

Diplomarbeit

**Demaskierung von nicht kommuniziertem missbräuchlichem
Arzneimittelgebrauch zur frühzeitigen Diagnostik und Prävention
pharmakologisch induzierter Krankheitsbilder**

eingereicht von

Alexander Meyer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, 23.11.2022

Eidesstaatliche Erklärung

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

Graz, am 23.11.2022

Alexander Meyer eh.

DANKSAGUNGEN

Mein Dank gilt meinen Eltern, welche mich auf meinem gesamten Bildungsweg unterstützt haben, sowie meinem Bruder. Ebenso danke ich Frau Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿphil. Dr.ⁱⁿh.c. Irmgard Lippe für die Betreuung dieser Diplomarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNGEN.....	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ABSTRACT (DEUTSCH)	10
ABSTRACT (ENGLISCH).....	11
1. EINLEITUNG.....	12
2. MATERIAL UND METHODEN	13
3. ARZNEIMITTELMISSBRAUCH IM SPORT.....	14
3.1. DEFINITION	14
3.2. PRÄVALENZ	16
3.3. GRAUBEREICHE.....	17
3.4. MOTIVATION.....	17
3.5. SPEZIALFALL BODYBUILDING.....	18
3.5.1. <i>Allgemein</i>	18
3.5.2. <i>Manipulationen des Kohlenhydrat-, Wasser- und Elektrolytstoffwechsels</i>	18
3.5.3. <i>Medikamenten-Missbrauch</i>	21
4. PHARMAKOLOGIE DER LEISTUNGSSTEIGERNDEN SUBSTANZEN.....	22
4.1. VERWENDETE ARZNEIMITTEL.....	22
4.2. ANDROGENE ANABOLE STEROIDE.....	22
4.2.1. <i>Endogene Biosynthese</i>	22
4.2.2. <i>Ausscheidung</i>	24
4.2.3. <i>Stoffwechselwege</i>	25

4.2.4.	<i>Molekularer Wirkmechanismus</i>	26
4.2.5.	<i>Wirkung</i>	28
4.2.6.	<i>Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit</i>	30
4.2.7.	<i>Medizinische Indikationen</i>	32
4.2.8.	<i>Geschichte und Beschaffungsmöglichkeiten für anabole Steroide</i>	33
4.2.9.	<i>Medizinische Betreuung und Dosierung</i>	34
4.2.10.	<i>Derivate des Testosterons</i>	35
4.2.11.	<i>Indirektes Doping</i>	48
4.2.12.	<i>Nachweis</i>	48
4.2.13.	<i>Nebenwirkungen</i>	51
4.3.	SELEKTIVE ANDROGEN-REZEPTOR MODULATOREN	71
4.4.	SOMATOTROPIN UND INSULIN-LIKE-GROWTH-FACTOR-1	72
4.5.	INSULIN	73
4.5.1.	<i>Einsatzgebiete und Wirkung</i>	73
4.5.2.	<i>Synergismus mit Somatotropin</i>	74
4.5.3.	<i>Nebenwirkungen</i>	75
4.6.	ERYTHROPOIETIN	75
4.6.1.	<i>Wirkung</i>	75
4.6.2.	<i>Risiken</i>	75
4.7.	B ₂ -SYMPATHOMIMETIKA	76
4.7.1.	<i>Wirkung</i>	76
4.7.2.	<i>Nebenwirkungen</i>	77
4.8.	DIURETIKA UND MASKIERUNGSMITTEL	77
4.8.1.	<i>Diuretika</i>	77
4.8.2.	<i>Probenecid</i>	77
4.8.3.	<i>Epi-testosteron</i>	77
4.8.4.	<i>5-α-Reduktase-Inhibitoren</i>	78

4.8.5.	<i>Volumensubstitution</i>	78
4.9.	THERMOGENE SUBSTANZEN	78
4.9.1.	<i>Schilddrüsenhormone</i>	78
4.9.2.	<i>DNP</i>	78
4.10.	PSYCHOAKTIVE SUBSTANZEN	79
4.10.1.	<i>Stimulantien</i>	79
4.10.2.	<i>Opioide</i>	79
4.11.	MEDIKAMENTE ZUR REDUKTION DER NEBENWIRKUNGEN	80
4.11.1.	<i>Aromatase-Inhibitoren</i>	80
4.11.2.	<i>Selektive-Östrogen-Rezeptor-Modulatoren</i>	81
4.11.3.	<i>5-alpha-Reduktase-Inhibitoren</i>	81
5.	ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN UND GESUNDHEITLICHE KONSEQUENZEN DER POLYPHARMAZIE	83
5.1.	ALLGEMEIN	83
5.2.	CYTOCHROM P450-METABOLISMUS UND AGGRESSION: STIMULANTIEN UND ANABOLE STEROIDE	84
5.3.	HÄMATOLOGISCHES SYSTEM: ERYTHROPOIETIN, DIURETIKA UND ANABOLE STEROIDE	85
5.4.	KARDIOVASKULÄRES SYSTEM: CLENBUTEROL, SCHILDDRÜSENHORMONE, STIMULANTIEN, SOMATOTROPIN UND ANABOLE STEROIDE	85
5.4.1.	<i>Arrhythmien und Herzinsuffizienz</i>	85
5.5.	ELEKTROLYTHAUSHALT: INSULIN UND DIURETIKA	86
5.6.	GLUKOSESTOFFWECHSEL UND KANZEROGENESE: SOMATOTROPIN, IGF-1, CLENBUTEROL, INSULIN UND ANABOLE STEROIDE	86
5.6.1.	<i>Glukosetoleranzstörungen</i>	86
5.6.2.	<i>Kanzerogenese</i>	87
5.7.	ABHÄNGIGKEIT UND SEROTONERGES SYSTEM: ANABOLE STEROIDE UND ANDERE SUCHTMITTEL	87
6.	MEDIZINISCHE BETREUUNG	88
6.1.	HERAUSFORDERUNGEN	88

6.2.	POST-CYCLE-THERAPIE	90
6.3.	MEDIZINISCHE BEHANDLUNG BEI PATIENT*INNEN MIT HOHER COMPLIANCE.....	92
6.3.1.	<i>Anamnese</i>	92
6.3.2.	<i>Absetzen</i>	92
6.3.3.	<i>Fertilität</i>	93
6.4.	MEDIZINISCHE BETREUUNG BEI PATIENT*INNEN MIT GERINGER COMPLIANCE	94
7.	CONCLUSIO	96
7.1.	ERKENNTNISSE.....	96
7.2.	AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	98
8.	FALLBERICHTE	100
8.1.	FALLBERICHT 1: HEPATOZELLULÄRE ADENOME	100
8.2.	FALLBERICHT 2: FOKAL SEGMENTALE GLOMERULOSKERLOSE.....	101
8.3.	FALLBERICHTE 3: HYPOGLYKÄMISCHE SCHÄDIGUNG DES ZNS	102
8.4.	FALLBERICHT 4: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN	102
8.5.	FALLBERICHTE 5: DEHYDRATATION, ELEKTROLYTENTGLEISUNGEN UND RHABDOMYOLYSE	103
8.6.	FALLBERICHT 6: SEXUELLE FUNKTIONSSTÖRUNGEN	103
8.7.	FALLBERICHT 7: AKUTES LUNGENVERSAGEN UND MYOKARDITIS	104
9.	LITERATUR	105

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAS	Androgene anabole Steroide	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ABC-Transporter	ATP-binding-cassette Transporter	HMG	Humanes Menopausengonadotropin
ACE	Angiotensin-converting-enzyme	HPGA	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
ADH	Antidiuretisches Hormon	HSP	Hitzeschock-Protein
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom	ICW	Intrazelluläre Flüssigkeit
AI	Aromatase-Inhibitor	IGF	Insulin-like growth factor
ALT	Alanin-Aminotransferase	IL	Interleukin
AMP	Adenosin-Monophosphat	LDH	Laktatdehydrogenase
AP	Alkalische Phosphatase	LH	Luteinisierendes Hormon
AR	Androgenrezeptor	maai	Myotrophic-to-androgenic-activity-Index
5-ARI	5- α -Reduktase-Inhibitor	MAPK	Mitogen-activated-protein-Kinase
ASIH	Anabolic steroid induced hypogonadism	MDMA	3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin
AST	Aspartat-Aminotransferase	MDR	Multidrug resistance protein
ATP	Adenosin-Triphosphat	MEOS	Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System
BCRP	Breast cancer resistance protein	MRP	Multidrug resistance-associated protein
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat	MS	Massenspektrometrie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	NF	Nuclear factor
DHEA	Dehydroepiandrosteron	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
DHT	Dihydrotestosteron	NO	Stickstoffmonoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure	NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
DNP	Dinitrophenol	PCT	Post Cycle Therapy
ECW	Extrazelluläre Flüssigkeit	PDE-5	Phosphodiesterase 5
EKG	Elektrokardiogramm	PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
EPO	Erythropoietin	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ER	Östrogenrezeptor	ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
FDA	U.S. Food and Drug Administration	SARM	Selektiver-Androgen-Rezeptor-Modulator
FSGS	Fokale segmentale Glomerulosklerose	SERM	Selektiver-Östrogen-Rezeptor-Modulator
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon	SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure	SGLT1	Sodium-dependent-Glucose-Cotransporter 1
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	T₃	Trijodthyronin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase	TBW	Gesamtkörper-Wasser
GH	Growth hormone	TEQ	Testosteron/Epitestosteron-Quotient
GLUT-4	Glukosetransporter Typ 4	TGF	Transforming-growth-factor
GnRH	Gonadotropin-releasing-hormone	TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
HbA1c	Hämoglobin A1c	TRT	Testosteron-Ersatz-Therapie
HBV/HCV	Hepatitis B/C-Virus	TXA₂	Thromboxan A ₂
HCA/HCC	Hepatozelluläres Adenom/Karzinom	UDP	Uridin-Diphosphat
hCG	Humanes Choriongonadotropin	WADA	World Anti Doping Agency

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1. 30-JÄHRIGER PROFESSIONELLER BODYBUILDER (11).	21
ABBILDUNG 2. BIOSYNTHESE DES TESTOSTERONS AUS CHOLESTERIN ÜBER DIE ZWISCHENMETABOLITEN PREGNENOLON (PREG), PROGESTERON (PROG), DEHYDROEPIANDROSTERON (DHEA) UND ANDROSTENDION (A4) (4).	23
ABBILDUNG 3. PERIPHERE METABOLISIERUNG DES TESTOSTERONS (1).	26
ABBILDUNG 4. SIGNALWEG DES ANDROGEN-REZEPTORS (7).	27
ABBILDUNG 5: ANDROGEN-BEDINGTE STEIGERUNG DER FETTFREIEN MASSE BEI HYPOGONADALEN MÄNNER (10).	30
ABBILDUNG 6: EINFLUSS SUPRAPHYSIOLOGISCHER TESTOSTERON-GABEN IN KOMBINATION MIT WIDERSTANDSTRaining AUF DIE MUSKELMASSE UND -KRAFT EUGONADALER MÄNNER (10).	31
ABBILDUNG 7. TESTOSTERON UND DESSEN DERIVAT NANDROLON (1).	35
ABBILDUNG 8. BEISPIELE VERSCHIEDENER ANDROGEN-ESTER (1).	37
ABBILDUNG 9: HÄUFIGE STRUKTURELLE MODIFIKATIONEN DES TESTOSTERON-MOLEKÜLS (5).	38
ABBILDUNG 10: BELIEBTE TESTOSTERON-DERIVATE (1).	39
ABBILDUNG 11. MOLEKULARE STRUKTUR DER UNTERSCHIEDLICHEN ANABOLEN STEROIDE (5).	41
ABBILDUNG 12: MYOTROPHIC-TO-ANDROGENIC-ACIVITY-INDEX EINIGER ANDROGENE (5).	43
ABBILDUNG 13: EIGENSCHAFTEN EINIGER ANDROGENE (71).	52
ABBILDUNG 14. THROMBOTISCHER VERSCHLUSS EINES KORONARGEFÄßES AM BODEN EINER ARTERIOSKLEROSE (6).	55
ABBILDUNG 15. HEPATOZELLULÄRES ADENOM IM MRT (8).	59
ABBILDUNG 16: FOKALE SEGMENTALE GLOMERULOSKLEROSE. DER PFEIL MARKIERT HYPERPLASTISCHE EPITHELZELLEN IM BEREICH DES PARIETALEN BLATTES DER BOWMAN-KAPSEL (3).	60
ABBILDUNG 17: ANDROGEN-INDUZIERT AKNE (9).	65
ABBILDUNG 18: SONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG HEPATOZELLULÄRER ADENOME BEI EINEM 35-JÄHRIGEN BODYBUILDER (2). ..	100

