch einen größeren Anteil an basischen Isoformen und einer höheren Bioaktivität. (31) **Darbepoetin alfa** hat, im Gegensatz zum rhEpo, fünf statt vier Zuckerseitenketten und daher einen höheren

Kohlenhydratanteil (51 %) und ein höheres Molekulargewicht (37 kDa). Diese Unterschiede führen zu einer längeren Halbwertszeit von ca. 32 Stunden, einer vermehrten biologischen Aktivität und einer verminderten Rezeptoraffinität. Daher muss es seltener als die alfa- und beta-Isoform verabreicht werden. (32) **Methoxy-Polyethylenglykol-Epoetin beta** ist ein CERA und gehört der 3. Generation der Erythropoese-stimulierenden Substanzen an. Es wird durch eine chemische Modifikation (Integration von Polyethylenglykol) von Epoetin hergestellt. Es hat eine Molekularmasse von 60 kDa und eine sehr lange Halbwertszeit von ca. 130 Stunden. Diese Tatsache, sowie die niedrige Affinität zum Erythropoietin-Rezeptor und die niedrige systemische Clearance-Rate tragen zu sehr langen Dosierungsintervallen bei. (33) Diese liegen zwischen zwei Wochen und einem Monat. (30)

6.2.2.1 Verwendung in der Medizin

Bei Patientinnen/Patienten mit chronischem Nierenversagen ist die körpereigene Produktion von Erythropoietin vermindert. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur renalen Anämie. Wird dieser Zustand mit rhEpo behandelt, führt dies zu einer Verbesserung der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit, sowie zu einer besseren Lebensqualität. (30) Eine Anämie ist auch häufig bei HIV-infizierten Menschen anzutreffen, insbesondere dann, wenn sie mit dem Virostatikum Zidovudin behandelt werden. Liegt die Epo-Konzentration im Blut unter 500 mU/ml, kann die Anämie durch die Verabreichung von rhEpo korrigiert werden. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist bei der Therapie von Hepatitis C mit Ribavirin und Interferon, welche zu einer Hämolyse und Blutarmut führen kann. Frühgeborene haben eine niedrige Epo-Konzentration im Serum. Die Verwendung von rhEpo kann dazu beitragen, dass seltener Blut transfundiert werden muss. Bei Patientinnen/Patienten mit myelodysplastischem Syndrom kann ebenfalls die Symptomatik verbessert und die Transfusionshäufigkeit reduziert werden. (30)

Wenn eine Person aus bestimmten Gründen nicht mit einer Bluttransfusion einverstanden ist, kann rhEpo, in nicht akuten oder geplanten Situationen, als Ersatz dienen. Zu diesen Gründen zählen zum Beispiel persönliche Einstellung, religiöse Hintergründe, seltene Blutgruppen oder eine vorausgegangene Sensibilisierung. (34) Zusätzlich zu den bereits

genannten Indikationen wird Epoetin bei Anämien infolge einer Chemotherapie oder Tumorerkrankungen, sowie zur Vorbereitung einer Eigenblutspende eingesetzt. (14)

6.2.2.2 Nebenwirkungen

Die Gefahren, die sich aus dem Missbrauch von rhEpo ergeben, sind hauptsächlich auf die Erhöhung des Hämatokrits zurückzuführen. Die gesteigerte Anzahl der roten Blutkörperchen verursacht einen Anstieg der Blutviskosität. Das wird zusätzlich durch den Flüssigkeitsverlust bei langdauernder körperlicher Belastung (z.B. im Radsport und Langstreckenlauf), vor allem bei großer Hitze, verstärkt. Es ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzversagen, Thrombosen, Lungenembolie und Insult. Sportlerinnen/Sportler versuchen dem, durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure und reichlich Flüssigkeit, entgegenzuwirken. Eine seltene Nebenwirkung ist die erworbene isolierte aplastische Anämie. Hierbei kommt es zu einer Antikörperbildung gegen das verabreichte rhEpo und zu einer Kreuzreaktion mit endogenem Epo. Ebenso wird diskutiert, dass durch die Verabreichung des Hormons das Wachstum und die Angiogenese von Tumoren gefördert werden könnten. (1,8,25)

6.2.2.3 Nachweis

Bis zum Jahr 2000 war es nicht möglich den Missbrauch von rhEpo nachzuweisen. Das Problem bestand darin, dass die rekombinante Form vom endogenen Erythropoietin nicht zu unterscheiden war. (35) Beide haben dieselbe Sequenz von 165 Aminosäuren. Allerdings gleichen sie sich nicht vollständig in ihrem Glykosylierungsmuster. (36) Dies ist die Folge von unterschiedlichen Synthesorten. Endogenes Epo wird in peritubulären Fibroblasten der Niere und rhEpo in Zellkulturen von CHO-Zellen synthetisiert. (24) Dadurch ergeben sich Unterschiede in den Zellorganellen und den posttranslationalen Modifikationen (z.B. Glykosylierung), was dazu führt, dass rhEpo schwächer negativ geladen ist als sein physiologisches Analogon. Aufgrund dieser Tatsache können die beiden Substanzen mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF) elektrophoretisch aufgetrennt werden. Dieses Verfahren kann durch die Kombination mit zweifachem Immunoblot noch verbessert werden. Eine weitere Methode ist SDS/SAR-PAGE (Natriumdodecylsulfat/Sarkosyl Polyacrylamidgelelektrophorese). Sie basiert auf der Auftrennung der Substanzen nach ihrem molekularen Gewicht. Es können auch

Nachfolgepräparate von rhEpo (z.B. Epoetin alfa) nachgewiesen werden. (35) Ein anderer vielversprechender Ansatz ist der Nachweis mittels MAIA (membrane assisted isoform immunoassay). Dieser Test ist schneller und auch günstiger. (37) Es ist eine Kombination aus Chromatografie und Immuntest. (35)

Athletinnen/Athleten oder auch Personen aus ihrem Umfeld finden immer wieder Methoden, um einem Dopingnachweis zu entkommen. Es ist z.B. nicht erlaubt, in der Nacht zwischen 23:00 und 06:00 Uhr eine Dopingkontrolle durchzuführen. Es wird angenommen, dass während einer Wettkampfzeit Injektionen in Mikrodosierungen kurz nach 23:00 Uhr verabreicht werden, damit sie dann in der Früh nach 06:00 Uhr nicht mehr nachweisbar sind. Solch geringe Mengen reichen bereits aus, um einen hohen Hb-Wert aufrechtzuerhalten. Die Halbwertszeit ist abhängig von der Applikationsart und der Substanz selbst. Sie beträgt für Epoetin alfa und beta 24 bzw. 19 Stunden bei subkutaner und 9 bzw. 7 Stunden bei intravenöser Verabreichung. Wird zusätzlich nach der Injektion noch eine große Menge an Flüssigkeit aufgenommen, ist der Nachweis in der Früh nahezu unmöglich. (38)

6.2.3 HIF-Stabilisatoren und -Aktivatoren

Zu den HIF-Stabilisatoren gehören zum Beispiel Cobalt (siehe Kapitel 6.10.3) und Roxadustat, auch bekannt unter FG 4592. Argon und Xenon werden zu den HIF-Aktivatoren gezählt. (9)

Hypoxie-induzierte Faktoren (HIF) sind O₂-sensitive Transkriptionsfaktoren, welche aus einer α - und β -Untereinheit bestehen. Unter normoxischen Bedingungen wird die α -Untereinheit durch Prolyl-Hydroxylasen (PHs) hydroxyliert. Das ermöglicht die Bindung des Tumorsuppressorproteins von-Hippel-Lindau und die Ubiquitinierung, wodurch HIF für die Degradierung durch Proteasome markiert wird. Bei Hypoxie wird die Untereinheit nicht abgebaut und wandert aus dem Zytosol in den Zellkern, wo sie mit der β -Untereinheit einen Komplex bildet, um dann an Hypoxie-sensitive Elemente der DNA binden zu können. Dadurch wird die Expression bestimmter Gene induziert und es kommt zur Produktion von Proteinen, wie Erythropoietin, Erythropoietin-Rezeptor, glykolytische Enzyme und VEGF (Abbildung 8). (39,40)

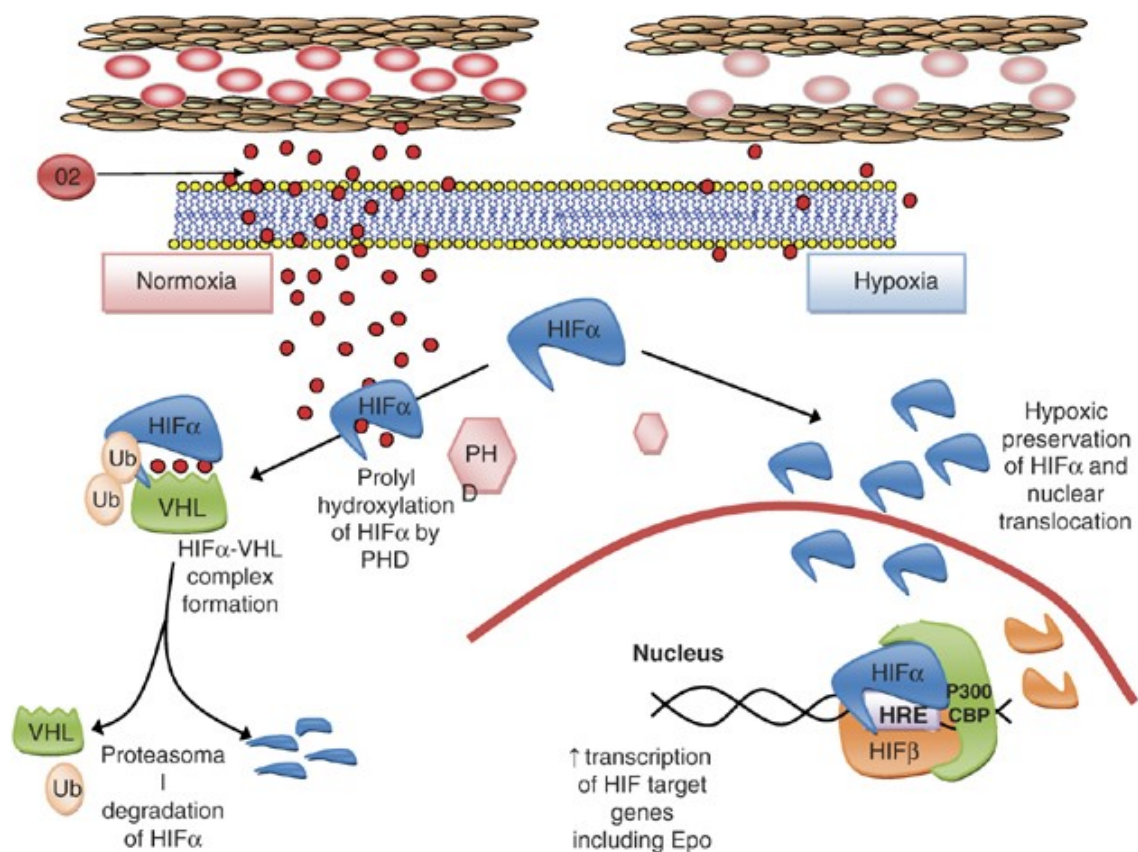


Abbildung 8 Hypoxie-induzierter Faktor (HIF) bei Norm- und Hypoxie: HRE: Hypoxie-responsive Elemente, PH: Prolyl-Hydroxylase, Ub: Ubiquitin, VHL: von-Hippel-Lindau (Tumorsuppressor) (41)

Die Aktivität der PHs ist nicht nur vom Sauerstoffpartialdruck abhängig, sondern auch von Eisen und 2-Oxoglutarat. **Roxadustat** ist ein 2- Oxoglutarat-Analogon und kann das Enzym HIF-PH unter normalen Sauerstoffbedingungen stabilisieren und damit vor seiner Degradierung bewahren. Es wird zurzeit in einer klinischen Studie der Phase III für die Behandlung einer Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz getestet. Aufgrund der Eigenschaft, die Erythropoese zu stimulieren, ist es eine potenzielle Dopingsubstanz. Obwohl FG 4592 noch lange nicht zugelassen ist, wurde es bereits im April 2015 das erste Mal in einer Urinprobe nachgewiesen. Die Detektion erfolgt mittels Flüssigchromatografie und Tandem-Massenspektrometrie. (39)

Xenon ist ein Edelgas und besitzt anästhetische, neuro-, kardio- und renoprotektive Wirkungen. Neben diesen Eigenschaften ist es außerdem ein Aktivator des Transkriptionsfaktors HIF-1 α . (42) Eine erythropoetische Wirkung ist noch nicht belegt. Es gibt aber Berichte über die missbräuchliche Anwendung dieses Edelgases im Sport und

wurde daher der Verbotsliste der WADA hinzugefügt. Es kann mittels Gaschromatografie gekoppelt mit Massenspektrometrie nachgewiesen werden. (43)

6.2.4 Choriongonadotropin

6.2.4.1 Physiologie und Pharmakologie

Das humane Choriongonadotropin (hCG) ist ein Glykoprotein-hormon und gehört, neben FSH und LH, der Gruppe der auf die Keimdrüsen wirkenden Gonadotropine an. Es wird während der Schwangerschaft von den Trophoblasten der Plazenta produziert. Die Gonadotropine sind sich strukturell sehr ähnlich. Sie bestehen aus einer identischen α -Untereinheit und einer die Wirkung bestimmenden β -Untereinheit. hCG und LH wirken beide über den LH-Rezeptor. hCG hat aufgrund seines Glykosylierungsmusters der β -Untereinheit eine längere Halbwertszeit als LH. hCG wird in intakter Form und in diversen degradierten Formen über die Nieren ausgeschieden. (14,44,45)

6.2.4.2 Wirkungen und Nebenwirkungen

Bei der Frau werden die Estradiol- und Progesteronsynthese im Ovar, sowie die Produktion von Androgenen in den Thekazellen angeregt. Das Hormon ist außerdem verantwortlich für die Auslösung des Eisprungs und die Umwandlung des Follikelrests in den Gelbkörper. Beim Mann wirkt hCG auf die Leydig-Zwischenzellen der Testikel und stimuliert dort die Bildung von Testosteron. (1,14,44)

Es kann zu Nebenwirkungen, wie Reizbarkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unruhe und depressiver Verstimmung kommen. Bei Frauen besteht die Gefahr einer ovariellen und bei Männern einer androgenen Hyperstimulation. Weiters können Fertilitätsstörungen auftreten und es besteht die Möglichkeit einer hCG-Autoimmunisierung. Die Bildung von Autoantikörpern gegen hCG führt unter Umständen zu wiederholten Aborten. (1,45)

6.2.4.3 Verwendung im Sport

Nach langdauernder und hochdosierter Einnahme von Anabolika kommt es zur Suppression der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse und somit zu einem niedrigen endogenen Testosteronspiegel. Die Folgen sind Hodenatrophie und Ausbleiben der Spermio-genese. Männliche Sportler versuchen diese Nebenwirkungen durch die

stimulierenden Effekte von hCG auf die Leydig-Zwischenzellen auszugleichen. Zusätzlich erhofft man sich, durch die künstlich herbeigeführte Erhöhung der Testosteronproduktion, eine Zunahme von Muskelwachstum und -kraft. Bei Frauen ist es sehr unwahrscheinlich, dass es durch die Applikation von hCG zu einem so starken Anstieg des männlichen Sexualhormons kommt, um die oben genannten Effekte zur Folge zu haben. (44-46)

6.2.4.4 Nachweis

Zur Detektion von hCG im Urin werden zurzeit Immunassays angewandt. Laut den Vorgaben der WADA sollen für den ersten Test und den Bestätigungstest zwei verschiedene Immunassays zur Bestimmung von α/β -Heterodimeren von hCG zum Einsatz kommen. (47) Diese basieren auf dem Sandwich-Prinzip. Das heißt, es werden zwei Antikörper verwendet. Der erste bindet das in der Probe vorkommende hCG und der zweite macht gebundenes hCG sichtbar. Er ist mit einem Enzym oder Fluoreszenz-Farbstoff markiert, was die quantitative Bestimmung möglich macht. (44) Ab einer Konzentration von 5 IU/L ist das Ergebnis positiv. (48) Allerdings können hCG-sezernierende Keimzelltumore ein falsch positives Resultat ergeben. (45) Daher wird zuerst eine klinische Untersuchung empfohlen, bevor Sanktionen gesetzt werden. (47)

6.2.5 Corticotropine

Corticotropin oder auch Adrenocortikotropes Hormon wird in der Adenohypophyse synthetisiert. Die Freisetzung des Hormons wird durch im Hypothalamus gebildetes Corticoliberin induziert. Corticotropin gelangt über die Blutbahn zu den Nebennierenrinden, wo es die Biosynthese und Ausschüttung von Glucocorticoiden (siehe Kapitel 6.9) stimuliert. (11)