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: IN UND AUßERHALB VON WETTKÄMPFEN VERBOTENE SUBSTANZEN.	15
TABELLE 2: IN WETTKÄMPFEN VERBOTENE SUBSTANZEN.	15
TABELLE 3: IN BESTIMMTEN SPORTARTEN VERBOTENE SUBSTANZEN.	15
TABELLE 4: DOSIERUNGEN UND PRÄPARATE DER TESTOSTERON-ERSATZ-THERAPIE BEI MÄNNLICHEM HYPOGONADISMUS (13). ...	32
TABELLE 5: KLASSIFIKATION DER 'DESIGNERSTEROIDE'.	37
TABELLE 6. LISTE ANABOLER STEROIDE.	40
TABELLE 7: BEISPIEL FÜR DIE METHODE DES STACKINGS ANABOLER STEROIDE IN DER OFF-SEASON UND WETTKAMPFFHASE BEI EINEM*EINER MÄNNLICHEN (M) UND WEIBLICHEN (W) AMATEURBODYBUILDER*IN (31).	45
TABELLE 8. NEBENWIRKUNGSPROFIL DER ANABOLEN STEROIDE.	51
TABELLE 9: MEDIKAMENTEN-EINNAHME DES ANDREAS M. ADAPTIERT ÜBERNOMMEN VON KISTLER (68).	54
TABELLE 10. 12-WÖCHIGEN CYCLE INKLUSIVE 6-WÖCHIGER PCT. ADAPTIERT ÜBERNOMMEN VON BONNECAZE ET AL. (196). *EINNAHME PREWORKOUT ZUSAMMEN MIT 75G MONOSACCHARIDEN.	91

ABSTRACT (DEUTSCH)

Einleitung: Leistungssteigernde Arzneimittel finden in der Allgemeinbevölkerung, im Amateurbereich und im professionellen Sport auch ohne medizinische Indikation und Betreuung Anwendung. Die Einnahme von androgenen anabolen Steroiden, Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren, Narkotika und Stimulanzen geht häufig mit akuten und langfristigen gesundheitlichen Nebenwirkungen einher. Insbesondere Polypharmazie und das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen stellen dabei hohe Risikofaktoren dar.

Methoden: Für die vorliegende Literaturrecherche wurden hauptsächlich Artikel der Datenbank 'PubMed' ausgearbeitet, verglichen und diskutiert. Als weitere Quellen dienten Lehrbücher der Pharmakologie und inneren Medizin, sowie die Anti-Doping-Richtlinien der WADA.

Ergebnisse: In Abhängigkeit von der Substanzklasse, Dosierung und Anwendungsdauer können die verwendeten Arzneistoffe reversible und irreversible gesundheitliche Folgeschäden hervorrufen, wobei das Ausmaß der Nebenwirkungen interindividuell stark variiert. Neben Leber, Niere, Haut und Gehirn sind insbesondere das kardiovaskuläre und endokrine System betroffen. Bei Frauen können Androgene zusätzlich zu permanenten Virilisierungserscheinungen führen. Die gleichzeitige Einnahme mehrerer Substanzen führt zu additiven Effekten und es besteht das Risiko für lebensbedrohliche Arzneimittelinteraktionen.

Schlussfolgerung: Der Arzneimittelmissbrauch wird von den betroffenen Patient*innen häufig für eine lange Zeit verschwiegen und die resultierenden Krankheitsbilder werden in Folge meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die behandelnden Ärzt*innen sollten bei entsprechender Symptomatik daher früh eine gezielte Medikamentenanamnese erheben. Durch rechtzeitige Diagnose und optimale medizinische Betreuung kann das Ausmaß der gesundheitlichen Spätfolgen reduziert werden.

Stichwörter: androgenic anabolic steroids, doping, adverse effects, sports

ABSTRACT (ENGLISCH)

Introduction: The off-label use of drugs is practiced in and outside of sport in order to increase physical and cognitive performance. The use of androgenic anabolic steroids, peptide hormones, growth factors, narcotics and stimulants is often associated with acute and long-term health side effects. In particular, polypharmacy and the appearance of drug interactions are high risk factors.

Methods: For the present literature research mainly articles of the database "PubMed" were elaborated, compared and discussed. As additional sources served textbooks on pharmacology and internal medicine and the anti-doping guidelines of the WADA.

Results: Depending on the substance class, dosage and duration of use, the drugs used can cause reversible and irreversible subsequent damage to health, with the extent of the side effects varying greatly from one individual to the next. In addition to the liver, kidneys, skin and brain, the cardiovascular and endocrine systems are particularly affected. In women, androgens can also lead to permanent virilization symptoms. The simultaneous intake of several substances leads to additive effects and there is a risk of life-threatening drug interactions.

Conclusion: The drug abuse is often concealed by the affected patient for a long time and the resulting medical conditions are usually only diagnosed at an advanced stage. The treating physicians should therefore take a targeted medication anamnesis at an early stage if the symptoms are equivocal. Early diagnosis and optimal medical care can reduce the long-term health effects.

Keywords: androgenic anabolic steroids, doping, adverse effects, sports

1. EINLEITUNG

Es existieren zahlreiche Arzneistoffe, denen leistungssteigernde Eigenschaften zugeschrieben werden (12). Die meisten von ihnen wurden ursprünglich zur Behandlung medizinischer Krankheitsbilder (13), für die Veterinärmedizin oder Tierzucht entwickelt (14, 15). Der Off-Label Einsatz dieser Medikamente zur Verbesserung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten wirft eine rechtliche, ethische und medizinische Kontroverse bezüglich Legalität, sportlicher Fairness und gesundheitlicher Konsequenzen auf.

Die vorliegende Arbeit ist eine Literaturrecherche und beschäftigt sich insbesondere mit letzterem Punkt. Im ersten Teil der Arbeit (Kapitel 3) werden Prävalenz und Motivation hinter dem Arzneimittelmisbrauch im Sport und in der Allgemeinbevölkerung beschrieben. Zusätzlich wird die Subkultur des Bodybuildings näher betrachtet, welche in Bezug auf Doping eine gesonderte Rolle einnimmt. Der Hauptteil (Kapitel 4) befasst sich mit den Wirkungen, Nebenwirkungen und möglichen Einsatzgebieten der am meisten verbreiteten leistungssteigernden Pharmazeutika. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt dabei auf den androgenen anabolen Steroiden. So werden deren Metabolisierung und molekulare Wirkmechanismen, mögliche Einnahmeschemata und viele weitere Aspekte im Detail betrachtet. Um synergistische Effekte zu erzielen, erfolgt häufig die kombinierte Einnahme mehrerer verschiedener Präparate. Kapitel 5 beschäftigt sich daher mit den pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Substanzklassen. Anschließend (Kapitel 6) werden mögliche Behandlungsansätze für ehemals und aktiv dopende Patient*innen unterschiedlicher Compliance beschrieben und analysiert. Die gewonnenen Erkenntnisse sowie das daraus resultierende Potential für eine zukünftige Optimierung der medizinische Betreuung wird im Zuge der Conclusio (Kapitel 7) diskutiert. Kapitel 8 stellt den Abschluss der Arbeit in Form einer Sammlung von Fallberichten dar, welche die zuvor in der Theorie beschriebenen gesundheitlichen Risiken des Medikamentenmissbrauchs anhand von konkreten Beispielen illustriert.

Das Thema der Arbeit ist relevant, da Arzneimittelmissbrauch zunehmend auch außerhalb des professionellen Sportbereichs in der Allgemeinbevölkerung praktiziert wird (16-18). Um das Risiko für gesundheitliche Folgeschäden möglichst gering zu halten, müssen insbesondere Hausärzt*innen und Endokrinolog*innen die Kompetenz aufweisen, diese Patient*innengruppe aufzuklären, zu beraten und zu therapieren.

2. MATERIAL UND METHODEN

Für die vorliegende Literaturrecherche wurden hauptsächlich Artikel der Datenbank 'PubMed' verwendet, um einschlägige Studienergebnisse zu analysieren, zu vergleichen und auszuwerten. Als weitere Quellen dienten Lehrbücher der Pharmakologie und Inneren Medizin, sowie die Anti-Doping-Richtlinien und die Verbotsliste der World Anti Doping Agency.

3. ARZNEIMITTELMISSBRAUCH IM SPORT

3.1. DEFINITION

Die Verbotliste der World Anti Doping Agency (WADA) umfasst etwa 400 Substanzen, deren Gebrauch im Sport mit einem unfairen Wettbewerbsvorteil assoziiert wird (19). Um in diese Liste aufgenommen zu werden, muss ein Arzneimittel mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllen:

- Die Substanz weist allein oder in Kombination mit anderen Substanzen das Potential einer leistungssteigernden Wirkung auf.
- Die Substanz hat das Potential die Gesundheit der Athlet*innen zu schädigen.
- Die Substanz verstößt gegen den ‚spirit of sport‘ und damit gegen Werte wie Fair Play, Respekt und Gesundheit.

Das Vorhandensein einer dieser verbotenen Substanzen (siehe Tabelle 1, 2 und 3), ihrer Metaboliten oder Marker in der Blut- oder Harn-Probe von Athlet*innen wird als Doping bezeichnet, wobei deren Absicht oder Wissen darüber unerheblich ist. Ergänzt wird die Liste durch verbotene Methoden wie die Manipulation von Blutkomponenten und Proben oder das Gendoping (20). Athlet*innen, welche zwingend auf eine medizinische Behandlung mit einem verbotenen Pharmazeutikum angewiesen sind, dürfen unter Beibehaltung ihrer Therapie an sportlichen Wettkämpfen teilnehmen (21). Kritiker*innen argumentieren eine gewisse Willkür in der Definition des Dopings. So mangle es an wissenschaftlicher Evidenz für die leistungssteigernde Wirkung und das pathogene Potential vieler Substanzen. Andererseits bestünden eklatante Lücken in der Verbotliste, in welcher Koffein, NSARs und Tramadol trotz leistungsfördernder Eigenschaften nicht enthalten sind (19). In Tabelle 1, 2 und 3 sind die Relevantesten der von der WADA verbotenen Arzneimittel(-gruppen) angeführt.

S0. Nicht zugelassene Substanzen	Pharmakologisch wirksame Substanzen, die derzeit nicht durch eine staatliche Gesundheitsbehörde für die therapeutische Anwendung beim Menschen zugelassen sind.
S1. Anabole Substanzen	Androgene anabole Steroide, Selektive Androgenrezeptor-Modulatoren, Clenbuterol, Tibolon, Zeranol, Zilpaterol
S2. Peptidhormone, Wachstumsfaktoren, Mimetika	Erythropoietin-Analoga, Corticotropine, Luteinisierendes Hormon, Choriongonadotropin, Somatotropin, Insulin-like-growth-factor 1 und weitere Wachstumsfaktoren
S3. β2-Agonisten	Terbutalin, Olodaterol, etc.
S4. Hormone, metabolische Modulatoren	Aromatase-Inhibitoren, Anti-Östrogene, selektive Östrogenrezeptor- Modulatoren, Activin-Rezeptor-2b-Inhibitoren, Insulin, Trimetazidin, Meldonium, AMP-Kinase-Aktivatoren
S5. Diuretika, Maskierungsmittel	Desmopressin, Probenecid, Plasma-Expander, Diuretika
S.6 Stimulantien	nicht-spezifische und spezifische Stimulantien

Tabelle 1: In und außerhalb von Wettkämpfen verbotene Substanzen.

S7. Narkotika	Opioide
S8. Cannabinoide	alle natürlichen und synthetischen Cannabinoide
S9. Glukokortikoide	alle oral, intramuskulär, intravenös oder rektal applizierten Glukokortikoide

Tabelle 2: In Wettkämpfen verbotene Substanzen.

P1. Betablocker	Atenolol, Bisoprolol, etc.
------------------------	----------------------------

Tabelle 3: In bestimmten Sportarten verbotene Substanzen.