6.2.6 Somatotropin (Wachstumshormon, Growth Hormone)

6.2.6.1 Physiologie

Das Wachstumshormon bzw. Somatotropin ist ein aus 191 Aminosäuren bestehendes Polypeptid und wird in der Adenohypophyse gebildet. (11,49) Die Sekretion wird durch die hypothalamischen Hormone Somatostatin, GHRH (growth hormone releasing hormone) und Ghrelin reguliert. (49)

GHRH wirkt über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren an den somatotropen Zellen der Adenohypophyse. Es stimuliert die Transkription und Sekretion von GH. Ebenso hat Ghrelin eine stimulierende Wirkung. Es wirkt direkt an den somatotropen Zellen der Hypophyse, als auch indirekt über den Hypothalamus. Die Hauptsekretionsquelle von Ghrelin ist der Magen, welcher das Hormon im Hungerzustand vermehrt sezerniert. Weitere synthese- und sekretionsfördernde Faktoren sind Schilddrüsenhormone, Estrogene, Testosteron, bestimmte Aminosäuren, wie Arginin, Methionin, Phenylalanin und Lysin, eine Abnahme des Blutzuckerspiegels auf unter 60 mg/dl, körperliche Aktivität und Tiefschlaf. Synthese- und sekretionshemmende Faktoren sind das vom Hypothalamus und den δ -Zellen des Pankreas gebildete Somatostatin, Somatotropin selbst, sowie insulinähnliche Wachstumsfaktoren. Längerfristig erhöhte Cortisolspiegel und freie Fettsäuren im Blut haben ebenfalls einen hemmenden Effekt. (11)

6.2.6.2 Wirkungen und Nebenwirkungen

Somatotropin bindet an spezifische GH-Rezeptoren, welche auf allen Zellen im Körper vorhanden sind. Die metabolischen und anabolischen Wirkungen werden größtenteils über die Bildung von Wachstumsfaktoren (= insuline-like growth factors, Somatomedine) ausgelöst. Der bedeutsamste Wachstumsfaktor ist IGF-1 (Somatomedin C). GH besitzt eine Vielzahl an Wirkungen. Es beeinflusst den Protein-, Fett-, Kohlenhydrat- und Knochenstoffwechsel. Es wird weniger Stickstoff über die Nieren ausgeschieden und die Muskel- und Proteinsynthese stimuliert. Die Lipolyse wird angeregt und die Konzentration von freien Fettsäuren im Blut steigt an. Der Blutzuckerspiegel wird durch Stimulierung der Gluconeogenese in der Leber und Reduktion der Glucoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe erhöht. GH moduliert die intestinale Absorption von Calcium. Ein Wachstumshormonmangel ist mit einer Osteopenie assoziiert. (1,14,49,50)

Ein chronischer hGH-Missbrauch führt zu etlichen Nebenwirkungen, die genauso bei der Akromegalie (Überproduktion von GH durch die Adenohypophyse) auftreten. Aufgrund der verstärkten Natrium-Reabsorption in den Nieren kommt es zur Flüssigkeitsretention. Das bewirkt ein Anschwellen der Hände und Füße, Bluthochdruck und Kopfschmerzen. Ein erhöhter Somatotropin-Spiegel führt zu Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus. Es kommt zu Veränderungen der Herzmuskelstruktur und -funktion, wodurch eine Kardiomyopathie entstehen kann. Es

wurden Herzrhythmusstörungen und Auffälligkeiten der Herzklappen beschrieben. Es wird vermutet, dass die Bildung von Tumoren der Schilddrüse, Brust, Prostata und des Kolons gefördert wird. Wenn aus menschlichen (Leichen-)Hypophysen gewonnenes Somatotropin, welches vermutlich noch auf dem Schwarzmarkt erhältlich ist, zu Dopingzwecken verwendet wird, besteht die Gefahr der Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. (14,49-51)

6.2.6.3 Nachweis

Die Entwicklung von Nachweismethoden für hGH gestaltete sich sehr schwierig. Das Wachstumshormon hat eine nur sehr kurze Halbwertszeit im Blut und die ausgeschiedene Konzentration im Urin ist sehr niedrig. rhGH und die am häufigsten vorkommende 22 kDa-Isoform des endogenen GHs besitzen dieselbe Aminosäuresequenz. Die Tatsache, dass die hGH-Sekretion fluktuiert und pulsatil erfolgt, als auch, dass sie von externen Faktoren (z.B. Stress, Schlaf, körperliche Belastung) abhängig ist, stellt ein weiteres Problem dar. (51) Ungeachtet dessen, gibt es heute mehrere Ansätze, um den Missbrauch von rhGH nachzuweisen.

Die erste Methode basiert auf dem direkten Nachweis von GH-Isoformen. Das Detektionszeitfenster beträgt allerdings nur 12-24 Stunden. Daher ist dieser Test besser für unangekündigte Dopingkontrollen außerhalb von Wettkämpfen geeignet. (50) Endogenes hGH kommt in verschiedenen Isoformen vor, welche durch alternatives Splicen und posttranslationale Modifikationen entstehen. (52) rhGH besteht nur aus der 22 kDa-Isoform. Wird nun rhGH verabreicht, kommt es aufgrund einer negativen Rückkopplung zur Unterdrückung der endogenen GH-Sekretion durch die Hypophyse. Als Folge kommt es zu einem anderen Verhältnis von 22 kDa-GH zu gesamtem GH. Liegt dieser Wert über 1, wird davon ausgegangen, dass sich die Person rhGH verabreicht hat. Aus menschlichen (Leichen-)Hypophysen gewonnenes GH, IGF-1 und GH-Sekretagoga können mit dieser Technik nicht nachgewiesen werden. (49)

Die zweite Methode beruht auf der Bestimmung von Wachstumshormon-abhängigen Biomarkern. (50) Die Verabreichung von GH führt zu einer Veränderung dieser Marker. (49) Dieses indirekte Verfahren hat ein Detektionszeitfenster von bis zu zwei Wochen und ist daher sowohl für Kontrollen außerhalb als auch innerhalb von

Wettkämpfen geeignet. (50) Es wurden zwei Studien durchgeführt („The GH-2000 Project“ und „The GH-2004 Project“), welche zu dem Ergebnis kamen, dass IGF-1 und Prokollagen Typ 3 (P-III-P) die am besten geeigneten Biomarker sind. (53)

6.3 Beta-2-Agonisten

β_2 -Mimetika werden zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen und von allergischem oder Anstrengungsasthma verwendet. Allerdings sind sie auf der Verbotsliste der WADA zu finden und unterliegen somit grundsätzlich dem Dopingverbot. Um Sportlerinnen/Sportlern, die von oben genannten Krankheiten betroffen sind, zu helfen, wurden Salbutamol, Salmeterol und Formoterol zur Inhalation ausgenommen. (1,9)

Die körpereigenen Agonisten der β -Rezeptoren sind Adrenalin und Noradrenalin. (8) β_2 -Sympathomimetika führen durch Bindung an G-Protein-gekoppelte β_2 -Rezeptoren zur Stimulation der Adenylylcyclase. Dies führt zu einer vermehrten Bildung von cAMP, welches die Proteinkinase A aktiviert. Über verschiedene Mechanismen kommt es in weiterer Folge zur Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und Bronchospasmen werden aufgehoben. Zusätzlich wird die mukoziliäre Clearance durch eine Anregung der Flimmerbewegungen der Zilien gesteigert. (14)

Es gibt kurz- und langwirksame β_2 -Sympathomimetika. Zu den kurzwirksamen zählen Fenoterol, Reproterol, Salbutamol, Terbutalin und Tulobuterol. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein und hält ca. 3-6 Stunden an. Zu den langwirksamen gehören Clenbuterol, Formoterol und Salmeterol. Der Wirkungseintritt ist verzögert und die Wirkungsdauer beträgt ca. 12-24 Stunden. (14)

Die β_2 -Selektivität der β_2 -Sympathomimetika ist nur relativ und nicht absolut. Das heißt, dass, vor allem bei höherer Dosierung, auch die β_1 -Rezeptoren stimuliert werden und daher mit kardialen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Dazu zählen Herzrhythmusstörungen, Angina-Pectoris-Anfälle, Übelkeit, Schwächegefühl und übermäßige Schweißproduktion. (14) Zu den weiteren unerwünschten Wirkungen zählen Hypokaliämie, Abnahme der Nierenleistung, Blutdrucksteigerung, Muskelzittern und Krämpfe. (8) Bei systemischer Gabe von β_2 -Agonisten wie Clenbuterol oder Salbutamol

kann es zu anabolen Effekten kommen. Die Einnahme von Clenbuterol kann zu Zittern, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Nervosität und Temperaturerhöhung führen. (1)

6.3.1 Clenbuterol

Clenbuterol gehört zu den β_2 -Sympathomimetika. Es hat eine lange Halbwertszeit von 25-40 Stunden und eine hohe Bioverfügbarkeit. In der Medizin wird es als Bronchodilatator verwendet. (54) Es besitzt allerdings auch anabole und lipolytische Eigenschaften und ist daher in Bodybuilderkreisen weit verbreitet. (55) Aus demselben Grund wurde es auch in der Tiermast verwendet, 1991 aber in den Vereinigten Staaten und 1996 in der Europäischen Union wegen seiner toxischen Wirkungen verboten. Zu diesen Wirkungen gehören sympathomimetische Effekte, wie Ruhelosigkeit, Tachykardie, Tachyarrhythmie oder gastrointestinale Beschwerden und metabolische Störungen, wie Hyperglykämie oder Hypokaliämie. (54) Es gibt auch Fallberichte über myokardiale Ischämien nach Missbrauch von Clenbuterol. (54,55)

6.3.2 Nachweis

Das Interesse der pharmazeutischen Industrie, neue β_2 -Sympathomimetika für die Behandlung von Asthma und anderen Atemwegserkrankungen zu entwickeln, nimmt zu. Die große und steigende Anzahl an Substanzen stellt eine Herausforderung in der Dopinganalytik dar. Ständige Verbesserungen bezüglich Probenaufbereitung und Analysemethoden sind gefordert, um eine angemessene Sensitivität und Spezifität sicherzustellen. Zurzeit ist Flüssigchromatografie gekoppelt mit Massenspektrometrie die Analysemethode der Wahl. Zu beachten ist, dass ein erhöhtes Risiko eines positiven Analyseergebnisses durch Konsum von Clenbuterol-verunreinigtem Fleisch, insbesondere in China und Mexiko, besteht. (56)

6.4 *Hormone und Stoffwechselmodulatoren*

Zu dieser Gruppe von Dopingsubstanzen gehören Aromatasehemmer, Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMs) und andere Antiestrogene. Ebenfalls verboten sind Substanzen, welche die Myostatinfunktion verändern und Stoffwechselmodulatoren, wie Aktivatoren der AMP-aktivierten Proteinkinase, Insuline und ihre Mimetika, Meldonium und Trimetazidin. (9)

6.4.1 Aromatasehemmer

Aromatasehemmer blockieren das Enzym Aromatase, welches im Körper im Ovar, aber auch in Muskulatur und Fettgewebe, vorkommt. Es ist verantwortlich für die Biosynthese der Estrogene. Diese werden durch die Umwandlung von Testosteron zu Estradiol und von Androstendion zu Estron gebildet. Dabei katalysiert es die oxidative Entfernung der C19-Methylgruppe und die Aromatisierung des A-Ringes. Es gibt nicht-steroidale und steroidale Substanzen. Die nicht-steroidalen blockieren die Aromatase reversibel. Die steroidalen wirken direkt an der Bindungsstelle für Androstendion und führen zu einer irreversiblen Hemmung. (12,14,57)

Aromataseinhibitoren wurden ursprünglich für die Therapie von hormonabhängigen Mammakarzinomen, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, entwickelt. Im Sport werden sie verwendet, um den feminisierenden Nebenwirkungen, wie z.B. Gynäkomastie, die durch den Missbrauch von Anabolika auftreten, entgegenzuwirken. Zusätzlich erhofft man sich eine Erhöhung der endogenen Androgene, wie Testosteron und Androstendion und damit eine stärkere anabole Wirkung. (58)

6.4.2 Selektive-Estrogen-Rezeptor-Modulatoren

SERMs binden an Estrogen-Rezeptoren und blockieren damit ihre Wirkung. Die Expression von Genen, die durch Estrogene reguliert werden, wird gehemmt. (14) Dadurch werden, wie bei den Aromatasehemmern, die unerwünschten Wirkungen, zu denen es beim Missbrauch von AAS kommt, verhindert. Zusätzlich sollen sie den Testosteronlevel im Körper erhöhen. Durch die Bindung an hypothalamische und hypophysäre Estrogen-Rezeptoren wird die negative Rückkopplung gehemmt und somit die Freisetzung von FSH und LH und in weiterer Folge die Synthese von Testosteron stimuliert. (58)

Raloxifen wird in der Medizin zur selektiven Hemmung des Knochenabbaus eingesetzt. Es ist zur Osteoporoseprophylaxe bei postmenopausalen Frauen indiziert. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe beträgt aufgrund des First-Pass-Effekts der Leber nur ca. 2 %. Als Nebenwirkungen können Hitzewallungen und tiefe Venenthrombosen auftreten. Weitere Substanzen sind **Tamoxifen** und **Toremifen**. Sie werden bei metastasierenden Mammakarzinomen verwendet. (14)

6.4.3 Andere antiestrogene Substanzen

Dazu gehören unter anderem Clomifen, Cyclofenil und Fulvestrant. (9) Die Gabe von Antiestrogenen führt dazu, dass die Wirkungen der Estrogene blockiert werden. **Clomifen** ist ein partieller Antagonist. Durch die Hemmung der Rezeptoren im Hypothalamus wird der negative Rückkopplungseffekt der Estrogene aufgehoben. Es folgt eine vermehrte Ausschüttung von Gonadoliberin, was wiederum die Freisetzung der Gonadotropine stimuliert. Clomifen kann bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch aufgrund anovulatorischer Zyklen zur Ovulationsauslösung eingesetzt werden. Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Spannungsgefühl in den Brüsten. **Fulvestrant** ist ein reines Antiestrogen und wird zur Therapie von Mammakarzinomen eingesetzt. (14) Antiestrogene werden aus denselben Gründen wie Aromatasehemmer und SERMs zu Dopingzwecken missbraucht. (57)

6.4.4 Substanzen, welche die Myostatinfunktion verändern

Der Wachstumsfaktor Myostatin gehört zur Superfamilie der Transforming-Growth-Factor- β -Zytokine. Das reife Molekül ist ein homodimeres Protein mit einer molekularen Masse von 26 kDa. Myostatin wird von Muskelzellen sezerniert und hat einen hemmenden Effekt auf das Muskelwachstum, indem es die Proliferationsrate reduziert und die terminale Differenzierung blockiert. (59) Durch die Hemmung von Myostatin kann das Muskelwachstum stimuliert werden. Diese Erkenntnis ist ein Anreiz für die Forschung, Medikamente zu entwickeln, die zur Behandlung von Muskelerkrankungen eingesetzt werden können. Dazu zählen z.B. Muskeldystrophie, entzündliche Myopathien, mit chronischen Erkrankungen assoziierte Kachexie oder die mit fortschreitendem Alter zunehmende Sarkopenie. (60)

Es gibt bereits mehrere präklinische und klinische Forschungsansätze. **MYO-029** ist ein monoklonaler Anti-Myostatin Antikörper. In einer klinischen Studie der Phase I/II wurde er zur Behandlung von Muskeldystrophien getestet. (60) Leider konnten keine signifikante Zunahme der Muskelkraft und keine Verbesserung der Muskelfunktion gezeigt werden. (61) Myostatin bindet im Körper an den Aktivin Typ IIB-Rezeptor. Durch die Applikation einer löslichen Form dieses Rezeptors, welche mit dem natürlichen Rezeptor um die Bindung von Myostatin konkurriert, könnte die Aktivität von Myostatin reduziert werden. Ein weiterer Ansatz ist die Verabreichung von Histon-Deacetylase-Hemmern. Sie

verhindern, dass Histone an die DNA binden und dadurch wird die Transkription einer bestimmten DNA-Sequenz ermöglicht. Kodiert diese Sequenz das Protein Follistatin, welches ein natürlicher Antagonist von Myostatin ist, führt dies zu einer Überexpression des Antagonisten und somit zu einer Hemmung von Myostatin. Auch wenn die Inhibition von Myostatin die Muskelmasse beim Menschen steigern kann, bleibt es ungewiss, ob dies auch zu einem leistungssteigernden Effekt im Sport führt. Nichtsdestotrotz wurden Substanzen, welche die Myostatinfunktion verändern können, der Verbotsliste der WADA hinzugefügt. (60)

6.4.5 Stoffwechselmodulatoren AICAR, GW1516 und Meldonium

AICAR (5-Aminoimidazol-4-Carboxamid Ribonukleotid) ist ein Adenosin-Analogon und aktiviert das Enzym AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK). (62) AMPK ist ein Energiesensor, der das Verhältnis von AMP zu ATP in der Zelle misst. Das Enzym wird unter anderem durch körperliche Betätigung, Hypoxie und Hungern aktiviert. Die Folgen sind metabolische Veränderungen, die zur Förderung von katabolen Prozessen zur Energiebereitstellung und zur Hemmung von ATP-verbrauchenden anabolen Prozessen führt. (63)

GW1516 hat eine agonistische Wirkung am PPAR β/δ -Rezeptor und stimuliert somit die Expression von Genen, die in die β -Oxidation involviert sind. (64) Dieser nukleare Rezeptor wird zum Beispiel in der Skelettmuskulatur exprimiert. Dies geschieht in Typ I-Muskelfasern (Slow-twitch-Fasern) in einem höheren Ausmaß, als in Typ II-Muskelfasern (Fast-twitch-Fasern). Die Entwicklung von GW1516 wurde allerdings aus Sicherheitsgründen (karzinogene Wirkung) gestoppt. (65)

Eine Studie hat gezeigt, dass PPAR β/δ -Agonisten in Kombination mit körperlichem Training einen synergistischen Effekt auf die Ausdauerleistung von Mäusen haben. Die Verabreichung von AICAR alleine führt ebenfalls zu einer verbesserten Ausdauer. Eine Kombination der PPAR- und AMPK-Mechanismen könnte genutzt werden, um stärkere Trainingseffekte zu erzielen oder sogar die Ausdauer ohne Training zu erhöhen. (66)

Die Entwicklung sogenannter Trainingsmimetika, welche die Ausdauerleistung nachahmen oder verstärken, hat eigentlich die Behandlung von metabolischen Erkrankungen zum

Ziel. (66) Obwohl keine ausreichenden Studien über die Sicherheit und Effektivität solcher Substanzen beim Menschen vorhanden sind, gibt es Berichte über ihre missbräuchliche Anwendung im Sport. (63)

Im Jänner 2015 wurde **Meldonium** ins Überwachungsprogramm der WADA aufgenommen und im Jänner 2016 der Verbotliste hinzugefügt. (67,68)

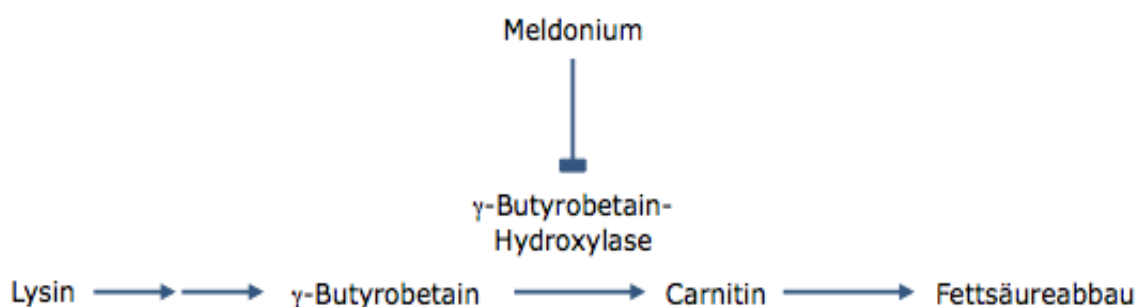


Abbildung 9 Wirkungsmechanismus von Meldonium (69)

Wie in Abbildung 9 dargestellt, hemmt Meldonium das Enzym γ -Butyrobetain-Hydroxylase, welches in der Biosynthese von Carnitin eine Rolle spielt. (70) Genauer gesagt, inhibiert es den letzten Schritt der Biosynthese, bei dem β -Butyrobetain zu L-Carnitin umgewandelt wird. (71) Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Carnitin-Konzentration im Gewebe, unter anderem im Herz- und Skelettmuskel. (70) Carnitin ist ein Schlüsselmolekül im Fettsäurestoffwechsel in den Mitochondrien. Bei einer erniedrigten intrazellulären Carnitin-Konzentration kommt es zu einer Unterdrückung des Fettsäurestoffwechsels und zu einer Steigerung der Glykolyse. Unter hypoxischen Bedingungen führt dies zu einem anti-ischämischen und kardioprotektiven Effekt, da die ATP-Bildung durch Kohlenhydratverbrennung weniger Sauerstoff benötigt als durch β -Oxidation. (71)

Meldonium ist in Lettland, Russland und einigen Ländern Osteuropas zugelassen. Es wird bei ischämischen Herzerkrankungen und zerebrovaskulären Störungen verwendet. Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Agitation, Tachykardie, allergische Reaktionen und Dyspepsie können auftreten. (68)

Hinweise, dass Meldonium einen leistungssteigernden Effekt hat, sind limitiert. (68) Eine gesteigerte Ausdauerleistung und eine schnellere Regeneration nach körperlicher Anstrengung werden diskutiert. (72) Weitere Studien demonstrierten eine Protektion gegen Stress, verstärkte Aktivierung des ZNS, Verbesserung der Stimmungslage und bessere Lern- und Gedächtnisleistung. (71)

6.4.6 Insulin

Insulin ist ein Hormon, welches aus zwei Peptidketten besteht. Produziert wird es in den β -Zellen des Pankreas. Wenn der Blutglucosespiegel ansteigt, wird in Vesikeln gespeichertes Insulin zusammen mit seinem C-Peptid und Zink freigesetzt. (12) Es bindet an seine Rezeptoren, welche vor allem in Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber vorkommen. Das führt zur Aktivierung von verschiedenen Stoffwechsellzymen und zum Einbau von Glucosetransportern in die Zellmembran. Zusätzlich wird die Na^+/K^+ -ATPase stimuliert, wodurch Kaliumionen vermehrt in die Zellen aufgenommen werden. (14)

Insulin wird benötigt, um den Glucosespiegel im Blut zu senken. Darüber hinaus ist es aber auch ein wichtiges anaboles Hormon. Es verbessert die Aufnahme von Glucose in die Zellen, sowie den Abbau und Umbau von Glucose in den Zellen. Die Glykolyse und Glykogensynthese werden gesteigert, die Glykogenolyse und Gluconeogenese gehemmt. Die Bildung von Fettsäuren wird aktiviert und die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen gefördert. Die Proteinbiosynthese wird vor allem in der Muskulatur stimuliert. (12)

Insulin wird als Anabolikum missbraucht. Es verstärkt die muskelaufbauende Wirkung von AAS, IGF-1 und GH. (1) Es wird im Bodybuilding, Gewichtheben und Kraftdreikampf verwendet, um eine Zunahme der Muskelmasse zu erreichen. (49) Durch die vermehrte Aufnahme von Glucose in die Zellen wird die Bildung von Glykogen angeregt. Aufgefüllte Glykogenspeicher der Muskelzellen können einen positiven Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit haben und sind vor allem im Ausdauersport von Interesse. Genauso von Bedeutung sind die Hemmung des Proteinabbaus und die Stimulierung der Proteinsynthese, welche in verschiedenen Studien beobachtet wurden. (73)

Bei der unsachgemäßen Verwendung von Insulin besteht die Gefahr einer Hypoglykämie. Es ist daher besonders darauf zu achten, dass ausreichend Kohlenhydrate zugeführt

werden. Eine weitere Nebenwirkung ist die Gewichtszunahme, zumindest bei Diabetikerinnen/Diabetikern. Bei Athletinnen/Athleten ist dies aufgrund des Trainings und der kontrollierten Ernährung vermutlich von geringerer Bedeutung. (1,49)

Im Jahre 1999 wurden Insulin und seine Analoga im Leistungssport verboten. 2005/2006 wurde eine Nachweismethode vorgestellt, welche auf den Unterschieden in der Aminosäuresequenz und im Molekulargewicht zwischen synthetischen Substanzen und endogenem Insulin basieren. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte der Missbrauch nicht nachgewiesen werden. Bei diesem Verfahren erfolgt die Extraktion der Insulin-Analoga aus den Proben mittels Immunaффinitätschromatografie und die anschließende Substanzbestimmung mittels Flüssigchromatografie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie. (74) Leider ist es bis heute noch nicht gelungen, eine Nachweismethode für die missbräuchliche Anwendung von rekombinantem humanem Insulin zu entwickeln, da seine chemische Struktur und die des endogenen Insulins vollkommen ident sind. Zurzeit wird an einem Ansatz gearbeitet, der die metabolischen Prozesse bei einer subkutanen Administration von rekombinantem humanem Insulin untersucht, in der Hoffnung, diagnostische Marker zu entdecken. (75)

6.5 Diuretika und Maskierungsmittel

6.5.1 Diuretika

6.5.1.1 Anwendungen und Gefahren im Sport

Es gibt 3 Gründe, warum Diuretika im Sport eingesetzt werden. Erstens ist es in gewichtsbezogenen Sportarten von Bedeutung, eine bestimmte Gewichtsklasse zu erreichen. Das kann durch exzessives Ausschwemmen von Flüssigkeit kurz vor dem Wiegen des Sportlers erreicht werden. Zweitens kann durch Wasserausschwemmung eine bessere Darstellung des Muskelreliefs erreicht werden, was vor allem im Bodybuilding eine Rolle spielt und drittens kann man durch die gezielte Einnahme von Diuretika die Ergebnisse von Dopingkontrollen beeinflussen. Durch die vermehrte Ausscheidung von Wasser wird die Konzentration von verbotenen Dopingsubstanzen im Urin verringert. (8)

Diuretika können durch die Beeinflussung des Elektrolythaushaltes zu Muskelkrämpfen und -schwäche führen. Durch die Entwässerung kommt es zur Hämokonzentration und das

Thromboserisiko steigt an. Werden nicht-kaliumsparende Diuretika eingesetzt kann es zu einer Hypokaliämie und in weiterer Folge zu Herzrhythmusstörungen kommen. (1)

6.5.1.2 Substanzklassen

Diuretika werden abhängig von ihrem Wirkungsmechanismus in verschiedene Gruppen eingeteilt und sie haben unterschiedliche Angriffspunkte am Nephron (Abbildung 10).

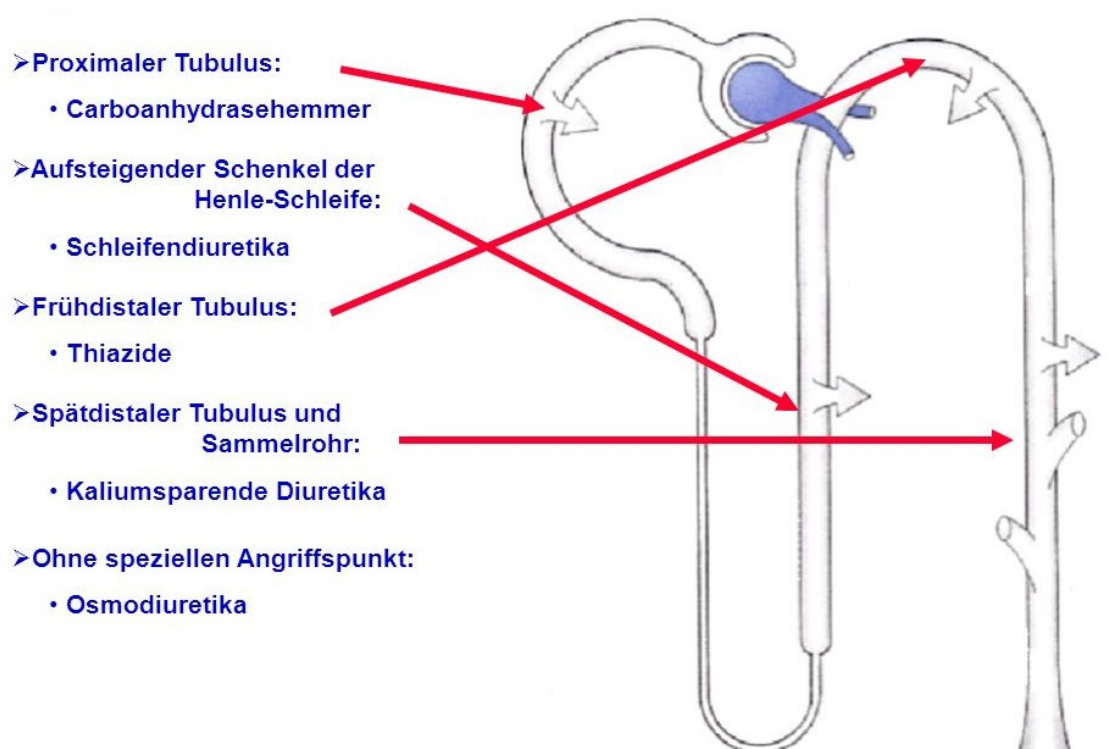


Abbildung 10 Angriffspunkte der Diuretika (76)

Zu den **Carboanhydratasehemmern** zählen Acetazolamid, Dichlorphenamid und Methazolamid. Sie blockieren das Enzym Carboanhydratase, welches in den proximalen Tubuluszellen der Niere vorkommt. Dadurch werden weniger Wasserstoffionen an das Lumen abgegeben und somit auch weniger Natriumionen über den Antiporter rückresorbiert. Als Folge steigt die renale Ausscheidung von Na^+ , K^+ , H_2CO_3 und H_2O . Die Effizienz dieser Wirkstoffgruppe ist eher gering. Die Basenverluste führen zu einer Azidose im Blut und dadurch nimmt die Wirkung rasch ab. (14,77)

Zu den **Schleifendiuretika** gehören Furosemid, Bumetanid, Piretanid und Torasemid. Sie sind stark wirksam und zählen zu den High-ceiling-Diuretika. Die Wirkung tritt bei parenteraler Applikation sofort ein. Die Halbwertszeit ist nur sehr kurz. Sie beträgt für Furosemid, Bumetanid und Piretanid weniger als 2 Stunden und für Torasemid 3-6 Stunden. Die Wirkung entsteht durch die Hemmung der $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Symporter im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife. Es kommt zu einer starken Reduktion der Urinkonzentrationsfähigkeit der Niere. Es werden vermehrt Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} und K^+ ausgeschieden. Schleifendiuretika haben aufgrund ihrer Sulfonamidgruppe einen hemmenden Effekt auf das Enzym Carboanhydratase und somit eine zusätzliche diuretische Wirkung. (14,77)

Zu den **Thiaziden** und **Thiazid-Analoga** zählen Hydrochlorothiazid, Bendroflumethiazid, Chlortalidon, Clopamid und Indapamid. Durch die Hemmung des Na^+/Cl^- -Cotransporters im frühdiastalen Tubulus wird die Ausscheidung von Na^+ und Cl^- erhöht. Außerdem werden K^+ und Mg^{2+} vermehrt und Ca^{2+} und Phosphat vermindert ausgeschieden. Genauso wie die Schleifendiuretika besitzen auch die Thiazide und ihre Analoga eine Sulfonamidgruppe, welche die Carboanhydratase hemmt. Die Bioverfügbarkeit ist relativ gut und die Halbwertszeit ist sehr breit gestreut. Sie variiert zwischen 1,5 und 50 Stunden. (14,77)

Zu den **Osmodiuretika** gehören Glycerin, Mannitol, Sorbitol und Harnstoff. Bei ihrer Verabreichung steigt die Osmolalität im Plasma und nach glomerulärer Filtration auch im Tubuluslumen an. Da diese Stoffe nicht rückresorbiert werden, halten sie, entsprechend ihrem osmotischen Druck, Wasser im Lumen zurück. Eine gesteigerte Diurese ist die Folge. Diese Substanzklasse wird zur Aufrechterhaltung des Harnflusses bei drohendem Nierenversagen, zur Behandlung eines Hirnödems und zur Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks verwendet. (14,77)

Amilorid und Triamteren sind **Cycloamidin-Derivate**. Sie blockieren die Natriumkanäle im spät-distalen Tubulus und im Sammelrohr. Es kommt zu einer Hemmung der Rückresorption von Na^+ und einer Sekretion von K^+ und H^+ . Die Bioverfügbarkeit ist relativ niedrig und die Halbwertszeit liegt bei 5 Stunden für Triamteren und bei 20 Stunden für Amilorid. (14,77)