3.2. PRÄVALENZ

Doping wird in beinahe allen Sportarten und auf den unterschiedlichsten Leistungsstufen betrieben (12). Die tatsächliche Prävalenz ist schwer zu bestimmen und variiert Modellen zu Folge zwischen 10-60% abhängig von Land, Sportart und Sportniveau. Die WADA selbst berichtet lediglich von 1-2% positiver Dopingproben (19), wobei androgene anabole Steroide (AAS) eine der am häufigsten verwendeten Substanzklassen darstellen. So fielen 4332 (2%) der 198 143 Urinproben, welche im Jahr 2006 von der WADA untersucht wurden, positiv aus und in 1966 (45%) davon wurden anabole Steroide nachgewiesen (5). Während Arzneimittelmissbrauch in der Vergangenheit häufig mit Leistungssport assoziiert wurde, hat dieser sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend im Freizeitsport und in der Allgemeinbevölkerung verbreitet (16). Untersuchungen (17) beziffern die weltweite Lebenszeit-Prävalenz für den Gebrauch von AAS mit 3,3%, wobei eine deutliche Geschlechterdiskrepanz zwischen Männern (6,4%) und Frauen (1,6%) besteht. Anawalt et al. (22) ordnen die weltweite Lebenszeit-Prävalenz zwar ebenfalls in einem Bereich von 1-5% ein, schätzen aber, dass diese bei Männer gegenüber Frauen um den Faktor 50 überwiegt. Diese männliche Dominanz wird unter anderem auf die bei Frauen gravierender ausfallenden androgenen Nebenwirkungen zurückgeführt (23). Neben dem Geschlecht bestehen auch geografische Unterschiede. So wird in Nordeuropa, Amerika oder dem mittleren Osten eine höhere Prävalenz beschrieben als in China, Korea oder Japan. Diesem Umstand könnte möglicherweise ein unterschiedliches kulturelles Männlichkeitsbild zugrunde liegen (17, 23). Bezüglich der Prävalenz weiterer leistungssteigernder Substanzen existieren keine validen Daten (24).

Besonders hohe AAS-Missbrauchsraten werden in bestimmten Subpopulationen wie Gefängnisinsass*innen, Gewichtheber*innen und Bodybuilder*innen beschrieben (1). Interessant ist aber insbesondere die seit den 1980ern rasant steigende Prävalenzrate bei nicht kompetitiven Kraft- und Freizeitsportler*innen (17). So schätzte die British Medical Association bereits im Jahr 2002 den Anteil gedopter Mitglieder*innen in britischen

Fitnessstudios auf 13% (18). Die Subpopulation der Bodybuilder*innen wird als Spezialfall in Kapitel 3.5 ausführlicher behandelt.

3.3. GRAUBEREICHE

Bei der Arzneimittel-Einnahme kann häufig schwer zwischen medizinisch indizierter Therapie und off-label Anwendung zur Leistungssteigerung differenziert werden. Als prominentes Beispiel wurde Weltfußballer Lionel M. aufgrund seines Minderwuchses mit Wachstumshormonen therapiert (25). Die ADHS-Erkrankung der Kunstturnerin und olympischen Goldmedaillengewinnerin Simone B. wird mit dem Stimulanz Methylphenidat behandelt und in bestimmten Ausdauer-Sportarten fällt mit 25-75% (26) eine überproportional hohe Prävalenz an therapiepflichtigen Asthmatiker*innen auf. Obwohl jahrelanges intensives Ausdauertraining mit einer Beeinträchtigung des respiratorischen Systems assoziiert wird (21, 27), könnten auch die bronchodilatatorischen und damit potentiell leistungsfördernden Eigenschaften inhalativer β_2 -Sympathomimetika eine Erklärung für die hohe Diagnoserate darstellen.

3.4. MOTIVATION

Die Motive für Doping im Leistungssport sind individueller Ehrgeiz, Anerkennung und finanzielle Gewinne (19, 28, 29). Ein Sieg geht für die Athlet*innen häufig mit Preisgeldern oder lukrativen Verträgen einher und durch das meist frühe Karriereende besteht nur ein begrenztes Zeitfenster, um Geld zu verdienen. Weitere Gründe sind ein hoher Erfolgsdruck, physischer Schmerz, psychologische Krankheitsbilder wie Depressionen (12) oder der Umstand, dass Athlet*innen das Vertrauen in das Anti-Doping System verlieren, wenn sie eine hohe Dopingprävalenz in ihrer Sportart wahrnehmen (19).

Die primär ausschlaggebenden Gründe für den Medikamentenmissbrauch im Freizeitsport und in der Allgemeinbevölkerung sind eine Verbesserung des Erscheinungsbilds, die Zunahme an Kraft, Muskelmasse und Leistungsfähigkeit, persönliches Unwohlbefinden, mangelndes Selbstwertgefühl, Druck aus sozialen Medien, Aggressionen und das Überwinden psychischer Störungen wie Depressionen oder ein verzerrtes Körperbild (18).

3.5. SPEZIALFALL BODYBUILDING

3.5.1. ALLGEMEIN

In dem kompetitiven Wettkampfsport Bodybuilding wird das körperliche Erscheinungsbild der Athlet*innen von einer Jury nach den Kriterien Muskelmasse, Symmetrie und Körperfettgehalt bewertet. Innerhalb einer Wettkampfsaison durchlaufen Bodybuilder*innen zunächst die 'Off-Season'. In dieser Zeitperiode wird eine Hypertrophie der Skelettmuskulatur durch körperliches Training und eine positive Energiebilanz angestrebt. In der darauffolgenden 'Vorbereitungsphase' liegt der Fokus auf einer starken Reduktion des Körperfettgehalts, um die Muskulatur am Wettkampftag unter einer möglichst dünnen Subkutis in detailreicher Ausprägung präsentieren zu können (30). Um das Erreichen dieser Ziele zu unterstützen, werden in beiden Phasen zahlreiche Pharmazeutika eingenommen (31) und kurz vor dem Wettkampf erfolgt zusätzlich eine gezielte Manipulationen des Kohlenhydrat-, Wasser- und Elektrolytstoffwechsels (32). Kenntnisse über jene in dem Folgekapitel beschriebenen Praktiken sind essenziell für das Verständnis des Missbrauchs von Arzneimitteln wie Diuretika und Insulin und die daraus resultierenden gesundheitlichen Gefahren.

3.5.2. MANIPULATIONEN DES KOHLENHYDRAT-, WASSER- UND ELEKTROLYTSTOFFWECHSELS

3.5.2.1. ZIELSETZUNG

Die letzte Woche vor einem Bodybuilding-Wettkampf ist durch diätetische und pharmakologische Manipulationen mehrerer physiologischer Prozesse charakterisiert. Die grundlegende Zielsetzung besteht darin, möglichst selektiv einen Verlust des extrazellulären Körperwassers und gleichzeitig eine Flüssigkeitsverschiebung in den Intrazellulärraum herbeizuführen. In Kombination bewirkt die Reduktion der die Skelettmuskelzellen umgebenden interstitiellen Flüssigkeit gemeinsam mit einer Erhöhung der intra-myozytären Flüssigkeit das gewünschte Erscheinungsbild eines erhöhten Muskelvolumens mit deutlich sichtbaren Muskelfaserzügen, welche von einer dehydrierten und daher nur wenige Millimeter dicken Haut bedeckt sind (30).

3.5.2.2. KOHLENHYDRATE

Das 'Kohlenhydrate-Laden' ist eine beliebte Strategie und zielt darauf ab, den Muskelglykogengehalt zu maximieren. Durch eine strenge Kohlenhydrat-Restriktion zu Beginn der Woche werden die muskulären Glykogenspeicher zunächst entleert. Gegen Ende der Woche erfolgt die Aufnahme großer Kohlenhydratmengen. Die forcierte Entleerung und Wiederauffüllung der Glykogenspeicher führt dabei nach dem Prinzip der Superkompensation zu einer über das normale Maß hinausgehenden Glykogeneinlagerung, wobei pro Kilogramm Muskelmasse etwa 23 Gramm Glykogen gespeichert werden können. Pro Gramm Glykogen können in Folge osmotisch bedingt zusätzlich 3-4g Wasser intrazellulär gebunden werden, woraus die gewünschte Erhöhung des Muskelvolumens resultiert (30, 33). Um das Ergebnis zu optimieren, wird die exzessive Kohlenhydrataufnahme durch die Gabe von Insulin (34), sowie eine erhöhte Zufuhr von Kalium begleitet (30).

3.5.2.3. WASSER

Die intrazelluläre Flüssigkeit (ICW) beträgt beim Menschen etwa 67% des Gesamtkörperwassers (TBW) und beherbergt als primäre Ionen Kalium und Phosphat. Auf die extrazelluläre Flüssigkeit (ECW) fallen 33% des TBW und es überwiegen Natrium-, Chlorid- und Bikarbonat-Ionen. Zwischen den beiden Flüssigkeitskompartimenten findet ein

permanenter Austausch von Wasser und Ionen statt, wobei Elektrolythomöostase, Plasmaosmolarität und Flüssigkeitsverteilung im Körper durch komplexe neuroendokrine Mechanismen mit Beteiligung von Gehirn, Blutgefäßen, Nieren und Hormondrüsen reguliert werden. Bodybuilder*innen nutzen aus, dass die Wirkungen dieser körpereigenen Regulationsmechanismen oft erst mit einer zeitlichen Verzögerung eintreten (30). Eine potentielle Strategie besteht beispielsweise darin, ab dem siebten Tag vor dem Wettkampf große Wassermengen (>10L/d) aufzunehmen, wodurch die hypophysäre Vasopressin (ADH)-Freisetzung stark abnimmt (35). In den Folgetagen wird die Trinkmenge Schritt für Schritt auf ein Minimum reduziert. Bei nun supprimierten ADH-Spiegeln kommt es durch die geringe Flüssigkeitsaufnahme zu einem starken Wasserverlust (30). Die Methode funktioniert, weil bei abruptem Stopp der Wasserzufuhr die reaktive ADH-Freisetzung und Wirkung nicht unmittelbar einsetzt (35). Zusätzlich unterstützt werden kann das Prozedere durch den Gebrauch eines Diuretikums am letzten Tag vor dem Wettkampf (36), wodurch eine starke Dehydratation erreicht wird.

3.5.2.4. ELEKTROLYTE

Um beim Entwässern einen möglichst günstigen Verlust von ECW relativ zur ICW zu erzielen, werden auch der Natrium- und Kalium-Haushalt manipuliert. So nimmt bei Erhöhung der Salzzufuhr zwischen dem siebten und vierten Tag vor dem Wettkampf die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) stark ab. Erfolgt nun in den übrigen Tagen eine konsequente Natriumrestriktion, kommt es, noch bevor das RAAS wieder vollständig aktiviert werden kann, zu hohen Natriumverlusten und damit zu einer Reduktion des ECW (30, 37). Eine erhöhte Kaliumzufuhr in diesem Zeitraum soll ähnlich wie das Kohlenhydrate-Laden zudem für einen Flüssigkeits-Shift nach intrazellulär sorgen (30).

In der Praxis gestaltet sich die Umsetzung der beschriebenen Methoden schwierig. Fehlerhaftes Timing oder eine durch Stress bedingte Ausschüttung von Katecholaminen und Glukokortikoiden kann über eine Natriumretention zu starken subkutanen Wassereinlagerungen führen (38). Zudem stellt die Natriumrestriktion bei gleichzeitiger exzessiver Kohlenhydrataufnahme in der Ladephase ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale

Symptome dar (30), da die SGLT1-abhängige Glukoseresorption im Dünndarm auf das Vorhandensein von Natrium angewiesen ist (33). Falsch dosierte Diuretika können durch den Verlust von Intrazellulär-Wasser nicht nur zu einer unerwünschten Abnahme des Muskelvolumens, sondern auch zu einer lebensbedrohlichen Dehydratation und über Elektrolytentgleisungen zu Herzrhythmusstörungen führen (39).