Zu den **Aldosteronantagonisten** gehören Spironolacton, Canrenon, Kaliumcanrenoat und Eplerenon. Aldosteron bindet an im Zytosol von Epithelzellen vorkommende Mineralkortikoid-Rezeptoren des spätdistalen Tubulus und Sammelrohres. Der Rezeptor-Aldosteron-Komplex wandert dann in den Zellkern, wo er an spezifische DNA-Sequenzen bindet. Dadurch wird die Expression der sogenannten Aldosteron-induzierten Proteine (AIPs), das heißt von Natriumkanälen und Na^+/K^+ -ATPase, reguliert. Bindet der Aldosteronantagonist an den Rezeptor, kann der Komplex nicht in den Zellkern gelangen und somit auch nicht an die DNA binden. Die Synthese der AIPs unterbleibt und es resultiert eine verminderte Resorption von Natrium und erniedrigte Ausscheidung von Kalium. (14,77)

6.5.2 Maskierungsmittel

Weitere Substanzen, die als Maskierungsmittel verwendet werden, sind Probenecid, 5 α -Reduktase-Hemmer, Plasmaexpander und Epi-testosteron. **Probenecid** wird in der Medizin als Urikosurikum zur Behandlung von Gicht eingesetzt, da es die tubuläre Rückresorption von Harnsäure hemmt. Die Ausscheidung von anderen sauren organischen Verbindungen wird aufgrund der Sekretion über den selben Säure-Carrier vermindert. Durch diesen Mechanismus kann man die Ausscheidung von bestimmten Dopingsubstanzen und deren Metaboliten reduzieren. (14,73)

Plasmaersatzflüssigkeiten, wie z.B. Hydroxyethylstärke, sollen die Flüssigkeitsmenge im Gefäßsystem erhöhen. Durch die Infusion von Plasmaexpandern soll die Konzentration von Dopingsubstanzen verdünnt werden. Es dient aber vor allem dazu, die Hämoglobinkonzentration und den Hämatokrit zu senken, um so die missbräuchliche Anwendung von Blutdoping zu verschleiern. Es gibt kristalloide und kolloide Lösungen. Der Nachteil der kristalloiden Lösungen ist, dass sie aus den Blutgefäßen relativ schnell in den interstitiellen Raum gelangen. Kolloide Lösungen haben eine längere Verweildauer im Gefäßsystem. (14,73)

5 α -Reduktase-Hemmer (z.B. Finasterid, Dutasterid) werden zur Therapie von benigner Prostatahyperplasie, Prostatakarzinomen und Alopezie eingesetzt. Sie verhindern die Bildung von AAS-Metaboliten und erschweren dadurch den Nachweis. Die Administration

von **Epitestosteron** verfälscht das Testosteron/Epitestosteron-Verhältnis, welches eine Detektionsmethode für Doping mit Testosteron ist. (73)

6.6 Stimulanzien

6.6.1 Verwendung in der Medizin

Stimulanzien finden auch in der Medizin unterschiedliche Anwendungen, je nachdem, ob sie nur peripher oder auch zentral wirken. Ihre periphere Wirkung nutzt man bei der Behandlung von Nasenschleimhautschwellungen. Über einen α_1 -Adrenozeptor-vermittelten Effekt kommt es zur Vasokonstriktion in der Nasenschleimhaut und dadurch zur Abschwellung. Einer Hypotonie wird durch die kardiale Stimulation über β -Adrenozeptoren und Vasokonstriktion über α_1 -Adrenozeptoren entgegengewirkt. Es kommt zu einem Anstieg der Kontraktilität und des Schlagvolumens. Ein erhöhter Augeninnendruck kann über die α_1 -adrenerge Wirkung, welche zur Kontraktion des Musculus dilatator pupillae führt und somit zur Pupillenerweiterung, reduziert werden. Aufgrund der zentralen Wirkungen werden Stimulanzien als Appetitzügler, bei ADHS oder zur Behandlung von Narkolepsie, Fatigue und Morphinabhängigkeit verwendet. (78)

6.6.2 Amphetamin und verwandte Substanzen

Amphetamine sind Phenylethylaminabkömmlinge und die klassischen Dopingmittel unter den Stimulanzien. Sie sind den endogenen Katecholaminen in ihrer Struktur sehr ähnlich (Abbildung 11). (1)

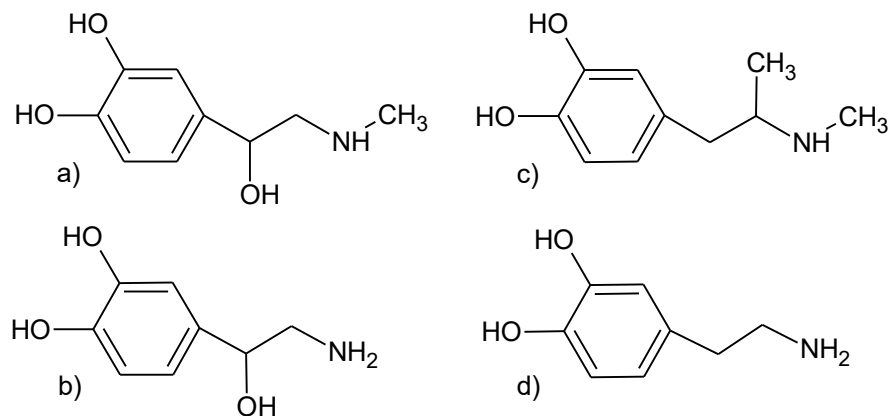


Abbildung 11 Chemische Struktur der endogenen Katecholamine a) Epinephrin, b) Norepinephrin und Stimulanzien c) Methamphetamin, d) Amphetamin

Es gibt eine große Anzahl an Derivaten, wie z.B. Methamphetamin, Dimethamphetamin, Methylenedioxyamphetamin, Methylenedioxymethamphetamin und Selegilin. (79)

Abbildung 12 demonstriert den Mechanismus für die Wiederaufnahme von Monoaminen (Noradrenalin, Dopamin, Serotonin) und Amphetaminen aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung.

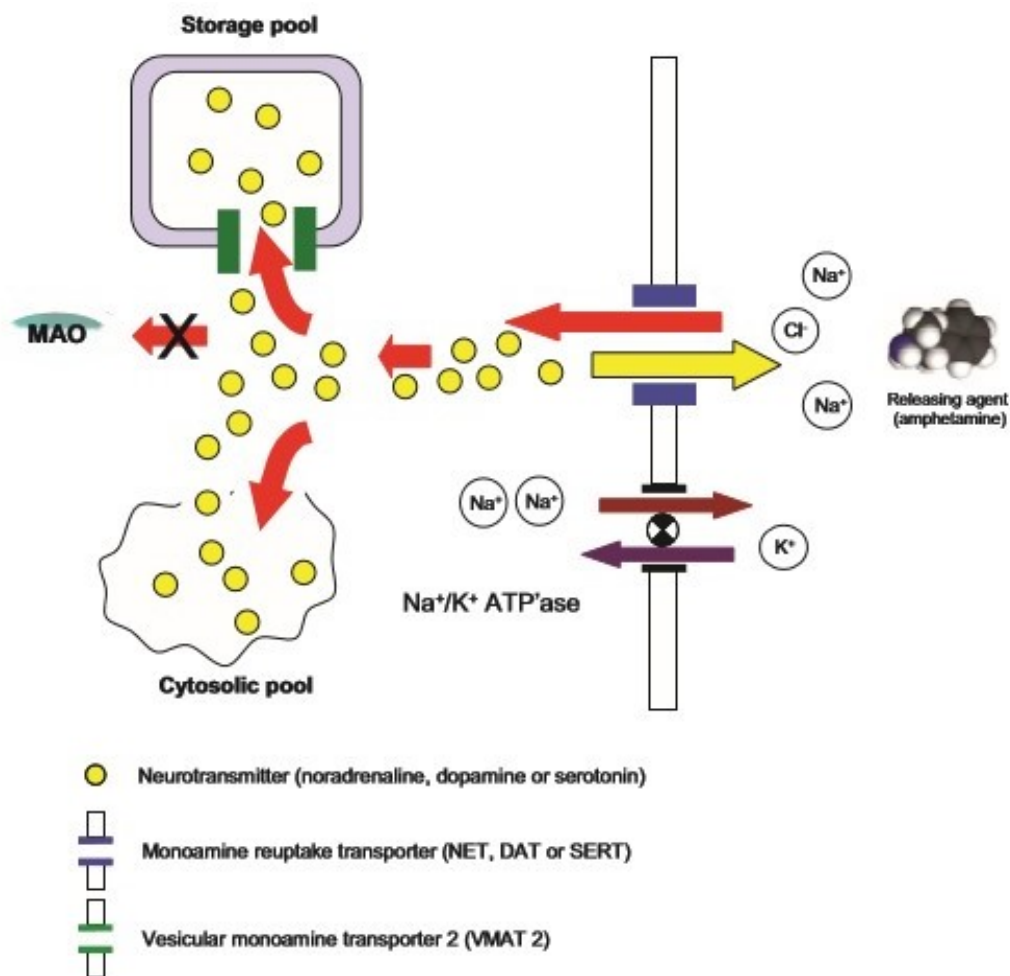


Abbildung 12 Wirkungsmechanismus von Amphetamin und endogenen Monoaminen (80)

Ein Molekül eines Neurotransmitters oder Amphetamin gelangt gemeinsam mit 2 Na⁺ und 1 Cl⁻ über die Transporter NET, DAT oder SERT in das Neuron. Dieser aktive Transportmechanismus wird über den [Na⁺]-Gradienten angetrieben, welcher durch die Na⁺/K⁺-ATPase aufrechterhalten wird. Neurotransmitter werden in einem zytosolischen Pool und in Vesikeln gespeichert. Sobald Amphetamin im Zytosol ist, verdrängt es die

Monoamine aus dem Zytosol und verhindert gleichzeitig, durch die Hemmung des Transporters VMAT 2, ihre Aufnahme in die Speichervesikel. Das führt zu einer Richtungsumkehr der Transporter und einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in den synaptischen Spalt. Zusätzlich kommt es zu einer Hemmung der Monoaminoxidase, wodurch weniger Neurotransmitter abgebaut werden. (80)

Durch die Entleerung der Speichervesikel kann es zu einer Tachyphylaxie kommen. Die Halbwertszeit beträgt ca. 10 Stunden. (8) Amphetamin wird unter anderem zu p-Hydroxy-Ephedrin und p-Hydroxy-Amphetamin metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Es kann im Urin mindestens 48 Stunden lang nachgewiesen werden. Durch Ansäuerung des Harns kann die Ausscheidung beschleunigt werden. Diese Tatsache ist nicht nur im Doping, sondern auch bei der Behandlung einer Überdosis von Bedeutung. (79)

Amphetamin wirkt als Sympathomimetikum. (8) Die Einnahme dieser Substanz führt zu einer Steigerung der körperlichen und mentalen Stärke, Redseligkeit, Ruhelosigkeit und Erregung. Außerdem wird berichtet, dass man sich selbstsicher, leistungsfähig und ehrgeizig fühlt und der Appetit gehemmt ist. (79) Die Leistungssteigerung, die durch die Einnahme von Amphetaminen erzielt werden kann, wird alleine auf die zentrale Erregung und der damit verbundenen Inanspruchnahme der Leistungsreserven zurückgeführt. (1) Die Dosierung spielt eine wichtige Rolle. Eine niedrigere Dosis führt eher zu einer erhöhten Aufmerksamkeit und eine höhere Dosis eher zu gesteigerter Aggressivität und Angriffslust. (79)

Insbesondere bei hohen Dosierungen entstehen aufgrund der Sympathikusaktivierung periphere Nebenwirkungen, wie Tachykardie, Vasokonstriktion, Bronchodilatation und Mydriasis. (8) Zentrale negative Effekte sind Ängstlichkeit, Gleichgültigkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, vermehrtes Schwitzen, Palpitationen und Tremor. Es kommt sehr schnell zur Entwicklung einer Toleranz und Abhängigkeit. Entzugserscheinungen sind von physischer und mentaler Depression geprägt. Persönlichkeitsveränderungen, die oft durch chronischen Missbrauch entstehen, sind bei niedrigen Dosen reversibel, können aber bei hohen Dosen dauerhaft bestehen bleiben. Ebenso können paranoide Wahnvorstellungen und taktile Halluzinationen persistieren. Langfristiger Abusus ist außerdem mit pathologischen Veränderungen des Myokards assoziiert. (79) Die Verwendung von

Amphetaminen in Kombination mit körperlicher Belastung ist sehr gefährlich. Es kommt zu einem Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und peripherem Widerstand. Da die Hautdurchblutung vermindert ist, führt dies zu einer Hyperthermie. Es besteht die Gefahr von lebensbedrohlichen Zuständen (z.B. Hitzeschlag, Herzstillstand), vor allem bei großer Hitze und Dehydrierung. (1) Amphetamine vermindern die Schmerzwahrnehmung und somit die Warnsignale des Körpers. Dies führt zur Verschlechterung von bereits bestehenden Verletzungen. (79)

6.6.2.1 Methamphetamin und Methylenedioxy-Derivate

Methamphetamin bewirkt im zentralen Nervensystem zusätzlich eine Freisetzung von Serotonin. Sein S-Enantiomer wirkt zentral und das L-Enantiomer nur peripher. Es wird zum Teil zu Amphetamin metabolisiert und hat eine Halbwertszeit von 10-15 Stunden. Diese Substanz hat ein hohes psychisches Abhängigkeitspotential und ist in Szenenkreisen auch unter dem Namen "Crystal" bekannt. (8) Es wurde zur Behandlung von Adipositas und ADHS verwendet. Es ist belegt, dass der Missbrauch zu Hyperthermie und Neurodegeneration führt. (78)

Zu den **Methylenedioxy-Derivaten** gehören unter anderem 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) und 3,4-Methylenedioxymethamphetamin (MDMA, Ecstasy). Sie haben eine Halbwertszeit von 6-10 Stunden. (8) MDA ist ein Metabolit von MDMA. (78) Neben Noradrenalin und Dopamin wird auch Serotonin freigesetzt. Die psychische Komponente steht bei dieser Droge im Vordergrund. Charakteristisch sind euphorisch-empathische und halluzinatorische Effekte, ein Gefühl des inneren Friedens, eine intensivere Wahrnehmung und subjektive Klarheit. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören die lebensbedrohliche Hyperthermie und Hypoglykämie, die durch Hyperaktivität und Flüssigkeitsmangel entstehen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Serotoninsyndroms, vor allem dann, wenn noch weitere serotoninerge Substanzen (MAO-Hemmer, SSRI) eingenommen werden. (8)

6.6.3 Kokain

Kokain wird aus Coca-Blättern gewonnen und ist das potenteste Stimulans natürlichen Ursprungs. In der Vergangenheit wurde es in Medikamenten und Soft Drinks verwendet. Bis Anfang des 20. Jahrhunderts enthielt sogar Coca Cola 60 mg dieser Substanz. (1,79)

Kokain hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im zentralen Nervensystem. Es besitzt eine lokalanästhetische und vasokonstriktorische Wirkung. Seine Anwendung als Lokalanästhetikum in der Augen-, Nasen- und Halschirurgie ist allerdings, aufgrund der vaskulären Komplikationen und der Entwicklung von sichereren Arzneimitteln, obsolet. Es hat eine Halbwertszeit von ca. 30 Minuten und die Ausscheidung erfolgt über den Urin. (8)

Kokainkonsum führt zur Vasokonstriktion, Dilatation der Pupillen, Anstieg der Körpertemperatur, Herzfrequenz und des Blutdrucks. Es erhöht die körperliche Aktivität und Gesprächigkeit. Die wohl bedeutendste Wirkung ist das subjektive Gefühl von Leistungssteigerung und Euphorie, mit einer den Hunger unterdrückenden Begleitwirkung. Die Wirkungsdauer und -intensität ist dabei abhängig von der Applikationsart. Je schneller die Absorption erfolgt, desto intensiver und kürzer ist die Wirkung. Das anfängliche Gefühl des Rausches, des Wohlbefindens und der Wachsamkeit vergeht schnell und übrig bleiben Gefühle der depressiven Verstimmung und Traurigkeit. Kokain verbessert nicht die körperliche Leistungsfähigkeit an sich, allerdings spielen hier die psychologischen Effekte eine wichtige Rolle. Das betrifft vor allem Aktivitäten, bei denen viel Energie in kurzer Zeit benötigt wird. (8,79)

Kokain besitzt ein starkes psychisches Suchtpotenzial. Bereits ein einmaliger Konsum kann bei entsprechender Disposition zur Abhängigkeit führen. Bei chronischem Gebrauch können Erregbarkeit, Ruhelosigkeit, Gedächtnisverlust, Angstzustände und Paranoia auftreten. Aufgrund der vasokonstriktorischen Eigenschaft kann es zu Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkten, Insulten und Ischämien im Magen-Darm-Trakt kommen. Regelmäßiger Gebrauch über die Nasenschleimhaut führt zu Hyp- bzw. Anosmie, Epistaxis, Heiserkeit und chronischer Rhinitis. Wird Kokain in Kombination mit Alkohol oder anabolen Steroiden eingenommen, hat dies einen extremen kardiotoxischen Effekt. Es besteht ein erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Tod durch Herzstillstand oder Insult mit Atemstillstand zu erleiden. (79)

6.6.4 Ephedrin

Ephedrin wird aus der Pflanze *Ephedra vulgaris* gewonnen und gehört zu den sympathomimetischen Aminen. Es findet Anwendung in der Behandlung von fieberhaften Infekten und Erkältungskrankheiten, Asthma bronchiale, Allergien, chronischer Bronchitis, Hypotonie und AV-Blöcken. (1)

Es besitzt sowohl eine indirekte (Freisetzung von Noradrenalin) als auch eine direkte (Stimulation von α - und β -Rezeptoren) sympathomimetische Wirkung. Es hat eine ähnliche Struktur wie Methamphetamin. Der Effekt auf das ZNS ist aber nicht so stark ausgeprägt, dafür hält er länger an. Ephedrin wird über den Urin nahezu unverändert ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-6 Stunden. (79)

Ephedrin führt zu einer Steigerung von Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und zu einer peripheren Vasokonstriktion. Es wirkt erweiternd auf die Bronchien und abschwellend auf die Schleimhaut. (79) Nebenwirkungen, wie Cephalaea, Vertigo, Schlaflosigkeit, Erregbarkeit, Angstzustände, Tremor, Tachykardie, vermehrtes Schwitzen, Halluzinationen, Delirium und Krämpfe können auftreten. Bei einer Überdosierung kann es zu Blutdruckentgleisungen, Herzrhythmusstörungen, Verwirrtheit und Halluzinationen kommen. (1,79)

6.7 Narkotika

Zu den verbotenen Narkotika im Leistungssport gehören exogene Opioide, wie Buprenorphin, Dextromoramid, Diamorphin, Fentanyl und seine Derivate, Hydromorphon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Oxymorphon, Pentazocin und Pethidin. (9)

Exogene Opioide werden, je nach ihrer Bindungsaffinität zu den verschiedenen Rezeptoren und ihrer intrinsischen Aktivität, in vier Gruppen unterteilt. Es gibt reine Agonisten (z.B. Morphin), partielle Agonisten (z.B. Buprenorphin), gemischte Agonisten/Antagonisten (z.B. Pentazocin) und reine Antagonisten (z.B. Naloxon). Durch Stimulation der Opioid-Rezeptoren wird das antinozizeptive System aktiviert und die Schmerzwahrnehmung gehemmt. Bei den Opioid-Rezeptoren gibt es verschiedene Typen, deren Wirkungen in Tabelle 1 aufgelistet sind. (14)

Opioid-Rezeptor	Wirkungen
μ	Analgesie, Atemdepression, Miosis, Euphorie, Obstipation, Bradykardie
κ	Analgesie, Miosis, Sedierung
δ	Analgesie, Dysphorie, Halluzinationen

Tabelle 1 Opioid-Wirkungen

Vor allem zu Beginn eines Opioidkonsums kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Sedierung kommen. Bei hoher Dosierung kann, aufgrund der hemmenden Wirkung auf das Atemzentrum, eine Atemdepression auftreten. Dies ist bei Personen ohne Schmerzen stärker ausgeprägt als bei Personen mit Schmerzen. Eine weitere Nebenwirkung ist die Hypotension, vor allem bei gleichzeitig bestehender Hypovolämie. Von großer klinischer Bedeutung sind die spastische Obstipation und die harnverhaltende Wirkung, insbesondere bei chronischem Arzneimittelgebrauch. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Miosis, Juckreiz und Schwitzen. Bei wiederholter Einnahme kann sich eine Toleranzentwicklung einstellen. Bei unkontrollierter Verwendung besteht wegen der euphorisierenden Wirkung die Gefahr einer psychischen und physischen Abhängigkeit. (14)

Opioide werden zur Therapie von starken Schmerzen eingesetzt. Dies ist vor allem bei Schmerzen des Bewegungsapparates im Sport von Bedeutung. Eine weitere Indikation ergibt sich durch die psychosedierende Wirkung, welche bei der Behandlung eines Herzinfarktes oder einer Atemnot, zum Beispiel im Rahmen eines akuten Lungenödems, von Vorteil ist. Weiters werden Opioide in der Substitutionstherapie, als Antitussiva und in der Behandlung von akuten oder chronischen Diarrhoen eingesetzt. (14)

6.8 Cannabinoide

Als Cannabinoide werden die psychotropen Wirkstoffe, die im Harz von Hanfpflanzen (*Cannabis indica* oder *sativa*) enthalten sind, bezeichnet. Zubereitungen aus getrockneten Blättern und Blütenspitzen werden Marihuana und der Harzextrakt wird Haschisch genannt. (1) Cannabis enthält mehr als 400 verschiedene chemische Verbindungen, von denen zumindest 61 zu den Cannabinoiden gezählt werden können. Der Hauptwirkstoff ist Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). Eine weitere pharmakologisch wirksame Verbindung ist

Cannabidiol (CBD). Sie hat hauptsächlich angstlösende und antipsychotische Eigenschaften. Diese psychoaktiven Substanzen wirken über die Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂, welche sowohl im ZNS als auch in der Peripherie (z.B. Tonsillen, Milz, Knochenmark, Pankreas, Lunge, Gebärmutter) vorkommen. Die CB₁-Rezeptoren sind im zerebralen Cortex, Hippocampus, Striatum, Cerebellum und in der Amygdala in hoher Dichte vorhanden. Die CB₂-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf immunkompetenten Zellen des hämatopoetischen Systems (Tonsillen, Milz) und spielen eine wichtige Rolle in der Immunmodulation. Zu den endogenen Liganden zählen Arachidonylethanolamid (Anandamid) und Arachidonylglycerol. (14,81,82)

Die Cannabinoid-Rezeptoren kommen in vielen Hirnregionen vor, daher sind die Wirkungen auch sehr vielfältig. Sie sind von Umwelteinflüssen, Persönlichkeit, Applikationsart und Dosis abhängig. Es kommt zu einer Beeinflussung von Gedächtnis, Emotionen, Motorik und auch der Nozizeption. (1,14) Zu den physischen Effekten zählen Tachykardie, Hypotension, Schwindel, trockene Schleimhäute, vermehrter Appetit, Vasodilatation, Bronchodilatation, vermehrtes Schlafbedürfnis und Analgesie. Der sogenannte Rausch ist gekennzeichnet durch Euphorie, Lockerung und Entspannung, Sedierung, veränderte Wahrnehmung von Raum, Zeit und Farben, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit, Stimmungsveränderungen, Panikattacken, Paranoia und eine beeinträchtigte psychomotorische Aktivität. (8,81,82)

Bei der Verbrennung von Cannabis entsteht eine hohe Anzahl an kanzerogenen Stoffen, wie zum Beispiel Ammoniak, Cyanwasserstoff, Stickstoffoxid und aromatische Amine, zum Teil in einer vielfach höheren Konzentration als bei normalem Tabak. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Bronchitiden, Lungenkarzinome und kardiovaskuläre Schäden. Cannabiskonsum kann der Auslöser für die Manifestation oder Exazerbation einer Psychose oder Schizophrenie sein. Ein chronischer Konsum kann zum sogenannten amotivationalen Syndrom führen. (8,82)

6.8.1 Verwendung in der Medizin und im Sport

Sogar in der Medizin finden Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten bereits Anwendung. Sie können in der Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatientinnen/Krebspatienten oder als appetitanregende Medikation bei kachektischen

AIDS-Kranken eingesetzt werden. Weitere potenzielle Einsatzgebiete sind die Behandlung von Migräne, Spasmen oder Inkontinenz bei Multipler Sklerose und Analgesie bei neuropathischen Schmerzen. Hier bedarf es aber noch weiterer Forschung. (14,82)

Eine leistungssteigernde Wirkung von Cannabis im Sport ist nicht bewiesen. Die Gründe für den Konsum sind vermutlich die angst- und spannungslösenden Effekte. Dies führt zu einem besseren Umgang mit Druck und Stress vor Wettkämpfen. Entspannung, Wohlbefinden und ein erholsamer Schlaf werden gefördert. (1,82)

6.8.2 Nachweis

Δ^9 -THC, der Hauptwirkstoff von Cannabis, wird sehr rasch von der Leber metabolisiert. Der erste Schritt ist die Umwandlung in 11-Hydroxy-THC, welches ebenfalls eine psychoaktive Wirkung besitzt. Danach wird es zu THC-Carbonsäure (THCCOOH) oxidiert und letztendlich zu THCCOOH-Glucuronid und -Sulphat umgesetzt. Bei Dopingkontrollen wird mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie THCCOOH im Urin gemessen. Ab einem Wert von 15 ng/mL gilt die Probe als positiv. Dieser Grenzwert liegt bei 15, um positive Proben durch Passivrauchen zu vermeiden. Einmaliger Cannabiskonsum kann bis zu 4 Tage im Urin nachgewiesen werden. Bei chronischem Gebrauch kann das Ergebnis sogar bis zu 4 Wochen später positiv ausfallen. (82)

6.9 Glucocorticoide

Glucocorticoide oder Glucocorticosteroide sind Steroidhormone, welche in der Nebennierenrinde gebildet werden. Sie haben eine Vielzahl an physiologischen Wirkungen. Die Hormonsekretion wird durch die hypothalamisch-hypophysäre Achse reguliert. Die Freisetzung erfolgt in einem zirkadianen Rhythmus und ist in den Morgenstunden zwischen 6 und 8 Uhr am höchsten. Sekretionsstimuli sind alle Arten von Stress, also zum Beispiel körperliche Anstrengung, Infektionen, Trauma, operative Eingriffe und emotionale Belastungen. Glucocorticoide entfalten ihre Wirkung über die Bindung an intrazelluläre Glucocorticoid-Rezeptoren und wandern dann als Komplex in den Zellkern, wo sie durch Bindung an die DNA die Transkription von bestimmten Genen regulieren. Freies Cortisol wird in der Leber durch Reduktion und Konjugation inaktiviert und anschließend über die Nieren ausgeschieden. (14,58,83)

Glucocorticoide stimulieren die Gluconeogenese und erhöhen somit den Blutzuckerspiegel. Sie führen zu vermehrtem Eiweißabbau und verstärken die lipolytischen Effekte der Katecholamine. In der Niere verursachen sie eine Retention von Natrium und eine erhöhte Sekretion von Kalium und Calcium. Außerdem wird die Vermehrung von Fibroblasten gehemmt. Glucocorticoide wirken anti-inflammatorisch und immunsuppressiv, hemmen die Gonadotropinsekretion der Adenohypophyse, steigern die Erregbarkeit des Gehirns und können eine euphorisierende, aber auch depressive Wirkung haben. (14) Vor allem bei langfristiger Einnahme kann es zu Wundheilungsstörungen, Beeinträchtigung der Immunvorgänge, erhöhtes Infektionsrisiko, Muskelschwäche, Ulzera, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Glucoseintoleranz, Osteoporose und psychischen Störungen kommen. (1,83)

Glucocorticosteroide wurden viele Jahre im Leistungssport missbräuchlich verwendet. Allerdings gibt es keinen Nachweis, dass die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert wird. Am ehesten werden sie heutzutage zur Entzündungshemmung und Schmerzreduktion bei muskuloskelettalen Beschwerden eingesetzt. (1,83)

6.10 Manipulation von Blut und Blutbestandteilen

In der Verbotsliste 2016 der WADA sind die folgenden drei, die Manipulation von Blut und Blutprodukten betreffenden, Methoden als verboten deklariert: (9)

- 1) Die Verabreichung oder Wiederezufuhr jeglicher Mengen von autologem, allogem (homologem) oder heterologem Blut oder Produkten aus roten Blutkörperchen jeglicher Herkunft in das Kreislaufsystem.
- 2) Die künstliche Erhöhung der Aufnahme, des Transports oder der Abgabe von Sauerstoff. Hierzu gehören unter anderem: Perfluorchemikalien, Efavoximal (RSR 13) und veränderte Hämoglobinprodukte, zum Beispiel Blutersatzstoffe auf Hämoglobinbasis und mikroverkapselte Hämoglobinprodukte, außer ergänzender Sauerstoff.
- 3) Jegliche Form der intravaskulären Manipulation von Blut oder Blutbestandteilen mit physikalischen oder chemischen Mitteln.

6.10.1 Physiologische Grundlagen

In Ausdauersportarten wird die maximale Leistungsfähigkeit durch die Sauerstoffversorgung der arbeitenden Skelettmuskulatur bestimmt. Die aerobe Kapazität bzw. maximale O₂-Aufnahme (VO_{2,max}) ist abhängig von Hämoglobinmenge, Herzminutenvolumen und der Sauerstoffverwertung in den Zellen (Abbildung 13). Sie kann nach der Fick'schen Formel berechnet werden: $VO_{2,max} = HMV(C_aO_2 - C_vO_2)$. Es ist schwierig oder sogar unmöglich, HMV und arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (C_aO₂-C_vO₂) unter körperlicher Belastung noch weiter zu steigern. Es bleibt also nur eine Manipulationsvariable übrig und das ist der arterielle Sauerstoffgehalt. Das heißt eine Erhöhung der Hämoglobinmenge, z.B. durch Bluttransfusionen, führt zu einer Steigerung von VO_{2,max}. (36)

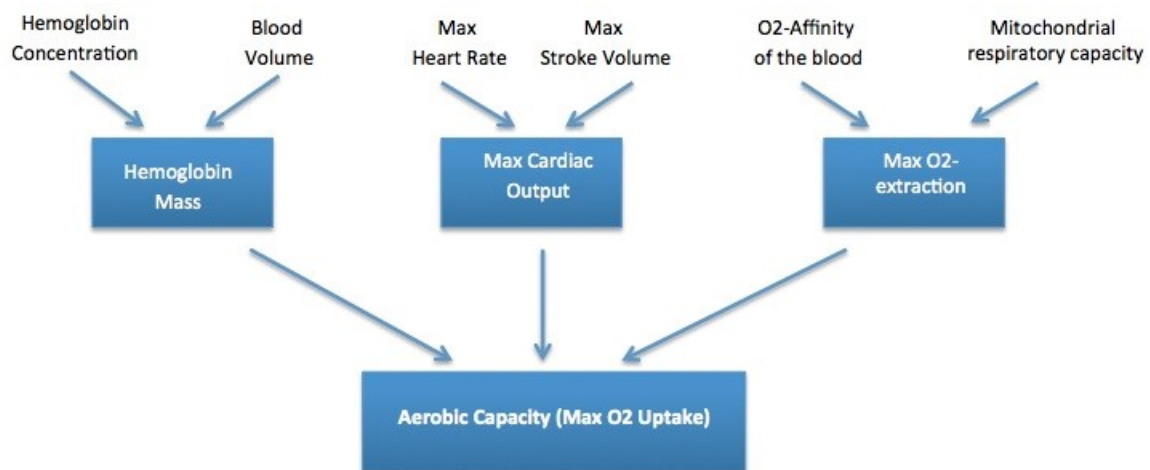


Abbildung 13 Einflussfaktoren der aeroben Kapazität (84)

6.10.2 Bluttransfusion

Das Ziel einer Bluttransfusion ist die Erhöhung der roten Blutkörperchen und somit auch des Hämoglobins, was eine leistungssteigernde Wirkung hervorruft. Es gibt zwei Formen, nämlich autologes und homologes Blutdoping. Bei der autologen Form werden der Athletin/dem Athleten selbst zwischen 500 und 1500 ml Blut mittels Aderlass entnommen. Nach entsprechender Aufbereitung wird es bis zur Reinfusion kurz vor einem Wettkampf gelagert. Die Lagerung erfolgt bei 4 °C. Das Blutprodukt kann bis zu 6 Wochen aufbewahrt werden, wenn es durchgehend und bei entsprechender Temperatur gekühlt ist.