3.5.3. MEDIKAMENTEN-MISSBRAUCH

Es gibt keine offiziellen Daten bezüglich der Prävalenz des Arzneimittelmisbrauchs im Bodybuilding, da bei den meisten Wettkämpfen keine seriösen Testungen stattfinden. Von Seiten der Athlet*innen und Veranstalter*innen herrscht diesbezüglich in der Öffentlichkeit Verschwiegenheit (36). In Umfragen (40, 41) wurde eine Prävalenz von über 75% unter kompetitiven Bodybuildern erhoben, wobei die Autor*innen den tatsächlichen Prozentsatz aufgrund der hohen Geheimhaltung noch höher einschätzen. Der Einsatz leistungssteigernder Substanzen scheint dabei weniger eine Form des Betrugs darzustellen, sondern vielmehr eine Grundvoraussetzung dafür, den Sport auf professionellem Niveau konkurrenzfähig betreiben zu können (36). Zum Einsatz kommen zahlreiche Substanzen (36), welche darauf abzielen, den Muskelaufbau zu erhöhen, den Körperfettgehalt zu reduzieren, Flüssigkeitsvolumen zu verlieren, Schmerzen zu lindern und die Psyche zu stimulieren. Kapitel 4 geht auf die pharmakologischen Eigenschaften dieser Arzneimittel ein, wobei speziell die androgenen anabolen Steroide und ihre Wirkungen, Einsatzgebiete und potenziellen Gefahren im Mittelpunkt stehen.



Abbildung 1. 30-jähriger professioneller Bodybuilder (11).

4. PHARMAKOLOGIE DER LEISTUNGSSTEIGERNDEN SUBSTANZEN

4.1. VERWENDETE ARZNEIMITTEL

Androgene anabole Steroide (AAS) zählen zu den häufigsten Dopingmitteln im Sport (13). Vor allem in Kraftsportarten wie Bodybuilding und Gewichtheben, aber auch in vielen weiteren Sportarten, welche Explosivkraft erfordern, wie Fußball, Schwimmen und Leichtathletik profitieren die Athlet*innen von ihren Wirkungen (10). Polypharmazie ist unter AAS-Nutzer*innen stark verbreitet. So kommt es häufig zur Einnahme weiterer Substanzen, welche die gewünschten Steroidwirkungen synergistisch ergänzen (1). Dazu zählen selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren und anabole Peptidhormone wie Somatotropin oder Insulin zur Unterstützung des Muskelaufbaus (42), thermogene Medikamente wie Sympathomimetika, Dinitrophenol oder Schilddrüsenhormone zur Reduktion des Körperfettgehalts (43), das im Ausdauersport angewandte Erythropoietin zur Erhöhung der Sauerstoffkapazität des Blutes (44) oder Diuretika, welche dem Gewichts- und Wasserverlust oder als Maskierungsmittel dienen (13). Zusätzlich eingenommen werden psychotrope Substanzen wie Stimulantien (45) und Opioide (1), sowie einige weitere Medikamente wie das humane Choriongonadotropin (46), 5- α -Reduktase-Inhibitoren (1), Aromatase-Hemmer (47) oder selektive-Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (48), welche den AAS-bedingten Nebenwirkungen entgegensteuern sollen.

4.2. ANDROGENE ANABOLE STEROIDE

4.2.1. ENDOGENE BIOSYNTHESE

Testosteron ist der Hauptvertreter der natürlichen Androgene. Das C19-Steroid wird beim Mann zu einem überwiegenden Anteil (etwa 95%) in den Leydig-Zellen des Hodens gebildet. Daneben werden Testosteron-Vorstufen wie Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA) bei beiden Geschlechtern in geringen Mengen in den Nebennieren und bei Frauen

auch im Ovar produziert (5). Ausgangsmolekül der Steroidbiosynthese ist Cholesterin, aus welchem über verschiedene Zwischenmetaboliten die Androgenvorstufen bis hin zum Testosteron entstehen (Abb. 2). Die Anregung der Androgen-Synthese erfolgt direkt durch das hypophysäre Luteinisierende Hormon (LH) sowie indirekt durch dessen Stimulator dem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), welches rhythmisch und pulsatil aus dem Hypothalamus freigesetzt wird. Reguliert wird der Sexualhormon-Haushalt durch den Feedback-Mechanismus, welchen Testosteron und dessen biologisch aktive Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol im Sinne einer negativen Rückkoppelung auf Hypophyse und Hypothalamus ausüben (13).

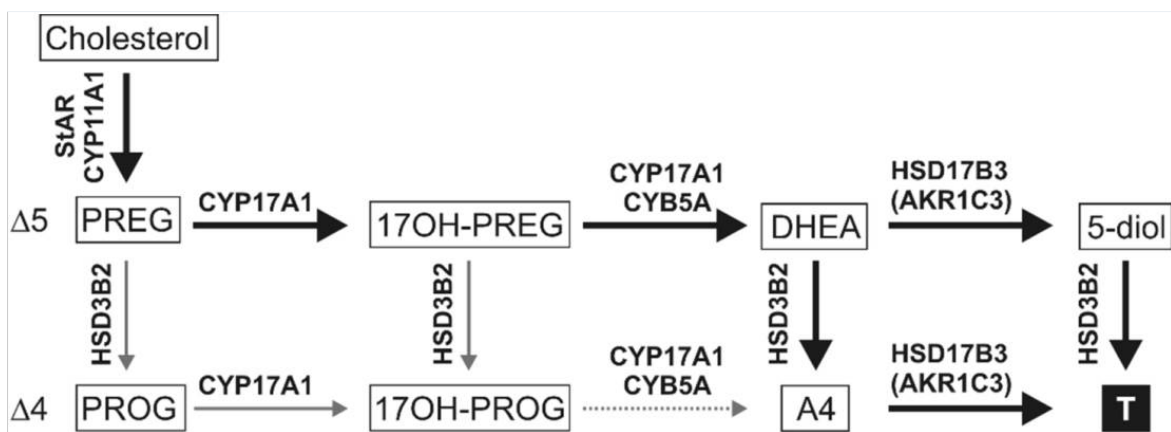


Abbildung 2. Biosynthese des Testosterons aus Cholesterin über die Zwischenmetaboliten Pregnenolon (PREG), Progesteron (PROG), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion (A4) (4).

Männer produzieren täglich etwa 7 mg (24 μ mol) Testosteron. Im Blut bindet dieses zu 65% an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) und zu 33% an Albumin, sodass nur 1-2% davon in freier, biologisch aktiver Form vorliegen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 10-20 Minuten. Aufgrund der pulsatilen Freisetzung der Gonadotropine und deren Releasing-Faktoren schwankt die Serumkonzentration circadian und ist morgens mit 12–40 nmol/L (~ 3-11 ng/ml) um 20-40% höher als abends. Frauen weisen nur etwa ein Zehntel der männlichen Androgen-Produktion auf. Daraus resultieren niedrigere Serumtestosteronkonzentrationen von 0.5–2 nmol/L (~ 0.15-0.6 ng/ml) und eine höhere SHBG-Bindungsrate von 99% (13).

4.2.2. AUSSCHIEDUNG

Androgene können als lipophile Hormone in unveränderter Form nur sehr langsam ausgeschieden werden. Sie werden daher in der Leber unter Beteiligung einer Reihe von Enzymen zu hydrophilen Abbauprodukten verstoffwechselt. Diese Biotransformation läuft in zwei Phasen ab. In Phase 1 wird eine reaktive funktionelle Gruppe in das Molekül eingeführt, wodurch es meist zu einer biologischen Inaktivierung der Substanz kommt. Die zuständigen Enzyme gehören zu der Familie der Cytochrom P450 Enzyme, Hydroxysteroid-Dehydrogenasen und -Oxidoreduktasen. Durch sie erfolgt eine Oxidation der Androgene an C-17 und es entstehen 17-Keto-Steroide wie Androsteron, Epiandrosteron und Etiocholanolon (13). In Phase zwei werden die entstandenen Metaboliten mit sehr polaren, negativ geladenen endogenen Molekülen gekoppelt. Im Falle der 17-Ketosteroide erfolgt zumeist eine Konjugation mit Glucuronsäure durch die UDP-Glucuronosyltransferasen oder Schwefelsäure durch die Sulfontransferasen. Die entstandenen Konjugate sind aufgrund ihrer Polarität gut wasserlöslich und können in Folge problemlos über die Nieren oder die Galle eliminiert werden. Die biliäre Ausscheidungsrate der Androgen-Konjugate ist je nach Metabolit unterschiedlich. Sie liegt jedoch mit meist weniger als 10% deutlich unter der renalen Exkretionsrate. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Konjugate aufgrund ihrer Hydrophilie aktive Transportmechanismen benötigen, um Zellmembranen überqueren zu können. Zuständig dafür sind spezielle Transmembranproteine aus der Familie der ABC-Transporter wie die 'multidrug resistance-associated proteins 2, 3 und 4' (MRP2, 3 und 4), das 'multidrug resistance protein 1' (MDR1) und das 'breast cancer resistance protein' (BCRP). Dabei werden MRP2, BCRP und MDR1 in den apikalen Membranen der Hepatozyten exprimiert und MRP3 und MRP4 in den basolateralen Membranen. Die geringe biliäre Ausscheidung ist dadurch bedingt, dass die Androgen-Abbauprodukte eine deutlich höhere Affinität zu MRP3 als zu MRP2, BCRP oder MDR1 aufweisen. Dadurch erfolgt die Ausschleusung derselben aus den Hepatozyten weniger über die apikale Membran in Richtung der Gallenwege, sondern primär über die basolaterale Membran in die Blutzirkulation, wodurch es in Folge über glomeruläre Filtration zur renalen Exkretion kommt. Androsteron-

Glucuronat und Etiocholanolon-Glucuronat stellen dabei die häufigsten Androgen-Metaboliten im Urin dar (49).

4.2.3. STOFFWECHSELWEGE

Die periphere Metabolisierung der Androgene durch Steroid-konvertierende Enzyme (Abb. 3) determiniert deren weitere Wirkung auf zellulärer Ebene (5). So wird ein Teil des Testosterons, insbesondere in Gehirn und Fettgewebe, von dem Enzym CYP19A1 zu Estradiol aromatisiert, welches je nach Gewebe synergistische (beispielsweise an der Prostata) oder antagonistische Effekte zu Testosteron aufweisen kann. Das Östrogen übt beim Mann unter anderem ein negatives Feedback auf die Gonadotropin-Freisetzung der Hypophyse aus und sorgt für den Schluss der Epiphysenfugen in den Knochen während der Adoleszenz (13). In vielen weiteren Geweben wird Testosteron durch Reduktion der Doppelbindung an C4 und C5 zu dem potenteren Androgen 5- α -DHT umgewandelt. Katalysiert wird diese Reaktion durch das Enzym 5- α -Reduktase, von welchem drei Isoformen existieren, wobei insbesondere Typ 3 eine hohe Aktivität aufweist (50).

In Geweben mit geringer 5- α -Reduktase-Aktivität verursacht Testosteron selbst die Hauptwirkung der Androgene. Dazu zählen die Skelettmuskulatur, Knochen und das hämatopoetische System. In den reproduktiven Organen wie Nebenhoden, Samenleiter, Samenblase und Prostata wirkt DHT stärker (13) und ist somit hauptverantwortlich für die Differenzierung und Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane sowie die Virilisierung in der Pubertät (50). Die übrigen Androgen-sensitiven Gewebe werden von beiden Molekülen in einem ähnlichem Ausmaß beeinflusst. Nebenbei entsteht noch das Isomer 5- β -DHT, welches biologisch jedoch eine untergeordnete Rolle spielt (51). Die unterschiedliche Gewebespezifität von Testosteron und DHT wird bei dem genetisch bedingten Krankheitsbild der 5- α -Reduktase-Defizienz sichtbar. Während der männlichen Embryogenese sorgt Testosteron für die Ausbildung der inneren männlichen Geschlechtsorgane einschließlich Prostata, Hoden, Samenbläschen, Nebenhoden und Samenleiter. Durch den DHT-Mangel bleibt jedoch die Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane, das Peniswachstum und der Descensus testis aus, wodurch bei der Geburt

ein weiblicher Phänotyp entsteht. Betroffene Kinder wachsen häufig als Mädchen auf, bis es in der Pubertät zu einer Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale (Bartwuchs, Vertiefung der Stimme, etc.) kommt, welche auch in Abwesenheit von DHT durch Testosteron angeregt werden kann. Bei mit gesunden Männern vergleichbarem Muskelwachstum besteht bei diesen Individuen zudem eine geringere Anfälligkeit für die DHT-vermittelte androgenetische Alopezie (52).

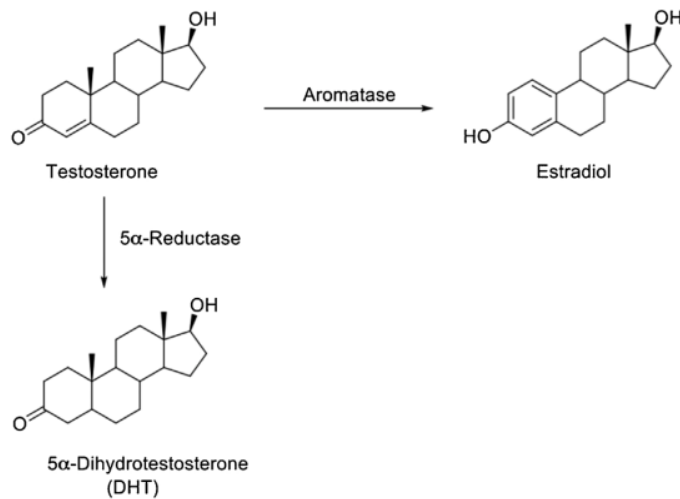


Abbildung 3. Periphere Metabolisierung des Testosterons (1).

Die in Nebenniere und Ovar produzierten schwächeren Androgene DHEA und Androstendion werden in der Peripherie meist zu potenteren Androgenen wie Testosteron und DHT oder zu den Östrogenen Estradiol und Estron umgewandelt (5, 13).

4.2.4. MOLEKULARER WIRKMECHANISMUS

Androgene lösen innerhalb von Sekunden bis Minuten schnelle nicht-genomische Effekte aus. Hauptsächlich zeigen sie aber verzögerte Wirkungen durch Modulation der Genexpression (5). Ihre biologische Hauptwirkung wird über den Androgenrezeptor (AR) aus der Familie der Steroidrezeptoren vermittelt, welcher vor allem in der Skelettmuskulatur, den reproduktiven Organen, den Nebennieren, der Leber und in bestimmten Regionen des (Amygdala,

Hippocampus und Hypothalamus) exprimiert wird (1). Im inaktivierten Zustand liegt der AR an Chaperone wie die Hitzeschockproteine HSP90 und HSP70 gebunden im Zytosol vor. Als kleines, lipophiles Molekül diffundiert Testosteron ohne Carrier durch die Plasmamembran der Zielzelle und kann im Zytoplasma entweder direkt oder nach Konversion zu DHT an den AR binden. Dadurch kommt es zur Freisetzung der Hitzeschockproteine und einer Konformationsänderung des AR, welche eine Voraussetzung für dessen anschließende Dimerisierung darstellt. Mithilfe von Co-Aktivatoren transloziert der aktivierte AR-Androgen-Komplex in den Zellkern und bindet dort in homodimerer Form an bestimmte DNA-Abschnitte, die 'androgen response elements', der androgenen Zielgene. Der AR kann auf diese Weise die Transkription hunderter Gene modulieren, welche eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und dem Erhalt des reproduktiven, muskuloskelettalen, kardiovaskulären, immunologischen, neuronalen und hämatopoetischen Systems spielen (7).

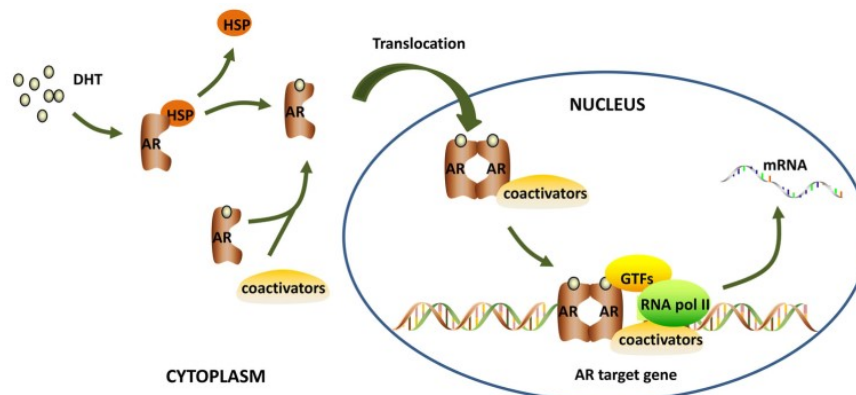


Abbildung 4. Signalweg des Androgen-Rezeptors (7).

Die Differenzierung zwischen anabolen und androgenen Wirkungen auf zellulärer Ebene ist aus sportlicher und medizinischer Perspektive von großem Interesse, aber noch unzureichend erforscht. Der Begriff 'androgen' bezieht sich in diesem Kontext auf jene beim Doping unerwünschten Wirkungen bezüglich der Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale, wohingegen mit 'anaboler' Effekt die erwünschte Stimulation der Proteinbiosynthese in den Skelettmuskelzellen gemeint ist. Wichtig scheint in diesem Zusammenhang der intrazelluläre

Metabolismus der AAS in verschiedenen Geweben zu sein, wobei speziell die Aktivität der 5- α -Reduktase, eine bedeutende Rolle spielt. Aber auch die für jedes Testosteron-Derivat spezifische Konformationsänderung des aktivierten AR-Hormon-Komplexes scheint durch eine unterschiedliche Affinität zu verschiedenen Cofaktoren Einfluss auf die Genexpression zu nehmen (5). Dies wird in Kapitel 4.2.10.5 genauer erläutert.

Neben einer Modulation der Gentranskription lösen Androgene auch nicht-genomische schnell eintretende Effekte aus, wie beispielsweise einen raschen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration in Skelettmuskelzellen, Kardiomyozyten und Neuronen (1). Experimente mit Zellmembran-impermeablen AAS deuten darauf hin, dass manche dieser Wirkungen durch eine direkte Interaktion mit Rezeptoren an der Zelloberfläche zustande kommen (53). Mögliche Kandidaten dafür wären membrangebundene Androgenrezeptoren oder G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Zusätzlich können AAS eine allosterische Modulation von GABA_A- und NMDA-Rezeptoren bewirken, welche genauso wie eine Beeinflussung des Serotonin-, Glutamat- und Dopaminsystems für einen Teil der Androgen-Wirkungen im ZNS ursächlich sein könnte (1, 13, 54). AAS üben des Weiteren eine anti-katabole Wirkung durch eine Beeinträchtigung der Glukokortikoid-Wirkungen aus (5). Es ist derzeit unklar, ob dieser Effekt durch einen direkten Antagonismus am Glukokortikoid-Rezeptor, innerhalb der zellulären Signaltransduktionskaskade oder auf Ebene der Genexpression entsteht. Durch ihre Ähnlichkeit bezüglich der molekularen Struktur können verschiedene Testosteron-Derivate neben ihrer Wirkung am Androgen-Rezeptor somit zu einem bestimmten Grad auch über weitere Steroidrezeptoren wie dem Glukokortikoid-, Mineralokortikoid-, Östrogen- und Progesteron-Rezeptor wirken und auf diese Weise erwünschte oder unerwünschte Nebenwirkungen auslösen (54, 55).

4.2.5. WIRKUNG

Androgene üben sexualspezifische und -unspezifische Wirkungen aus. Seine sexualspezifischen Wirkungen entfaltet Testosteron bereits während der Embryogenese sowie kurz nach der Geburt, indem es die sexuelle Differenzierung determiniert und in Folge das Wachstum der männlichen Fortpflanzungsorgane wie Samenleiter, Prostata und Penis

stimuliert. Während der Adoleszenz induziert es die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale wie Bartwuchs, männliche Körperbehaarung, Vergrößerung des Kehlkopfs und Verdickung der Stimmbänder. Androgene sind zudem essenziell für reproduktive Prozesse wie die Reifung von Samenzellen, die Funktion der Geschlechtsdrüsen (Prostata, Samenblasen), den Geschlechtstrieb und das Wachstum der männlichen Geschlechtsorgane. Zu den sexualunspezifischen Androgen-Wirkungen zählen eine Beeinflussung der Knochenreifung und des Längenwachstums, eine Steigerung der Hämatopoese durch Anregung der Erythropoietin-Synthese und direkte Wirkungen an den hämatopoetischen Stammzellen. Weiters beeinflussen sie die Beschaffenheit der Haut, die Funktion der Talgdrüsen und zahlreiche Stoffwechselprozesse (13), welche unter anderem mit einer Hypertrophie der Skelettmuskulatur einhergehen. Binden Androgene an den AR kommt es beispielsweise zu einer gesteigerten Produktion von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), einer verringerten Myostatin-Expression und zu einer Differenzierung pluripotenter mesenchymaler Zellen ('Satellitenzellen') zu Skelettmuskelzellen. Die differenzierten Tochterzellen dieser Satellitenzellen fusionieren in Folge mit benachbarten Skelettmuskelfasern zu Synzytien, wodurch es zur Erhöhung derer Myonuklei kommt. All dies resultiert in einer Steigerung der Muskelproteinbiosynthese und einem verringerten Proteinabbau (56). Zusätzlich inhibiert der Antagonismus am Glukokortikoid-Rezeptor katabole Prozesse auf den Proteinstoffwechsel, wodurch es auch indirekt zu einer Erhöhung der Muskelmasse und -kraft kommt (57). Bei genetischer Prädisposition ist der Testosteronmetabolit DHT zudem mitverantwortlich für die männliche Alopezie. Der androgenetische Haarausfall kann auch bei Frauen auftreten, sofern diese neben der erblichen Veranlagung erhöhte Androgen-Spiegel aufweisen, wie es beispielsweise beim polyzystischen Ovarialsyndrom oder exogener Testosteron-Einnahme der Fall ist. Androgene führen weiters zu einer Retention von Elektrolyten (Calcium, Phosphat, Natrium, Kalium) und einer erhöhten Bildung von Mucopolysacchariden im Interstitium. Die Veränderungen des Elektrolythaushalts, die erhöhte Proteinneubildung und die Konversion zu Östrogenen bewirken zusätzlich die Retention von Wasser (13). Im ZNS lösen Androgene eine Veränderung der Stimmung und des Verhaltens aus und können zu einem erhöhten Sexualtrieb und gesteigerte Aggressivität führen (5, 58).

4.2.6. EINFLUSS AUF DIE KÖRPERLICHE LEISTUNGSFÄHIGKEIT

Androgene wirken sowohl bei Frauen als auch bei hypogonadalen und bei gesunden Männern Dosis-abhängig leistungssteigernd. Dieser Effekt wird auf die folgenden drei Mechanismen zurückgeführt: [1] AR-vermittelte anabole Effekte auf den Muskelproteinstoffwechsel, [2] antikatabole Effekte durch Antagonismus am Glukokortikoid-Rezeptor und [3] gesteigerte Aggression und Motivation, welche zu mehr Intensität im Training und Wettkampf führen (59). In mehreren Studien konnte die positive Einflussnahme einer Testosteron-Ersatz-Therapie (TRT) auf die körperliche Leistungsfähigkeit von Männern mit Hypogonadismus gezeigt werden. Durch Wiederherstellung annähernd physiologischer Testosteron-Serumkonzentrationen profitierten diese von einer Zunahme der Muskelmasse und -kraft (10).

Table 1 Effects of testosterone replacement on body composition in hypogonadal men

Study	Age (years)	Testosterone regimen	Change in fat-free mass	Change in fat mass	Change in muscle strength
Bhasin <i>et al.</i> (1997)	19–47	Testosterone enanthate 100 mg weekly for 10 weeks	5.0 ± 0.7 kg (9.9 ± 1.4%) increase by underwater weight and D ₂ O	No change in fat mass by underwater weight and D ₂ O	+22 ± 3%
Katznelson <i>et al.</i> (1996)	22–69	Testosterone enanthate or cypionate 100 mg weekly for 18 months	7 ± 2% increase by bioelectrical impedance	14 ± 4% decrease in percent body fat, 13 ± 4% decrease in subcutaneous fat	Not measured
Brodsky <i>et al.</i> (1996)	33–57	Testosterone cypionate 3 mg/kg every 2 weeks for 6 months	15% increase by DXA scan	11% decrease in fat mass	Not measured
Wang <i>et al.</i> (1996)	19–60	Sublingual testosterone 5 mg three times a day for 6 months	0.9 kg (2%) increase by DXA scan	No change in fat mass	No change in arm press, 8.7 kg increase in leg-press
Snyder <i>et al.</i> (2000)	22–78	Transdermal testosterone patch for 12–36 months	3.1 ± 3.3 kg increase by DXA scan	No change in fat mass	No change in isokinetic strength of knee extension
Wang <i>et al.</i> (2000)	19–68	Testosterone gel (50–100 mg/day) × 180 days	2.7 ± 0.3 kg increase by DXA scan	1 kg decrease in fat mass	Leg-press strength increased by 11–13 kg

Abbildung 5: Androgen-bedingte Steigerung der fettfreien Masse bei hypogonadalen Männer (10).