Eine andere Methode ist die Kryokonservierung. Hier wird das Blut zentrifugiert, Glycerol hinzugefügt und dann in flüssigem Stickstoff bei -80 °C tiefgefroren. Bei dieser Technik beträgt die Haltbarkeit mehrere Jahre. Die homologe Form funktioniert genau gleich, mit dem Unterschied, dass das Blut von einer anderen Person gewonnen wird. Beide Formen haben Vor- und Nachteile. Autologe Transfusionen haben kein Risiko einer Infektion mit Krankheitserregern oder einer immunologischen Reaktion auf Bestandteile des Produktes. Allerdings kommt es, in der Zeit bis das Blut wieder nachgebildet wurde, zu einer Abnahme der Leistungsfähigkeit. Bei homologen Transfusionen ist es genau umgekehrt. Es besteht das Risiko einer Infektion, aber die Athletin/der Athlet entkommt dem Leistungsabfall. (58,85,86)

6.10.2.1 Gesundheitliche Risiken

Die Transfusion von Fremd- als auch von Eigenblut ist mit ernstzunehmenden gesundheitlichen Risiken verbunden. Es besteht die Möglichkeit einer Übertragung von Krankheitserregern (z.B. HIV, HCV, CMV, EBV). Wird Blut der falschen Blutgruppe infundiert, kann es zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion kommen. Weitere Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, transfusionsassoziiertes akutes Lungeninsuffizienzsyndrom, Graft-versus-Host-Reaktion, Sepsis, Phlebitis, Thrombose und Pulmonalarterienembolie. (1,87)

6.10.2.2 Nachweis

2004 wurde ein Verfahren für den Nachweis einer **homologen Bluttransfusion** eingeführt. (36) Es basiert auf der Detektion von gemischten Erythrozytenpopulationen. (35) Diese Technik kann, mithilfe von Durchflusszytometrie und Antiseren gegen spezifische Blutgruppenantigene, fremde Erythrozyten von denen der getesteten Person unterscheiden. Da es sehr unwahrscheinlich ist, dass Spender- und Empfängerblut in den getesteten Antigenen übereinstimmen, stellt dieses Verfahren eine sehr effektive und sensitive Methode dar. Die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung bei 12 getesteten Antigenen (C, c, E, e, K, M, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, S, s) beträgt in der kaukasischen Bevölkerung 1,7 pro 1000, in der asiatischen Bevölkerung 2 pro 1000 (bei weniger getesteten Antigenen) und in der afroamerikanischen Bevölkerung sogar 3 pro 1 Million. (88) Dieser Test wird momentan noch immer in akkreditierten Laboratorien

durchgeführt, basiert allerdings nur noch auf der Analyse von 8 verschiedenen Antigenen (C, c, E, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, S). (89,90) Um die Wahrscheinlichkeit von falsch negativen Resultaten weiter zu minimieren (gleiches Antigenmuster bei Donor und Empfängerin/Empfänger), wird die Anwendbarkeit einer DNA-basierten forensischen Methode erprobt. Hierbei wird untersucht, ob in einer Blutprobe DNA-Elemente (Short Tandem Repeats) von mehr als einem Individuum vorhanden sind. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Menschen dasselbe Haplotyp-Muster aufweisen, ist praktisch null. Leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate, welche standardmäßig für Bluttransfusionen verwendet werden, enthalten nur kleinste Mengen an DNA-reichen Zellen. Deshalb muss das aus den Proben extrahierte genetische Material mittels PCR amplifiziert werden. (90)

Die Detektion von **autologem Blutdoping** gestaltet sich um einiges schwieriger. Es existieren mehrere Ansätze für die Entwicklung eines geeigneten Tests. Es wurden verschiedene, durch die Erythropoese beeinflussbare hämatologische Parameter, wie Epo-Konzentration im Serum, Retikulozytenanteil und Hämoglobinkonzentration untersucht. Andere Zugänge, wie die Analyse von Urin auf Weichmacher, die während der Lagerung der Erythrozytenkonzentrate aus den Kunststoffbeuteln ins Blut übertreten können oder der Nachweis von Läsionen der Erythrozytenmembranen, verursacht durch Lagerung und Aufbereitung, wurden in Betracht gezogen. (38) Ein anderer Ansatz, der dem Nachweis dienen könnte, ist die Bestimmung von microRNAs in Blutproben, welche spezifische Marker für physiologische und pathophysiologische Prozesse im Körper sind. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass nach autologer Transfusion miR-let-7d, miR-26b, miR-30b und miR-30c signifikant angestiegen sind. (91) In einer italienischen Studie wurde untersucht, ob Veränderungen auf Proteinlevel, die während der Aufbewahrungszeit von Erythrozytenkonzentraten entstehen, als Marker genutzt werden könnten. Bestimmte zytosolische Proteine verlagern sich mit zunehmender Lagerungszeit in die Zellmembran. Eines dieser Proteine ist das Antioxidans Peroxiredoxin-2. Mittels Western Blot kann, zumindest in vitro, festgestellt werden, ob in einer Blutprobe dieses Protein nur im Zytosol vorkommt oder auch in der Zellmembran und somit auch, ob die Probe rein aus frischem Blut besteht oder bereits gelagerte Erythrozyten enthält. Allerdings bedarf dieser Ansatz noch weiterer In-vivo-Forschung. (92) Die bisher vielversprechendste Methode ist der „Athlete Biological Passport“ (ABP). (37) Er basiert auf der langfristigen Aufzeichnung von bestimmten biologischen Parametern einer jeden Athletin/eines jeden Athleten, welche

indirekt die Effekte durch erfolgtes Doping aufdecken sollen. (93) Im Falle von Blutdoping kommt das hämatologische Modul des ABP zum Einsatz, welches unter anderem die Variablen Hkt, Hb, Erythrozytenzahl, Retikulozytenanteil, MCV, MCH, MCHC beinhaltet. (36) Die aufgezeichneten Daten werden mithilfe einer Software ausgewertet und die verdächtigen Blutprofile werden von Experten evaluiert. (37)

6.10.3 Weitere Methoden im Blutdoping

Eine weitere Möglichkeit, um die Anzahl der roten Blutkörperchen im Körper zu erhöhen, ist die Stimulation der Erythropoese durch die Einnahme von **Cobalt**, z.B. in der Form von Cobaltchlorid. Der Körper soll auf dieses chemische Element genauso reagieren, wie auf eine Hypoxie. Der Abbau des Transkriptionsfaktors HIF-1 α wird verhindert, welcher dann an die DNA bindet, wo er die Transkription von Erythropoietin fördert. Cobalt ist allerdings sehr gesundheitsgefährdend. Es akkumuliert im Körper und verursacht dadurch schwere Organschäden an Leber, Niere und Schilddrüse. Zusätzlich soll es eine karzinogene Wirkung haben. Trotzdem besteht seit Jahren der Verdacht, dass viele Sportlerinnen/Sportler Cobaltsalze einnehmen. Entweder sind ihnen die Gefahren nicht bekannt oder sie nehmen sie bewusst in Kauf. Cobalt ist leicht zu bekommen, kostengünstig und schwierig nachzuweisen. (27)

Es gibt weitere Substanzen, welche die Aufnahme, den Transport oder die Abgabe von Sauerstoff ins Gewebe steigern sollen. **Perfluorcarbone** (PFCs) sind inerte organische Verbindungen, die abhängig vom Partialdruck O₂ und andere Gase aufnehmen und transportieren können und somit ähnlich wie rote Blutkörperchen funktionieren. PFCs sind lipophil und müssen in einer Emulsion infundiert werden. Die Lipidtröpfchen werden mittels Phagozytose in die Zellen des retikuloendothelialen Systems aufgenommen. PFCs werden nicht metabolisiert, sondern wieder zurück in den Blutkreislauf entlassen. Die Ausscheidung erfolgt über die Atemluft. PFCs der ersten Generation haben eine lange HWZ (65 Tage) und eine niedrige O₂-Aufnahmekapazität. PFCs der zweiten Generation haben eine kurze HWZ (4-6 Stunden), aber eine hohe O₂-Aufnahmekapazität. (58)

Efaproxiral (RSR 13) bindet an die α -Untereinheit von Hämoglobin und senkt damit die Sauerstoffaffinität. Die Sauerstoffbindungskurve wird nach rechts verschoben und O₂

leichter ins periphere Gewebe abgegeben. Die Wirkung tritt sofort nach der Infusion ein und hält ca. 3-6 Stunden an. (58)

Ein weiterer Versuch ist die **künstliche Zuführung von Hämoglobin**. Allerdings ist es im Blutkreislauf instabil und zerfällt in Dimere, was zu einer Vasokonstriktion und Nierenschäden führt. Durch Polymerisierung, Konjugation, Cross-Linking und Mikroverkapselung wurde versucht, dieses Problem zu umgehen. (58)

6.11 Gendoping

Mit zunehmendem Fortschritt in der medizinischen Forschung, insbesondere im Bereich der Gentherapie, wächst auch die Anzahl der Möglichkeiten im Doping. In den letzten Jahren rückte Gendoping immer mehr ins Rampenlicht. Die WADA deklariert die folgenden Methoden als verboten: (9)

1. Übertragung von Nukleinsäure-Polymeren oder Nukleinsäure-Analoga
2. Anwendung normaler oder genetisch veränderter Zellen

Es werden zwei verschiedene Arten von Gendoping unterschieden und zwar Gendoping im engeren Sinn und Gendoping im weiteren Sinn. Beim Erstgenannten wird künstliche DNA oder RNA mithilfe von Vektoren in den menschlichen Organismus eingebracht. Durch die Expression dieses genetischen Materials soll es, durch die Veränderung von physiologischen Zuständen, zu einer Leistungssteigerung kommen. Beim Gendoping im weiteren Sinn wird kein genetisches Material übertragen. Durch bestimmte Methoden, Medikamente oder Strategien kommt es zur Beeinflussung der Aktivität körpereigener Gene. (8)

In der Gentherapie und auch beim Gendoping im engeren Sinn werden zwei Strategien, welche in Abbildung 14 dargestellt sind, unterschieden. Der Gentransfer kann *in vivo* oder *ex vivo* stattfinden. Die **In-vivo-Strategie** wird auch als direkte Methode bezeichnet. Hierbei wird fremdes genetisches Material in den Blutkreislauf injiziert oder direkt in ein Gewebe bzw. Organ verabreicht. Bei der **Ex-vivo-Strategie** erfolgt der Gentransfer indirekt. Zellen werden aus dem menschlichen Organismus gewonnen und nach der genetischen Modifikation wieder in den Körper eingebracht. Für den Transfer in die Zelle

werden verschiedene Vektoren verwendet. Diese werden grob in viral und nicht-viral unterteilt. Zu den **viralen Vektoren** zählen Adenoviren, Adeno-assoziierte Viren, Herpesviren und Lentiviren. Welches Virus verwendet wird, hängt von den jeweiligen Eigenschaften, wie Effizienz des Gentransfers, Beladungskapazität mit Genen, Expressionsdauer, Gewebetropismus, Ausmaß der Immunogenität und Zytotoxizität ab. **Nicht-virale Techniken** sind weniger effektiv, aber auch weniger zytotoxisch. Dazu zählen physikalische Methoden, wie die Elektroporation oder Genkanone und chemische Methoden, bei denen man kationische Liposome oder biologisch abbaubare Polymere verwendet. (94)

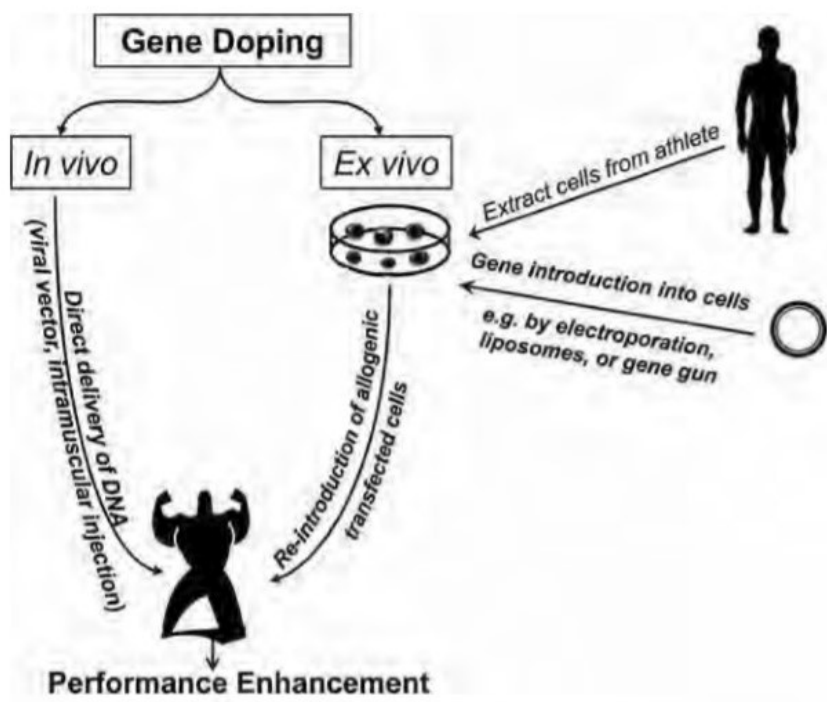


Abbildung 14 Strategien im Gendoping (73)

6.11.1 Potenzielle Zielgene

Es wurden bereits mehr als 200 Gene identifiziert, die für die körperliche Leistungsfähigkeit relevant sind. (95) Durch das Einfügen einer zusätzlichen Kopie des **Epo**-Gens in das menschliche Genom kann man eine Überexpression des Hormons Erythropoietin, welches für die Bildung von Erythrozyten verantwortlich ist, erreichen. Ist die Anzahl der roten Blutkörperchen höher, kann mehr Sauerstoff über die Lungen

aufgenommen werden und Endorgane, wie zum Beispiel die Muskulatur, werden besser versorgt. Allerdings steigt, vor allem bei unkontrollierter Expression des Gens, das Risiko, gefährliche Nebenwirkungen zu erleiden. Durch die Erhöhung des Hämatokrits kann es leichter zu Myokardinfarkten, Insulten und Thrombosen kommen. (94)

HIF-1 ist ein Protein, welches bei Prozessen, wie der Erythropoese oder der Angiogenese, beteiligt ist. Es besteht aus einer α - und β -Untereinheit. Bei Normoxie wird die α -Untereinheit an den beiden Prolyl-Resten durch das Enzym PH hydroxyliert und anschließend abgebaut. Bei Hypoxie findet keine Hydroxylierung statt und das Protein kann an der Regulator-Sequenz des Epo-Gens binden, was zu einer Up-Regulation der Genexpression führt. (94,96) Durch eine Punktmutation in der DNA-Sequenz für die Aminosäure Prolin, könnte eine stabile Form von HIF-1 konstruiert werden, da es vermutlich nicht mehr als Substrat für die Prolyl-Hydroxylase erkannt wird. (97)

VEGF ist ein Protein, welches in der Angiogenese eine wichtige Rolle spielt. Es fördert die Aussprossung neuer Gefäße aus bereits bestehenden Blutgefäßen. Wird mehr VEGF im Körper produziert, wird auch die Gefäßversorgung im Gewebe und somit die Versorgung mit Sauerstoff verbessert. Dies könnte man durch das Einbringen von mehreren VEGF-Gen-Kopien in die Muskulatur erreichen. (96)

Myostatin ist ein Protein, welches der Transforming-Growth-Factor- β -Superfamilie angehört. Es wird von der Muskulatur selbst produziert und hemmt das Muskelwachstum. Die Blockierung dieses Proteins würde eine Zunahme der Muskelmasse bedeuten, was besonders in Kraftsportarten relevant ist. Dies könnte man durch die Suppression des Myostatin-Gens oder durch die Antagonisierung des Proteins selbst, mithilfe eines monoklonalen Antikörpers, wie z.B. MYO-029 oder durch die Überexpression von Follistatin, dem physiologischen Antagonisten von Myostatin, erreichen. (94,98)

6.11.2 Nebenwirkungen und gesundheitliche Risiken

Gendoping birgt beträchtliche gesundheitliche Risiken, die nicht unterschätzt werden dürfen. Zum einen kann es bei der Übertragung des genetischen Materials und zum anderen auch durch das Produkt der eingeschleusten Gene, zum Beispiel bei unkontrollierter Expression, zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Die Vektoren

können eine überschießende Immunreaktion hervorrufen. (98) Die Gewebespezifität der Viren und somit das Einbringen genetischen Materials in andere als die Zielzelle kann nicht gewährleistet werden. (8) Bei Überexpression von GH, IGF-1 und HIF-1 besteht ein erhöhtes Risiko für Tumorbildungen und einer schnelleren Vaskularisierung des Tumors. Bei Überexpression des Epo-Gens kann es durch einen zu hohen Hämatokrit zu Störungen der Mikrozirkulation (z.B. Insult, Myokardinfarkt) kommen. (98)