Eine Placebo-kontrollierte, doppelblind randomisierte Studie untersuchte zudem die Einflussnahme supraphysiologischer Androgen-Dosierungen auf die fettfreie Masse, den Muskelquerschnitt und die Muskelkraft bei gesunden eugonadalen Männern im Alter von 19 bis 40 Jahren. Dazu wurden die Probanden in vier Gruppen geteilt, von welchen zwei Gruppen über einen Zeitraum von 10 Wochen 600 mg Testosteron-Enantat pro Woche intramuskulär

injiziert wurde, wobei eine der beiden Gruppen in diesem Zeitraum regelmäßig (3x/Woche) Krafttraining durchführte. Die anderen beiden Gruppen erhielten ein Placebo und teilten sich ebenfalls in eine Gruppe mit bzw. ohne Krafttraining. Es zeigte sich, dass die exogene Zufuhr von Testosteron, selbst ohne die Ausübung von körperlichem Training zu einer Steigerung der Zielgrößen führte. So kam es zu einer signifikanten Zunahme des Muskelquerschnitts im Bereich des M. triceps brachii und M. quadrizeps femoris, sowie zu gesteigerten Kraftleistungen (Abb. 6). Der höchste Zuwachs an Muskelmasse und körperlicher Leistungsfähigkeit resultierte wie erwartet aus der Kombination von Testosteron-Gabe und Widerstandstraining (10). Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Erhöhung der fettfreien Masse, des Muskelquerschnitts, sowie der Muskelkraft und -leistung stark Dosis-abhängig ist und mit der Serumtestosteronkonzentration korreliert (5).

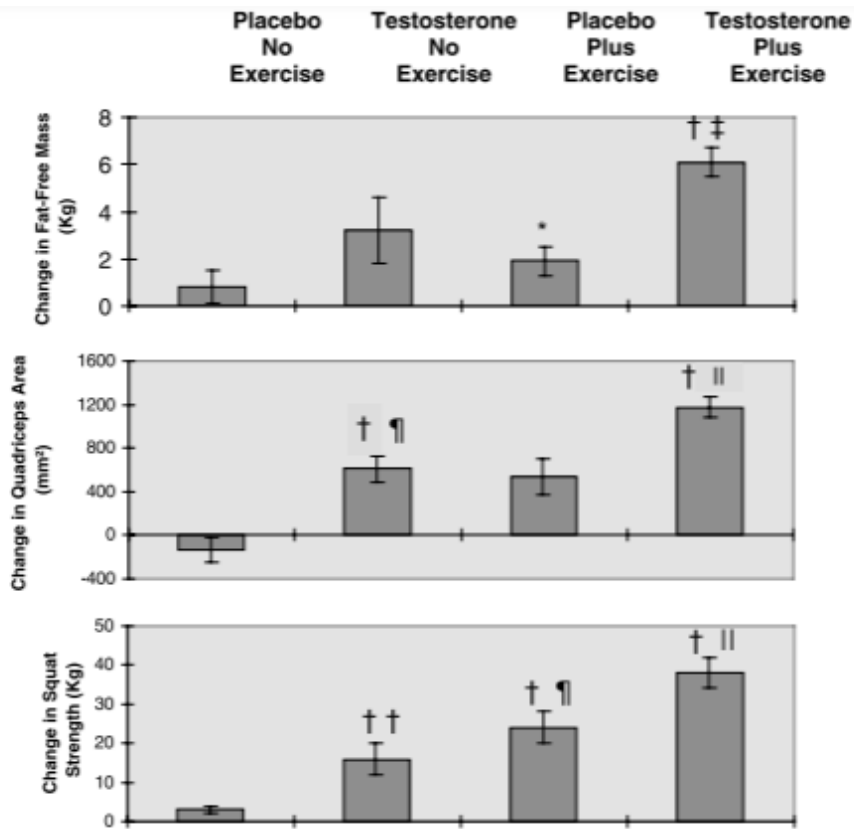


Abbildung 6: Einfluss supraphysiologischer Testosteron-Gaben in Kombination mit Widerstandstraining auf die Muskelmasse und -kraft eugonadaler Männer (10).

4.2.7. MEDIZINISCHE INDIKATIONEN

Androgene finden in der Therapie zahlreicher endokrinologischer und kataboler Krankheitsbilder Anwendung (13). Die Zulassungsbestimmungen variieren zwischen einzelnen Nationen und in den letzten Jahrzehnten wurden viele der entwickelten Substanzen aufgrund des ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses vom Markt zurückgezogen (5).

Hauptindikation ist die Therapie des primären und sekundären Hypogonadismus des Mannes mit dem Ziel die männlichen Geschlechtsmerkmale, den Geschlechtstrieb und die Funktion der sekundären Geschlechtsdrüsen zu bewahren. In Tabelle 4 sind die verwendeten Präparate mit den gängigen Dosierungen angeführt. Weitere Indikationen sind die postmenopausale Androgen-Therapie bei Frauen zur Erhöhung der Sexualfunktionen und eine Verhinderung von übermäßigem Längenwachstum bei Knaben in der Pubertät durch Schluss der Epiphysenfugen. Auch altersbedingter Testosteronmangel (13), das verzögerte Eintreten der Pubertät, Hypophysen-Insuffizienz, Muskelschwund und verschiedene Formen der Anämie sind mögliche Indikationen (43). Historische Anwendungsgebiete der AAS sind weiters alters-/krankheits-/therapiebedingtes Untergewicht, Appetitlosigkeit in der Rekonvaleszenz, schwere Operationen, nach Strahlen- oder Chemotherapie, Osteoporose, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, HIV-bedingte Kachexie, Verbrennungen und angioneurotische Ödeme (13).

Substanz	Dosierung	Handelsname
Testosteron-enantat	250mg i.m., alle 2-3 Wochen	Testoviron-Depot
Testosteron-undecanoat	40mg p.o., 2-4 Kapseln pro Tag	Andriol

Tabelle 4: Dosierungen und Präparate der Testosteron-Ersatz-Therapie bei männlichem Hypogonadismus (13).

4.2.8. GESCHICHTE UND BESCHAFFUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR ANABOLE STEROIDE

Die Entdeckung und erstmalige Isolation des Testosterons aus Stierhoden gelang in den 1930ern. Im Rahmen des medizinischen Fortschritts wurden im 20. Jahrhundert zahlreiche synthetische Testosteronderivate mit verändertem Wirkspektrum entwickelt. Anabole androgene Steroide fanden in Folge Anwendung im Sport und wurden daher vom Internationalen Olympischen Komitee im Jahr 1972 verboten. Insbesondere im Leistungssport wurden trotz des Verbots weiterhin speziell deren anabole Effekte auf den Eiweißstoffwechsel ausgenutzt. Die Einnahme erfolgte aufgrund der nach wie vor bestehenden gesetzlichen Legalität zumeist unter ärztlichem Monitoring. Eine große Veränderung trat im Jahr 1990 durch den 'Anabolic Steroid Control Act' in den USA ein. Durch das gesetzliche Verbot des privaten Kaufes anaboler Steroide eröffnete sich ein neuer Markt für den illegalen Anabolikahandel (60).

Die Herstellung der Androgene erfolgt seither nicht mehr ausschließlich in pharmazeutischen Unternehmen, sondern auch in 'Untergrundlabors' ohne die üblichen Qualitätsstandards. Die auf diese Weise hergestellten Produkte sind häufig gefälscht, mit inkorrekten Angaben bezüglich der Inhaltsstoffe versehen, unterdosiert oder verunreinigt (60). Insbesondere bei injizierbaren Arzneimitteln besteht daher ein hohes Risiko für Infektionen, gesundheitliche Schädigungen oder Wirkungslosigkeit. So stellten sich 60% der von Weber et al. (61) untersuchten Schwarzmarkt-Steroide als unterdosiert heraus, wobei 8% gar keinen Wirkstoff enthielten und da Justa Neves et al. (62) erhoben eine Verunreinigungsrate von 48,6% in gefälschten Arzneimitteln. In vielen Ländern wie Thailand, Indien oder Mexiko ist der Besitz, Konsum und Verkauf anaboler Steroide legal. Bei der Beschaffung stellt somit lediglich der illegale Import in viele westliche Länder einen Gesetzesbruch dar. Der Bestellvorgang erfolgt häufig anonym und unreguliert über Onlineplattformen. Die Produkte werden in Folge verschifft und direkt vor die Haustür geliefert. Die teuerste Beschaffungsmethode stellt der lokale Schwarzmarkthandel dar. Dabei haben die Produkte zwar einen hohen pharmazeutischen Standard, werden von Ärzt*innen oder Apotheker*innen aber illegal und daher um ein Mehrfaches des Apothekenpreises verkauft (60).

In einer Befragung von 1955 Steroidkonsument*innen (63) gaben 52,7% an, dass sie ihren Anabolikabedarf durch Bestellungen im Internet decken, gefolgt von lokalen Quellen wie Dealer*innen aus dem Fitnessstudio (16,7%), Freund*innen und Trainingspartner*innen (15%), sowie durch ärztliche Verschreibung (6,6%) oder Kauf im Ausland (5,8%). Die einschlägigen Onlineplattformen sind überwiegend in den USA und Europa registriert und bieten neben anabolen Steroiden auch viele weitere leistungssteigernde Substanzen wie anabole Peptidhormone, Wachstumsfaktoren oder Sympathomimetika an. Im Jahr 2018 betrug der Verkaufspreis für Testosteron-enantat am Schwarzmarkt (Produktfälschungen, Importe aus Übersee, Produktionen aus Untergrundlabors) etwa 5-6\$/250mg und war damit deutlich niedriger als der offizielle Verkaufspreis (10\$/250mg) eines japanischen pharmazeutischen Unternehmens (60).

4.2.9. MEDIZINISCHE BETREUUNG UND DOSIERUNG

Anabolika-Konsument*innen sind häufig schlecht über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Androgene informiert. So beziehen Untersuchungen (64) zufolge mehr als die Hälfte der Nutzer*innen ihr Wissen über AAS aus dem Internet und weniger als 50% informieren sich in medizinischen Einrichtungen. Auch den eigenen Ärzt*innen wird der Arzneimittelmisbrauch häufig verschwiegen. Die Medikamenteneinnahme erfolgt meist unter Anleitungen von medizinischen Laien aus dem Fitnessstudio, deren Expertise lediglich auf empirischen Erfahrungswerten basiert, oder richtet sich nach Plänen aus dem Internet (16). Es wurde zudem beobachtet, dass Patient*innen mit bereits manifesten gesundheitlichen Folgeschäden medizinische Ratschläge häufig ignorieren. Der Grund hierfür liegt vermutlich darin, dass der Erfolg im Sport über die eigene Gesundheit gestellt wird (32).

Die im Bodybuilding eingesetzten Androgenmengen übersteigen die therapeutischen Dosierungen deutlich. Im Rahmen einer Testosteron Ersatz Therapie (TRT) stellen intramuskuläre Injektionen von 150-200mg Testosteron-enantat alle zwei Wochen das Standardprozedere dar. Auf Anabolika-Verkaufsplattformen und in Untergrundforen wird häufig die kombinierte Einnahme mehrerer Substanzen in einer Dosierung empfohlen, welche jene der TRT um das 5 bis 29-fache übersteigt (60). In einer Umfrage (65) gaben mehr als die

Hälfte der 500 befragten Steroidkonsument*innen an, über 1g Androgene pro Woche einzunehmen.