6.11.3 Nachweis

Gendoping wurde im Jahr 2003 von der WADA verboten. (99) Aufgrund der Annahme, dass transgene und endogene Proteine kaum oder nicht voneinander zu unterscheiden sind, befürchtete man, dass die Entwicklung von Nachweismethoden sehr schwierig oder sogar unmöglich ist. (100) Allerdings konnten Lasne et al. (101) an Makaken zeigen, dass in den Muskel injiziertes transgenes und endogenes Epo, aufgrund ihres unterschiedlichen isoelektrischen Verhaltens, sich in ihrer Struktur nicht völlig gleichen können. Der Grund dafür sind die verschiedenen posttranslationalen Modifikationen (PTMs) des Proteins in Nieren- und Muskelzellen. Ein Review-Artikel von Baoutina et al. (100) behandelt mögliche Methoden zum Nachweis von Gendoping. Eine direkte Methode ist die Detektion von transgenen Proteinen, welche entweder vermehrt exprimiert werden und daher in einer größeren Menge vorkommen oder sich, durch die PTMs in einem anderen Gewebe, vom endogenen Ebenbild unterscheiden. Voraussetzung dafür ist aber, dass die Zielsubstanzen im Blut oder Urin vorkommen, wie es bei Epo oder Somatotropin der Fall ist, allerdings nicht bei nur lokal exprimierten Proteinen. Ein weiteres Problem ist, wenn die endogene und die transgene Form im selben Gewebe exprimiert werden oder kaum bis gar keine PTMs aufweisen. Es ist auch möglich, dass das Protein nicht durchgehend synthetisiert wird, sondern nur unter der Anwesenheit eines zusätzlichen, regulierenden Faktors (z.B. Hypoxie). (100) Eine andere Möglichkeit wäre die Detektion von viralen oder nicht-viralen Vektoren. Leider sind diese nicht sehr lange im Blut nachweisbar. (96) Es gibt auch indirekte Ansätze. Die Immunantwort auf Vektoren oder transgene Proteine könnte gemessen werden, wobei Letzteres kaum vorkommt. (100) Eine weitere indirekte Methode wäre, die Veränderungen in der Genexpression (Transkriptomik), in der Proteinexpression (Proteomik) oder in Stoffwechselprodukten (Metabonomik) zu analysieren. Dabei muss beachtet werden, dass Änderungen durch das individuelle

genetische Profil, die Ernährung und andere Umweltfaktoren verursacht werden können. (98)

6.12 Beta-Blocker

6.12.1 Pharmakologie

β -Blocker hemmen kompetitiv β -Adrenozeptoren. Es gibt β 1- und β 2-Rezeptoren. Durch die Hemmung dieser Rezeptoren wird die Wirkung der Katecholamine aufgehoben. Die Bindung von Katecholaminen an β 1-Rezeptoren führt zu einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung am Herzen und an β 2-Rezeptoren zu einer erschlaffenden Wirkung an der glatten Muskulatur von Bronchien, Trachea, Koronararterien, Skelettmuskelarteriolen und Darm. Zusätzlich werden die Stoffwechseleffekte der Katecholamine, wie Glykogenolyse und Lipolyse, unterdrückt. (11,14)

Man unterscheidet nicht-selektive und β 1-selektive β -Blocker. Die Selektivität ist allerdings nur relativ und nicht absolut. Sie geht bei einer höheren Dosierung oft verloren. Zu den nicht-selektiven zählen unter anderem Propranolol, Bupranolol, Metipranolol, Penbutolol, Timolol und Sotalol. Zu den β 1-selektiven gehören Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Metoprolol, Bisoprolol und Talinolol. (14)

6.12.2 Nebenwirkungen

Durch die Hemmung der β -Rezeptoren kommt es zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes, zu einer reduzierten Kontraktilität des Herzens, Bradykardien, hypotonen Kreislaufstörungen, Störungen der peripheren Durchblutung, Schwindelgefühl und Lustlosigkeit. Ebenso kommt es zu einer Förderung des metabolischen Syndroms aufgrund einer Verringerung des Energieverbrauchs, Gewichtszunahme, Erhöhung der Insulintoleranz und Fettstoffwechselstörungen. Außerdem kann es zu unspezifischen Beschwerden, wie gastrointestinale Nebenwirkungen mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe und zentralnervöse Störungen mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Benommenheit und Kopfschmerzen kommen. (8,14)

6.12.3 Verwendung im Sport

β-Blocker sollen in bestimmten Sportarten zu einer Leistungssteigerung führen. Dazu zählen vor allem Sportarten, in denen eine innere Ruhe und Konzentrationsfähigkeit, sowie Präzision und Genauigkeit benötigt werden. Die bessere Leistungsfähigkeit wird auf die Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks, sowie des Angst- und Anspannungsgefühls zurückgeführt. Durch die dämpfenden neurologischen Effekte werden Ängstlichkeit und Nervosität reduziert, welche sich normalerweise durch eine erhöhte Herzfrequenz und Muskelzittern bemerkbar machen. In Ausdauersportarten haben diese Substanzen den gegenteiligen Effekt. Es würde durch die verminderte anaerobe Kapazität, aufgrund der reduzierten Glykogenolyse in den Skelettmuskeln und der reduzierten Lipolyse, zu einer Leistungsabnahme kommen. (8,102)

7 Diskussion

Wie der Ergebnisteil dieser Arbeit zeigt, gibt es eine Vielzahl an Substanzen und Methoden, die zu Dopingzwecken missbraucht werden können. Am meisten Literatur findet man über anabole androgene Steroide und Blutdoping. Das Thema Gendoping ist in den letzten Jahren durch die zunehmenden Fortschritte in der Medizin immer mehr zur Diskussion geworden.

Die am häufigsten nachgewiesenen Substanzgruppen, die 2014 im Anti-Doping Administration and Management System (ADAMS) dokumentiert wurden, waren anabole Substanzen (48 %), Stimulanzien (15 %) und Diuretika bzw. Maskierungsmittel (13 %). Die beliebtesten Substanzen der einzelnen Gruppen sind Stanozolol, Erythropoietin, Terbutalin, Tamoxifen, Furosemid, Methylhexanamin, Morphin, Carboxy-THC, Budesonid und Propranolol. (103)

Die WADA hat einen Bericht über die Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln für das Jahr 2014 veröffentlicht. 217.762 Proben wurden in akkreditierten Laboratorien analysiert. 2.287 Ergebnisse waren positiv. Davon wurden 1.462 als Verstöße gegen die Anti-Doping-Regeln bestätigt. In den anderen Fällen gab es zum Beispiel medizinische Ausnahmegenehmigungen oder die endgültige Entscheidung war noch ausständig. (104) Im Vergleich zum Jahr 2013, in dem 207.513 Proben zu 2.540 positiven Ergebnissen und 1.687 Verstößen (105) geführt hatten, wurden weniger Dopingsubstanzen nachgewiesen.

Entweder sind die Dopingstrategien besser geworden oder es wurde tatsächlich weniger gedopt. Meiner Ansicht nach, trifft eher Ersteres zu.

In einem Interview von Sports Illustrated mit Leistungssportlerinnen/Leistungssportlern wurden zwei Fragen gestellt. Die erste war, ob sie eine Dopingsubstanz einnehmen würden, wenn sie wüssten, dass sie damit gewinnen würden, ohne erwischt zu werden? In 98 % wurde die Frage mit „ja“ beantwortet. Die zweite Frage war, ob sie eine Dopingsubstanz einnehmen würden, mit der sie in den nächsten 5 Jahren alle Wettkämpfe gewinnen würden, ohne erwischt zu werden, aber danach sterben müssten? Hier haben über 50 % mit „ja“ geantwortet. (2) Diese beiden Fragen zeigen, wie wichtig für die Athletinnen/Athleten Gewinnen ist, dass selbst ein früher Tod nicht immer eine ausreichende Abschreckung darstellt und sie bereit sind, einen hohen Preis für den Erfolg zu zahlen. Außerdem wird klar, dass vermutlich jede Sportlerin/jeder Sportler illegale Dopingsubstanzen verwenden würde, gäbe es keine Dopingkontrollen. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass weiterhin eine ständige Anti-Doping-Arbeit geleistet wird. Diese sollte bereits in jungen Jahren ansetzen, um zu verhindern, dass der Nachwuchs auf den falschen Weg gerät. Hat man einmal damit angefangen, verbotene Substanzen zur Leistungssteigerung zu nehmen, ist es wahrscheinlich sehr schwierig, wieder damit aufzuhören.

Genauso von Bedeutung ist es, dass weiterhin Forschung zur Entwicklung neuer und zur Verbesserung bereits existierender Nachweismethoden betrieben wird. Wie es am Beispiel von Tetrahydrogestrinon gezeigt wurde, gibt es mit ziemlicher Sicherheit einige Dopingsubstanzen, welche noch nicht nachgewiesen werden können oder überhaupt noch nicht bekannt sind.

Neben der Überwachung und Kontrolle ist es ebenso wichtig, entsprechende Arbeit in der Dopingprophylaxe zu leisten. Eine Aufklärung über gesundheitliche Nebenwirkungen und auch ethische Aspekte sollten nicht zu kurz kommen. Damit muss schon bei jungen Sportlerinnen/Sportlern begonnen werden, um zu verhindern, dass sie in ein Umfeld geraten, in dem Doping als unausweichlicher Bestandteil im Leistungssport angesehen wird. Ein Problem ist, dass nicht nur einzelne Personen dafür verantwortlich sind, sondern es ein großes Netzwerk gibt. Das zeigt der erst kürzlich eingetretene russische Dopingkandal, welcher von dem kanadischen Juristen Richard H. McLaren untersucht

wurde. (106) Aus seinem Bericht geht hervor, dass das jahrelang ausgeübte und staatlich angeordnete Dopingsystem von höchsten politischen Kreisen gedeckt wurde. Die akkreditierten Laboratorien in Moskau und Sochi, das Sportministerium, das russische Spitzensportzentrum (CSP) und sogar der russische Inlandsgeheimdienst (FSB) waren in die Manipulation von Dopingproben involviert.

Das Thema Doping wird immer ein Teil des Leistungssports sein. Trotz der Anti-Doping-Bemühungen werden ständig Strategien gefunden, um nicht als Dopingsünder entlarvt zu werden. Spannend bleibt, in welche Richtung sich Gendoping entwickelt. Zurzeit ist diese Methode noch sehr wenig erforscht und die gesundheitlichen Gefahren sind schwer einzuschätzen. Es bleibt die Frage, ob es den Athletinnen/Athleten das Risiko wert ist oder ob es vielleicht sogar Personen gibt, die diese Methode bereits ausprobiert haben.

8 Literaturverzeichnis

(1) Clasing D, editor. Doping und seine Wirkstoffe: Verbotene Arzneimittel im Sport. 2nd ed. Balingen: Spitta; 2010.

(2) Baron DA, Martin DM, Abol Magd S. Doping in sports and its spread to at-risk populations: an international review. World Psychiatry 2007 Jun;6(2):118-23.

(3) Reardon CL, Creado S. Drug abuse in athletes. Subst Abuse Rehabil 2014 Aug 14;5:95-105.

(4) Macauley D. Doping in sport - a warning from history. BMJ 2007 Sep 22;335(7620):618.

(5) Gründe für Doping. Available at:
<http://www.bleibsauber.nada.at/de/warum-wird-gedopt>. Accessed August 18, 2016.

(6) World Anti-Doping Code. Available at:
<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>. Accessed July 28, 2016.

(7) Aufgaben & Ziele der NADA Austria. Available at:
<https://www.nada.at/de/nada-austria/aufgaben--ziele>. Accessed July 28, 2016.

(8) Raschka C, Nowacki P, Zichner L, May R. Doping: Klinik - Wirkstoffe - Methoden - Prävention. Stuttgart: Schattauer; 2011.

(9) Verbotsliste 2016. Available at:
<https://www.nada.at/files/doc/Listen/Verbotsliste-2016.pdf>. Accessed May 30, 2016.

(10) Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, Kanayama G, Leone JE, Pavlovich M, et al. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Anabolic-Androgenic Steroids. J Athl Train 2012 Sep-Oct;47(5):567-88.

(11) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe).

- (12) Horn F. Biochemie des Menschen. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (13) Rane A, Ekstrom L. Androgens and doping tests: genetic variation and pit-falls. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Jul;74(1):3-15.
- (14) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 9th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008.
- (15) Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):502-21.
- (16) Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem* 1997 Jul;43(7):1262-79.
- (17) Catlin DH, Sekera MH, Ahrens BD, Starcevic B, Chang YC, Hatton CK. Tetrahydrogestrinone: discovery, synthesis, and detection in urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004;18(12):1245-9.
- (18) Joseph JF, Parr MK. Synthetic Androgens as Designer Supplements. *Curr Neuropharmacol* 2015 Jan;13(1):89-100.
- (19) Haendler B, Cleve A. Recent developments in antiandrogens and selective androgen receptor modulators. *Mol Cell Endocrinol* 2012 Apr 16;352(1-2):79-91.
- (20) Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med* 2014 May;48(10):820-6.
- (21) Chen J, Kim J, Dalton JT. Discovery AND Therapeutic Promise OF Selective Androgen Receptor Modulators. *Mol Interv* 2005 Jun;5(3):173-88.
- (22) Nachman KE, Smith TJ. Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk. *Curr Environ Health Rep* 2015 Mar;2(1):1-14.

- (23) Centner TJ, Alvey JC, Stelzleni AM. Beta agonists in livestock feed: status, health concerns, and international trade. *J Anim Sci* 2014 Sep;92(9):4234-40.
- (24) Elliott S. Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):529-41.
- (25) Heuberger JAAC, Cohen Tervaert JM, Schepers FML, Vliegenthart ADB, Rotmans JJ, Daniels JMA, et al. Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and a negative risk-benefit. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Jun;75(6):1406-21.
- (26) Robinson N, Giraud S, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P, et al. Erythropoietin and blood doping. *Br J Sports Med* 2006 Jul;40(Suppl 1):i30-4.
- (27) Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes? *J Occup Med Toxicol* 2006 Jul 24;1:18.
- (28) Entwicklungsstufen der Erythropoese. Available at:
<http://dsas9a9gxtv2e.cloudfront.net/content/haematol/99/11/1647/F1.large.jpg>.
Accessed August 30, 2016.
- (29) Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. (Taschenlehrbuch).
- (30) John MJ, Jaison V, Jain K, Kakkar N, Jacob JJ. Erythropoietin use and abuse. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 Mar-Apr;16(2):220-7.
- (31) Storrington PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B, et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998 Jan;100(1):79-89.
- (32) Powell J, Gurk-Turner C. Darbepoetin alfa (Aranesp). *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2002 Jul;15(3):332-5.
- (33) Ohashi N, Sakao Y, Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012 Mar 30;5:53-60.

- (34) Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003 Jul;79(933):367-76.
- (35) Pottgiesser T, Schumacher YO. Current strategies of blood doping detection. *Anal Bioanal Chem* 2013 Dec;405(30):9625-39.
- (36) Jelkmann W, Lundby C. Blood doping and its detection. *Blood* 2011 Sep 1;118(9):2395-404.
- (37) Lundby C, Robach P, Saltin B. The evolving science of detection of 'blood doping'. *Br J Pharmacol* 2012 Mar;165(5):1306-15.
- (38) Morkeberg J. Blood manipulation: current challenges from an anti-doping perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:627-31.
- (39) Buisson C, Marchand A, Bailloux I, Lahaussais A, Martin L, Molina A. Detection by LC-MS/MS of HIF stabilizer FG-4592 used as a new doping agent: Investigation on a positive case. *J Pharm Biomed Anal* 2016 Mar 20;121:181-7.
- (40) Forristal CE, Levesque JP. Targeting the hypoxia-sensing pathway in clinical hematology. *Stem Cells Transl Med* 2014 Feb;3(2):135-40.
- (41) Hypoxie-induzierter Faktor bei Norm- und Hypoxie. Available at: <http://www.pjh.fr/wordpress/wp-content/uploads/2010/05/leu200954fl.jpg>. Accessed August 31, 2016.
- (42) Thevis M, Piper T, Geyer H, Schaefer MS, Schneemann J, Kienbaum P, et al. Urine analysis concerning xenon for doping control purposes. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2015 Jan 15;29(1):61-6.
- (43) Thevis M, Kuuranne T, Geyer H, Schänzer W. Annual banned-substance review: analytical approaches in human sports drug testing. *Drug Test Anal* 2015 Jan;7(1):1-20.
- (44) Stenman UH, Hotakainen K, Alfthan H. Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):569-83.