4.2.10. DERIVATE DES TESTOSTERONS

4.2.10.1. GRUNDLAGEN

Androgene anabole Steroide sind synthetische Derivate des Testosterons und entstehen durch gezielte Modifikation der chemischen Struktur des Moleküls, wodurch sich dessen biologische Eigenschaften verändern (16). Die Begriffe AAS, anabole Steroide und androgene Steroide können als Synonyme betrachtet werden, da es bisher nicht gelungen ist, Moleküle mit rein anaboler oder rein androgener Charakteristik zu entwickeln (5). Im menschlichen Körper wird ein geringer Anteil des Testosterons auf natürliche Weise durch De-Methylierung an C-10 zu 19-Nortestosteron (Nandrolon) umgewandelt (Abb.7). Nandrolon war das erste Steroid, das als Anabolikum Anwendung fand. Es hat verglichen mit Testosteron eine höhere anabole Stoffwechselaktivität relativ zur androgenen Wirkung und weist eine um 80% verringerte Aromatisierungsrate und damit weniger Östrogen-vermittelte Nebenwirkungen auf (1). Diese beiden Eigenschaften sind bei Sportler*innen beliebt, da mit ihnen ein höheres Potential an leistungssteigernder Wirkung bei geringerem Nebenwirkungsprofil einhergeht. Viele weitere Anabolika sind daher Derivate des Nandrolons. Ein Beispiel hierfür wäre Trenbolon, dessen molekulare Struktur eine Aromatisierung zu Östrogenen unmöglich macht (66). Aber auch andere strukturelle Veränderungen führten zur Entwicklung anaboler Hormone, wobei je nach Modifikation ein Testosteron-Derivat mit leicht veränderten Eigenschaften entstand (siehe Kapitel 4.2.10.3).

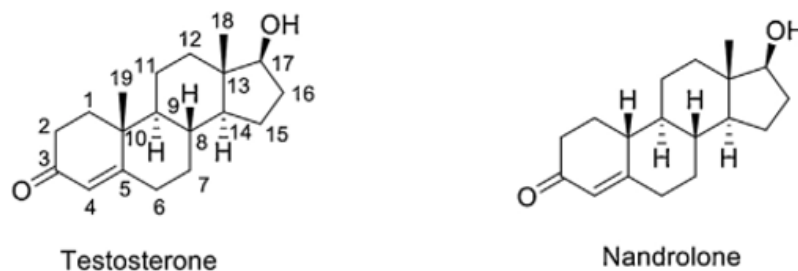


Abbildung 7. Testosteron und dessen Derivat Nandrolon (1).

4.2.10.2. *BIOVERFÜGBARKEIT*

Testosteron zeigt bei oraler Verabreichung aufgrund des hepatischen First-Pass-Effekts kaum eine systemische Wirkung und auch intramuskuläre Injektionen sind aufgrund des raschen Metabolismus in der Leber nur bedingt wirksam (15). Synthetische Androgene weisen daher bestimmte Modifikationen auf, welche ihre Bioverfügbarkeit erhöhen.

So beeinträchtigt die Substitution des 17- α -H-Atoms durch eine Methyl- oder Ethylgruppe die Oxidation der 17- β -Hydroxyl-Gruppe im Rahmen des First-Pass-Effekts (5). Aus diesem Grund zeichnen sich C-17 alkylierte Verbindungen wie Stanozolol, Methandienon und Oxandrolon durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit aus (13). Ihre starke metabolische Resistenz führt im Gegenzug jedoch zu einer hohen Lebertoxizität. Auch das Anbringen einer Methylgruppe an C-1 wie bei Methenolon oder Mesterolon erhöht die orale Bioverfügbarkeit (48).

Intramuskulär injizierbare Depotpräparate sind meist durch einen Fettsäure-Ester an der 17- β -Hydroxyl-Gruppe charakterisiert, welcher eine zu rasche Resorption ins Blutgefäßsystem verhindert (13). Da die Spaltung der Testosteron-Ester im Plasma sehr schnell erfolgt, ist die Freisetzungsgeschwindigkeit aus dem muskulären Depot der entscheidende Parameter für die Wirkdauer (10). Eine längere Kettenlänge führt im Allgemeinen zu einer verzögerten Resorption, wobei für die jeweiligen Testosteron-Derivate verschiedene Fettsäure-Ester verwendet werden können. Beispiele sind Nandrolon-decanoat, Testosteron-enantat, Boldenon-undecylenat oder Trenbolon-acetat (5). Testosteron-undecanoat ist zudem auch oral aktiv, da ein Teil der Substanz aufgrund der langen lipophilen Seitenkette nach intestinaler Resorption über das Lymphgefäßsystem in die Zirkulation gelangt. Auf diese Weise wird der Weg über die Pfortader und damit der Abbau durch die Leber umgangen.

Vergleicht man nun diese "Designersteroide" (Abb.11) mit den zugehörigen Ausgangsmolekülen, können im Anschluss die folgenden häufigen strukturellen Veränderungen identifiziert werden, welche zum Teil in Abbildung 9 veranschaulicht werden:

- Einbringung oder Auflösung einer Doppelbindung im Grundskelett des Testosterons.
- Entfernung einer der beiden Methylgruppen des Testosterons oder Einfügung einer Methylgruppe an Position 1,2,4,6,7 oder 19.
- Einfügung einer Ethylgruppe an Position 17 und 18 (z.B. Tetrahydrogestinon).
- Einfügung einer Hydroxylgruppe an Position 4 (4-Hydroxy-testosteron) oder 11 (Formebolon)
- Einfügung einer Chloro-Gruppe an Position 4 (Clostebol)
- Einfügung einer Fluoro-Gruppe an Position 9 (Fluoxymesteron)
- Einfügung einer 2-Hydroxymethylengruppe (Oxymetholon)
- Einfügung einer 2,3-Isoxazol-Gruppe (Androisoxazol)
- Einfügung einer 2,3-Furazangruppe (Furazabol)
- Einfügung einer 2,3-Pyrazol-Gruppe (Stanozolol)
- Einfügung einer Carboxyaldehydgruppe an Position 2 (Formebolon)
- Austausch eines Kohlenstoffatoms im Grundgerüst des Testosterons durch ein Heteroatom wie beispielsweise Sauerstoff (z.B. bei Oxandrolon).

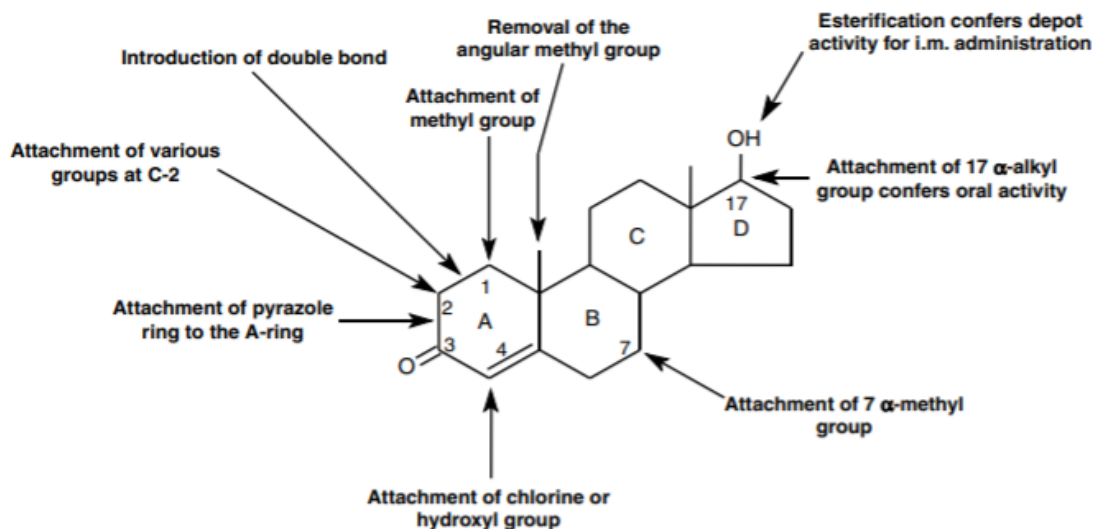


Abbildung 9: Häufige strukturelle Modifikationen des Testosteron-Moleküls (5).

Als konkrete Beispiele sind in Abbildung 10 die molekularen Strukturen einiger Androgene abgebildet. Während Nandrolon ausgehend vom Testosteronmolekül lediglich an Position 10 demethyliert wurde, ist dessen Derivat Trenbolon zusätzlich durch eine veränderte Ringstruktur in Form zweier Doppelbindungen an Position 9 und 11 charakterisiert, wodurch eine Aromatisierung in Folge nicht mehr möglich ist (66). Boldenon entsteht durch Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung im A-Kohlenstoffring des Testosterons und dessen Derivat Methandrostenolon weist zusätzlich eine Methylgruppe an Position 17 auf, welche als funktionelle Veränderung zu dem i.m. verabreichten Boldenon unter anderem eine hohe orale Bioverfügbarkeit sicherstellt. Ebenfalls C-17-methyliert und damit oral anwendbar ist Stanozolol, bei welchem als 5- α -reduziertes Androgen die Doppelbindung zwischen Position 4 und 5 aufgelöst und im Anschluss eine 2,3-Pyrazolgruppe angehängt wurde.

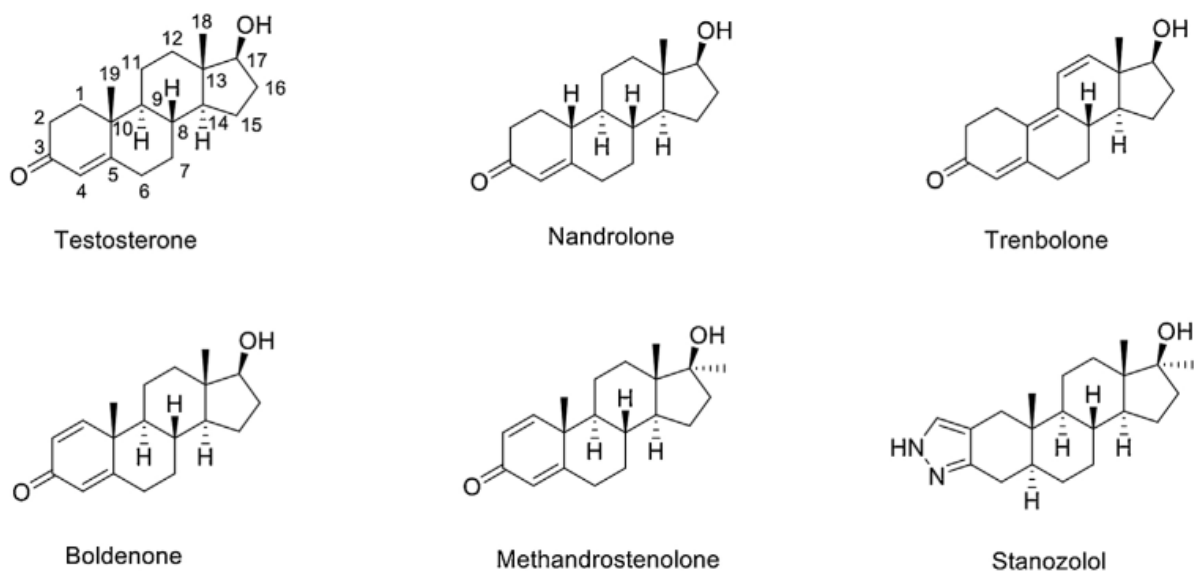


Abbildung 10: Beliebte Testosteron-Derivate (1).

Tabelle 6 stellt eine Auflistung der unterschiedlichen Testosteron-Derivate inklusive gängiger Handelsnamen ohne Anspruch auf Vollständigkeit dar. Abbildung 11 schafft einen Überblick über die molekulare Struktur vieler dieser Präparate.

Substanz (Handelsname)		
Androstanolon	Formebolon (Hubernol)	Nandrolon (Durabolin)
Androstendiol	Furazabol (Miotolan)	Norbolethon (Genabol)
Androstendion	Gestrinon (Nemestran)	Norclostebol
Bolandiol	4-Hydroxy-testosteron	Norethandrolon (Nilevar)
Bolasteron (Myagen)	Metandienon (Dianabol)	Oxabolon (Steranabol)
Boldenon	Methandriol (Anabol)	Oxandrolon (Anavar)
Boldion	Metenolon (Primobolan)	Oxymetholon (Anadrol)
Calusteron (Riedemiel)	Methasteron (Superdrol)	Oxymesteron (Oranabol)
Clostebol (Steranabol)	Methyldienolon	Prostanozol
Chlordehydromethyltestosteron (Turinabol)	Methyltrienolon	Quinbolon (Anabolicum)
Dehydroepiandrosteron	Methylnortestosteron	Stanozolol (Winstrol)
Desoxymethyltestosteron	Methyltestosteron	Stenbolon (Anatrofin)
Drostanolon (Masteron)	Mestanolon	Testosteron
Danazol (Danokrin)	Mesterolon (Proviron)	Tetrahydrogestrinon
Ethylestrenol (Orabolin)	Miboleron (Matenon)	Trenbolon (Finaplix)
Fluoxymesteron (Halotestin)		

Tabelle 6. Liste anaboler Steroide.