- (45) Handelsman DJ. Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May;91(5):1646-53.
- (46) Handelsman DJ, Goebel C, Idan A, Jimenez M, Trout G, Kazlauskas R. Effects of recombinant human LH and hCG on serum and urine LH and androgens in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Sep;71(3):417-28.
- (47) Reporting & management of hCG und LH findings in male athletes. Available at: <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-guidelines-hcg-lh-findings-v2.0-2015-en.pdf>. Accessed August 2, 2016.
- (48) Woldemariam GA, Butch AW. Immunoextraction-tandem mass spectrometry method for measuring intact human chorionic gonadotropin, free β -subunit, and β -subunit core fragment in urine. *Clin Chem* 2014 Aug;60(8):1089-97.
- (49) Holt RI, Sonksen PH. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):542-56.
- (50) Erotokritou-Mulligan I, Holt RI, Sonksen PH. Growth hormone doping: a review. *Open Access J Sports Med* 2011 Jul 27;2:99-111.
- (51) Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* 2006 Jul;40(Suppl 1):i35-9.
- (52) Ding J, List EO, Okada S, Kopchick JJ. Perspective: proteomic approach to detect biomarkers of human growth hormone. *Growth Horm IGF Res* 2009 Aug;19(4):399-407.
- (53) Ding J, Okada S, Jorgensen JO, Kopchick JJ. Novel serum protein biomarkers indicative of growth hormone doping in healthy human subjects. *Proteomics* 2011 Sep;11(17):3565-71.
- (54) Brett J, Dawson AH, Brown JA. Clenbuterol toxicity: a NSW poisons information centre experience. *Med J Aust* 2014 Mar 3;200(4):219-21.
- (55) Kierzkowska B, Stanczyk J, Kasprzak JD. Myocardial infarction in a 17-year-old body builder using clenbuterol. *Circ J* 2005 Sep;69(9):1144-6.

- (56) Fragkaki AG, Georgakopoulos C, Sterk S, Nielen MW. Sports doping: emerging designer and therapeutic beta2-agonists. *Clin Chim Acta* 2013 Oct 21;425:242-58.
- (57) Handelsman DJ. Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):598-605.
- (58) Mottram D, Chester N, editors. *Drugs in Sport*. 6th ed. London: Taylor & Francis; 2015.
- (59) Matsakas A, Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *Int J Sports Med* 2005 Mar;26(2):83-9.
- (60) Fedoruk MN, Rupert JL. Myostatin inhibition: a potential performance enhancement strategy? *Scand J Med Sci Sports* 2008 Apr;18(2):123-31.
- (61) Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008 May;63(5):561-71.
- (62) Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev* 2011 Sep 15;25(18):1895-908.
- (63) Manio MCC, Inoue K, Fujitani M, Matsumura S, Fushiki T. Combined pharmacological activation of AMPK and PPAR δ potentiates the effects of exercise in trained mice. *Physiol Rep* 2016 Mar 20;4(5):e12625.
- (64) Handschin C. Caloric restriction and exercise "mimetics": ready for prime time? *Pharmacol Res* 2016 Jan;103:158-66.
- (65) Bishop-Bailey D. Mechanisms governing the health and performance benefits of exercise. *Br J Pharmacol* 2013 Nov;170(6):1153-66.
- (66) Narkar VA, Downes M, Yu RT, Embler E, Wang YX, Banayo E, et al. AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics. *Cell* 2008 Aug 8;134(3):405-15.
- (67) Hughes D. Meldonium and the Prohibited List. *Aust Prescr* 2016 Jun;39(3):102.

- (68) Stuart M, Schneider C, Steinbach K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games. *Br J Sports Med* 2016 Jun;50(11):694-8.
- (69) Wirkungsmechanismus von Meldonium. Available at:
http://www.pharmawiki.ch/wiki/media/Meldonium_2.png. Accessed August 31, 2016.
- (70) Arduini A, Zammit VA. A tennis lesson: sharp practice in the science behind the Sharapova case. *Postgrad Med J* 2016 Aug;92(1090):429-30.
- (71) Gorgens C, Guddat S, Dib J, Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Mildronate (Meldonium) in professional sports - monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography - high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Test Anal* 2015 Nov-Dec;7(11-12):973-9.
- (72) Tretzel L, Gorgens C, Geyer H, Thomas A, Dib J, Guddat S, et al. Analyses of meldonium (Mildronate) from blood, dried blood spots (DBS), and urine suggest drug incorporation into erythrocytes. *Int J Sports Med* 2016 Jun;37(6):500-2.
- (73) Thieme D, Hemmersbach P, editors. *Doping in Sports*. Berlin: Springer; 2010. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol 195).
- (74) Thevis M, Thomas A, Schänzer W. Doping control analysis of selected peptide hormones using LC-MS(/MS). *Forensic Sci Int* 2011 Dec 10;213(1-3):35-41.
- (75) Thomas A, Brinkkotter P, Schänzer W, Thevis M. Metabolism of human insulin after subcutaneous administration: A possible means to uncover insulin misuse. *Anal Chim Acta* 2015 Oct 15;897:53-61.
- (76) Angriffsorte der Diuretika. Available at:
http://images.slideplayer.org/1/208975/slides/slide_4.jpg. Accessed August 30, 2016.
- (77) Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botre F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol* 2010 Sep;161(1):1-16.
- (78) Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):606-22.

- (79) Avois L, Robinson N, Saudan C, Baume N, Mangin P, Saugy M. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br J Sports Med* 2006 Jul;40(Suppl 1):i16-20.
- (80) Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013 Jun;27(6):479-96.
- (81) Pesta DH, Angadi SS, Burtcher M, Roberts CK. The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutr Metab (Lond)* 2013 Dec 13;10:71.
- (82) Huestis MA, Mazzoni I, Rabin O. Cannabis in sport: anti-doping perspective. *Sports Med* 2011 Nov 1;41(11):949-66.
- (83) Dvorak J, Feddermann N, Grimm K. Glucocorticosteroids in football: use and misuse. *Br J Sports Med* 2006 Jul;40(Suppl 1):i48-54.
- (84) Einflussfaktoren der aeroben Kapazität. Available at: <http://d4nuk0dd6nrma.cloudfront.net/wp-content/uploads/2012/11/blood-doping-equation-1.jpg>. Accessed August 31, 2016.
- (85) Malm CB, Khoo NS, Granlund I, Lindstedt E, Hult A. Autologous doping with cryopreserved red blood cells - effects on physical performance and detection by multivariate statistics. *PLoS One* 2016 Jun 10;11(6):e0156157.
- (86) Jones M, Tunstall Pedoe DS. Blood doping - a literature review. *Br J Sports Med* 1989 Jun;23(2):84-8.
- (87) Plumb JOM, Otto JM, Grocott MPW. "Blood doping" from Armstrong to prehabilitation: manipulation of blood to improve performance in athletes and physiological reserve in patients. *Extrem Physiol Med* 2016 Feb 29;5:5.
- (88) Nelson M, Popp H, Sharpe K, Ashenden M. Proof of homologous blood transfusion through quantification of blood group antigens. *Haematologica* 2003 Nov;88(11):1284-95.
- (89) Donati F, Stampella A, de la Torre X, Botre F. Investigation on the application of DNA forensic human identification techniques to detect homologous blood transfusions in doping control. *Talanta* 2013 Jun 15;110:28-31.

- (90) Stampella A, Di Marco S, Pirri D, de la Torre X, Botre F, Donati F. Application of DNA-based forensic analysis for the detection of homologous transfusion of whole blood and of red blood cell concentrates in doping control. *Forensic Sci Int* 2016 Aug;265:204-10.
- (91) Leuenberger N, Schumacher YO, Pradervand S, Sander T, Saugy M, Pottgiesser T. Circulating microRNAs as Biomarkers for Detection of Autologous Blood Transfusion. *PLoS One* 2013 Jun 20;8(6):e66309.
- (92) Marrocco C, Pallotta V, D'alessandro A, Alves G, Zolla L. Red blood cell populations and membrane levels of peroxiredoxin 2 as candidate biomarkers to reveal blood doping. *Blood Transfus* 2012 May;10(Suppl 2):s71-7.
- (93) Athlete Biological Passport. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/athlete-biological-passport>. Accessed July 30, 2016.
- (94) Brzezianska E, Domanska D, Jegier A. Gene doping in sport - perspectives and risks. *Biol Sport* 2014 Dec;31(4):251-9.
- (95) Battery L, Solomon A, Gould D. Gene doping: Olympic genes for Olympic dreams. *J R Soc Med* 2011 Dec;104(12):494-500.
- (96) Oliveira RS, Collares TF, Smith KR, Collares TV, Seixas FK. The use of genes for performance enhancement: doping or therapy? *Braz J Med Biol Res* 2011 Dec;44(12):1194-201.
- (97) Gould D. Gene doping: gene delivery for olympic victory. *Br J Clin Pharmacol* 2013 Aug;76(2):292-8.
- (98) Wells DJ. Gene doping: the hype and the reality. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):623-31.
- (99) Perez IC, Le Guiner C, Ni W, Lyles J, Moullier P, Snyder RO. PCR-based detection of gene transfer vectors: application to gene doping surveillance. *Anal Bioanal Chem* 2013 Dec;405(30):9641-53.

(100) Baoutina A, Alexander IE, Rasko JE, Emslie KR. Developing strategies for detection of gene doping. *J Gene Med* 2008 Jan;10(1):3-20.

(101) Lasne F, Martin L, de Ceaurriz J, Larcher T, Moullier P, Chenuaud P. "Genetic Doping" with erythropoietin cDNA in primate muscle is detectable. *Mol Ther* 2004 Sep;10(3):409-10.

(102) Davis E, Loiacono R, Summers RJ. The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *Br J Pharmacol* 2008 Jun;154(3):584-97.

(103) 2014 Anti-Doping Testing Figures Report. Available at: <https://www.nada.at/files/doc/Statistiken/WADA-Statistik-2014-Dopingkontrollen.pdf>. Accessed August 18, 2016.

(104) 2014 Anti-Doping Rule Violations (ADRVs) Report. Available at: <https://www.nada.at/files/doc/Statistiken/wada-2014-adrv-report-en.pdf>. Accessed August 18, 2016.

(105) 2013 Anti-Doping Rule Violations (ADRVs) Report. Available at: <https://www.nada.at/files/doc/Statistiken/wada-2013-adrv-report-en.pdf>. Accessed August 18, 2016.

(106) McLaren R. The independent person report. Available at: https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/20160718_ip_report_newfinal.pdf. Accessed August 26, 2016.

Anhang

Verbotsliste 2016 (gekürzt)

Substanzen und Methoden, die zu allen Zeiten
(in und außerhalb von Wettkämpfen) verboten sind

S0. Nicht zugelassene Substanzen

S1. Anabole Substanzen

1. Anabole androgene Steroide (AAS)

- a. Exogene AAS (z.B. Clostebol, Danazol, Gestrinon, Metandienon, Metenolon, Nandrolon, 19-Norandrostendion, Stanozolol, Tetrahydrogestrinon, Trenbolon)
- b. Endogene AAS bei exogener Verabreichung (z.B. Androstendiol, Androstendion, Dihydrotestosteron, Prasteron)

2. Andere anabole Substanzen

Clenbuterol, Selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren (z.B. Andarin und Ostarin), Tibolon, Zeranol und Zilpaterol.

S2. Peptidhormone, Wachstumsfaktoren, verwandte Substanzen und Mimetika

1. Erythropoetin-Rezeptor-Agonisten (z.B. Erythropoetin, Darbepoetin)
2. Hypoxie-induzierter Faktor (HIF)-Stabilisatoren (z.B. Cobalt und FG4592) sowie HIF-Aktivatoren (z.B. Argon, Xenon)
3. Choriongonadotropin und Luteinisierendes Hormon sowie ihre Releasingfaktoren (z.B. Buserelin, Gonadorelin und Leuprorelin)
4. Corticotropine und ihre Releasingfaktoren (z.B. Corticorelin)
5. Wachstumshormon und seine Releasingfaktoren, einschließlich Wachstumshormon-Releasing-Hormon und seine Analoga (z.B. CJC-1295, Sermorelin und Tesamorelin), Wachstumshormon-Sekretagoge (z.B. Ghrelin und Ghrelin-Mimetika), Wachstumshormon-Releasing-Peptide (z.B. Alexamorelin, GHRP-6, Hexarelin und Pralmorelin)

S3. Beta-2-Agonisten

Alle Beta-2-Agonisten sind verboten. Ausgenommen hiervon ist die inhalative Anwendung von Salbutamol, Formoterol und Salmeterol.

S4. Hormone und Stoffwechselmodulatoren

1. **Aromatasehemmer** (z.B. Aminoglutethimid; Anastrozol; Androstatriendion; 4-Androsten-3,6,17-trion; Exemestan; Formestan; Letrozol und Testolacton)
2. **Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren** (z.B. Raloxifen, Tamoxifen und Toremifen)
3. **Andere antiestrogene Substanzen** (z.B. Clomifen, Cyclofenil und Fulvestrant)
4. **Substanzen, welche die Myostatinfunktion(en) verändern**
5. **Stoffwechsel-Modulatoren:**
 - a. **Aktivatoren der AMP-aktivierten Proteinkinase und PPAR δ -Agonisten** (z.B. AICAR und GW1516)
 - b. **Insuline und Insulin-Mimetika**
 - c. **Meldonium**
 - d. **Trimetazidin**

S5. Diuretika und Maskierungsmittel

- **Desmopressin, Probenecid, Plasmaexpander**
- **Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Canrenon, Chlortalidon, Etacrynsäure, Furosemid, Indapamid, Metolazon, Spironolacton, Thiazide, Triamteren und Vaptane**

M1. Manipulation von Blut und Blutbestandteilen

1. Die Verabreichung oder Wiederzufuhr jeglicher Menge von autologem, allogem (homologem) oder heterologem Blut oder Produkten aus roten Blutkörperchen jeglicher Herkunft in das Kreislaufsystem.
2. Die künstliche Erhöhung der Aufnahme, des Transports oder der Abgabe von Sauerstoff. (z.B. **Perfluorchemikalien, Efavoxiral und veränderte Hämoglobinprodukte**)
3. Jegliche Form der intravaskulären Manipulation von Blut oder Blutbestandteilen mit physikalischen oder chemischen Mitteln.

M2. Chemische und physikalische Manipulation

1. Die tatsächliche oder versuchte unzulässige Einflussnahme, um die Integrität und Validität der Proben, die während der Dopingkontrollen genommen werden, zu verändern. Hierunter fallen unter anderem: Der Austausch und/oder die Verfälschung von Urin, zum Beispiel mit Proteasen.
2. Intravenöse Infusionen und/oder Injektionen von mehr als 50 ml innerhalb eines Zeitraums von sechs Stunden, es sei denn, sie werden rechtmäßig im Zuge von Krankenhauseinweisungen, chirurgischen Eingriffen oder klinischen Untersuchungen verabreicht.

M3. Gendoping

1. Die Übertragung von Nukleinsäure-Polymeren oder Nukleinsäure-Analoga;
2. die Anwendung normaler oder genetisch veränderter Zellen.

Im Wettkampf verbotene Substanzen und Methoden

S6. Stimulanzen

z.B. **Amphetamin**, **Cocain**, **Methamphetamin**, **Modafinil**, **Prenylamin**, **Mephedron**, **Ephedrin**; **Epinephrin**; **Methylendioxyamphetamin**; **Methylphenidat**; **Octopamin**; **Phenethylamin** und seine **Derivate**; **Pseudoephedrin**; **Selegilin** und **Strychnin**

S7. Narkotika

Buprenorphin; **Dextromoramid**; **Diamorphin** (Heroin); **Fentanyl** und seine **Derivate**; **Hydromorphon**; **Methadon**; **Morphin**; **Oxycodon**; **Oxymorphon**; **Pentazocin** und **Pethidin**.

S8. Cannabinoide

Natürliche (**Cannabis**, **Haschisch**, **Marihuana**) und synthetische Formen (**THC**) und **Cannabinomimetika** (z.B. „Spice“)

S9. Glucocorticoide

Alle **Glucocorticoide** sind verboten, wenn sie oral, intravenös, intramuskulär oder rektal verabreicht werden.

In bestimmten Sportarten verbotene Substanzen

P1. Alkohol

Alkohol (**Ethanol**) ist in bestimmten Sportarten (Bogenschießen, Luftsport, Motorbootsport und Motorsport) nur im Wettkampf verboten.

P2. Beta-Blocker

Betablocker sind in bestimmten Sportarten (Billard, Darts, Golf, Motorsport, Schießen, Skifahren/Snowboarding und Unterwassersport) nur im Wettkampf und im Bogenschießen und Schießen auch außerhalb von Wettkämpfen verboten.

z.B. **Atenolol**, **Bisoprolol**, **Carvedilol**, **Esmolol**, **Metoprolol**, **Propranolol**, **Sotalol** und **Timolol**