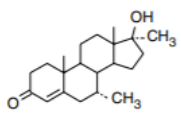
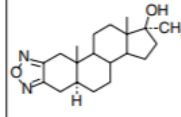
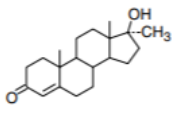
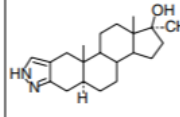
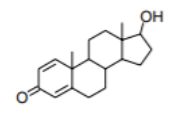
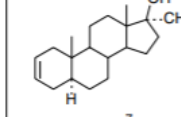
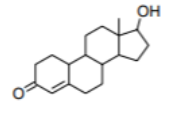
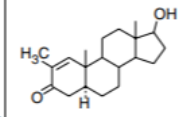
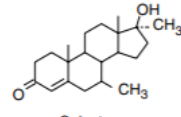
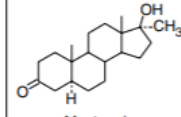
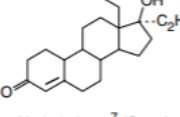
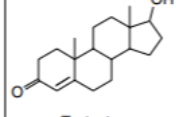
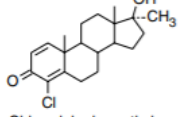
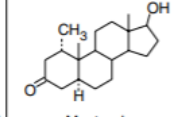
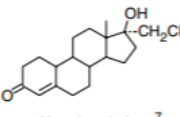
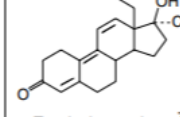
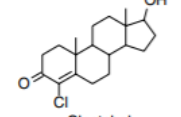
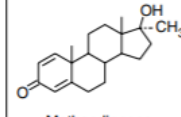
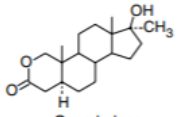
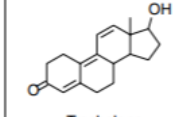
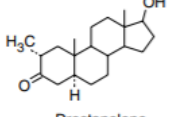
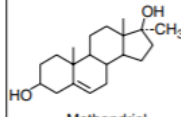
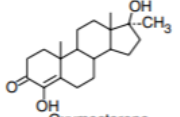
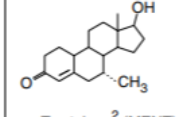
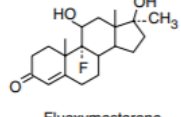
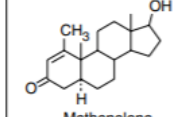
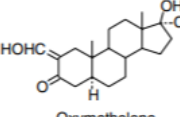
Parent	Trade Names (examples)	Parent	Trade Names (examples)	Parent	Trade Names (examples)	Parent	Trade Names (examples)
	Myagen Methosarb		Frazalon Miotolon		Android Metandren		Stromba Winstrol
	Boldane ¹ Equipoise ¹		Madol ⁷ (Desoxymethyltestosterone)		Deca-Durabol ⁵ Anabolikus ³		Anatrolin ² Stenbolone ²
	Methosarb Riedemil		Andoron Notandron		Norbolethone ⁷ (Genabol)		Primoteston ⁴ Testogel
	Oral-Turanibol		Proviron Mestoranum		Nilevar		'The Clear'
	Steranabol ² Test-Anabol ²		Dianabol Danabol		Anavar Lonavar		Finajet ² Parabolan ⁶
	Drolban ³ Methalone		Diandren Crestabolic ³		Oranabol Theranabol		Trestolone ² (MENT) not yet marketed
	Ultandren Halotestin		Primobolan ² Nibal ⁴		Anapolon Adroyd		

Abbildung 11. Molekulare Struktur der unterschiedlichen anabolen Steroide (5).

4.2.10.4. APPLIKATION

Androgene können je nach Substanz und Aufbereitung oral, sublingual/buccal, durch intramuskuläre Injektionen oder transdermal in Form eines Gels oder als Pflaster appliziert werden. Die Wirkdauer wird dabei primär durch die Pharmakokinetik der Arzneimittelformulierung bestimmt. Orale Steroide haben eine kurze Halbwertszeit und müssen daher mehrmals täglich (2-4 Kapseln/d) eingenommen werden, um einen annähernd konstanten Plasmaspiegel zu erzielen (13, 43). Intramuskulär injizierbare Steroide werden als Depotpräparate deutlich seltener appliziert (in Abständen von wenigen Tagen bis mehreren Wochen), wobei ihre Wirkdauer durch die jeweilige Trägersubstanz beeinflusst wird. So haben Steroide auf Wasserbasis eine Halbwertszeit von etwa ein bis zwei Wochen (13, 43), während Steroide auf Öl-Basis aufgrund ihrer Hydrophobie deutlich langsamer aus dem intramuskulären Depot in die Blutbahn gelangen und daher je nach Substanz und Ester deutlich längere Halbwertszeiten von mehreren Wochen bis Monaten aufweisen (16, 67). Transdermale Formulierungen umfassen Pflaster oder hydroalkoholische Gele, welche täglich aufgetragen werden. Es existieren zudem auch sehr kurzwirksame sublingual oder bukkal applizierbare Testosteronpräparate, welche sich gut eignen, um Dopingkontrollen zu umgehen, da die Elimination aus dem System sehr schnell erfolgt (5).

4.2.10.5. MYOTROPHIC-TO-ANDROGENIC-ACTIVITY-INDEX

Zu Dopingzwecken verwendete Designersteroiden zeichnen sich durch einen hohen anabolen Effekt auf den Proteinmetabolismus relativ zur androgenen Wirkung aus. Diese Eigenschaft kann durch den 'myotrophic-to-androgenic-activity-Index' (maai) beschrieben werden, welcher experimentell an nicht ausgewachsenen kastrierten Ratten bestimmt wird. Der Index errechnet sich aus dem Quotienten der Gewichtszunahme eines muskulären Gewebes (M. Levator ani) und jener eines androgenen Gewebes (ventraler Teil der Prostata) nach Verabreichung eines bestimmten Testosteron-Derivats. In Abbildung 12 sind die Untersuchungsergebnisse für einige Steroide dargestellt. Da in diesem Experiment zahlreiche Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden, liefern die ermittelten Resultate lediglich einen

groben Hinweis auf die anabole Potenz der einzelnen Substanzen und können nicht eins zu eins auf den generalisierten Muskelaufbau beim Menschen übertragen werden (5).

Steroid	Route	Reference steroid	Activity		Index value
			Myotrophic	Androgenic	
Chloromethyl T	p.o.	17 α -MeT	0.5	0.10–0.15	3–5
Methandienone	p.o.	17 α -MeT	0.60	0.20	3
Methenolone acetate	p.o.	17 α -MeT	0.86	0.12	7
Nandrolone decanoate	par.	T propionate	3.29–4.92	0.41–0.31	12.1–10.6
Norbolethone ^a	par.	T propionate	3.44	0.15–0.17	20
Norethandrolone	par.	T propionate	0.77–1.0	0.06–0.38	2–16
Oxandrolone ^b	par.	17 α -MeT	3.22	0.24	13
Oxymesterone	p.o.	17 α -MeT	1.34	0.42–0.61	2.2–3.2
Oxymetholone	p.o.	17 α -MeT	3.20	0.45	7.1
Stanozolol	p.o.	17 α -MeT	2.0–3.7	0.33–0.52	6–10.6
T	p.o.	17 α -MeT	0.36	0.28–0.50	0.7–1.3

Abbildung 12: Myotrophic-to-androgenic-activity-Index einiger Androgene (5).

Die Gründe für den hohen maI vieler Designersteroiden sind derzeit noch Gegenstand der Forschung. Eine mögliche Ursache stellt die ungleich hohe 5- α -Reduktase-Aktivität in der Skelettmuskulatur und im androgenen Gewebe dar. Dieser Hypothese nach haben demnach speziell jene AAS einen hohen maI, welche zwar selbst eine hohe Affinität zum AR aufweisen, nicht jedoch deren reduzierte 5- α -Metaboliten. So hat beispielsweise Testosteron eine niedrigere Affinität zum AR als DHT, wohingegen es bei Nandrolon und dessen reduzierter Form 5- α -Dihydro-19-Nortestosteron genau umgekehrt ist. Testosteron wird daher in den androgenen Geweben zu einem potenteren Metaboliten verstoffwechselt und Nandrolon hingegen zu einem weniger aktiven, wodurch dessen geringere androgene Wirkung erklärt werden könnte. Da in der Skelettmuskulatur keine 5- α -Reduktase Aktivität nachweisbar ist, werden die anabolen Effekte des Nandrolons in diesem Gewebe nicht beeinträchtigt.

Es stellt sich in Folge die Frage, warum einige Androgene wie beispielsweise Methandienon, welche aufgrund der zweiten Doppelbindung im A-Ring nicht zu 5- α -Metaboliten verstoffwechselt werden können, ebenfalls einen hohen maI besitzen. Ohne der vorherigen Hypothese zu widersprechen, lautet ein Erklärungsversuch, dass bei diesen Molekülen lediglich die verstärkende Wirkung der 5- α -Reduktion in den androgenen Geweben ausbleibt (5).

Weiters wird vermutet, dass die einzelnen Testosteron-Derivate die Expression androgener und anaboler Zielgene individuell modulieren. Nach dieser Theorie wird die Konformation des aktivierten AR-Komplexes je nach der molekularen Struktur des bindenden Liganden auf eine bestimmte Weise verändert. In Folge wird dessen Interaktion mit Co-Regulatoren und benachbarten Transkriptionsfaktoren derart beeinflusst, dass daraus für jedes Androgen ein eigenes Muster der Genexpression resultiert (5).

Erwähnenswert ist zudem, dass verschiedene Androgene mit unterschiedlicher Affinität an den AR binden, wobei Untersuchungen zeigten, dass die in vitro bestimmte Stärke der Bindungsaffinität nicht in vivo mit der biologischen Aktivität des exogen zugeführten Präparats korreliert. Beispiele für zusätzliche Einflussfaktoren sind die Bioverfügbarkeit, periphere Metabolisierung, Eliminationsgeschwindigkeit und Bindungsaffinität der jeweiligen Substanz zu Plasmaproteinen wie Albumin und SHBG (5), welche diesbezüglich relevant ist, da nur freie Androgene biologisch wirksam sind (13).

4.2.10.6. EINNAHMESCHEMA ANABOLER STEROIDE

4.2.10.6.1. CYCLING UND BRIDGING

Der Begriff 'Cycle' oder 'Kur' bezeichnet einen Zeitraum von üblicherweise 6-18 Wochen, in welchem Steroide eingenommen werden. Auf einen Cycle folgt üblicherweise eine Ruhepause von mehreren Wochen bis Monaten, um den Hormonachsen und Entgiftungsorganen des Körpers Zeit zur Erholung zu geben. Weiters soll die Sensitivität der Rezeptoren gegenüber den Androgenen wiederhergestellt werden. Das alternative Modell dazu, stellt die kontinuierliche Einnahme anaboler Steroide oder eine abgeschwächte Form davon das sog. 'Bridging' dar, bei welchem der Zeitraum zwischen zwei Anabolikakuren durch die Einnahme von Androgenen in vergleichsweise niedriger Dosierung überbrückt wird (1).

4.2.10.6.2. STACKING

'Stacking' bezeichnet die gleichzeitige Einnahme mehrerer verschiedener Testosteron-Derivate, wodurch sich die Wirkungen der einzelnen Substanzen synergistisch ergänzen und verstärken sollen (1). Als praktisches Beispiel für diese Methode veranschaulicht Tabelle 7 die

wöchentliche Steroideinnahme zweier in der Literatur beschriebener Amateurbuilder*innen. Der Wechsel der Androgene in den unterschiedlichen Phasen der Wettkampfvorbereitung wird unter anderem dadurch argumentiert, dass manche Präparate einen größeren Effekt bezüglich Fettverbrennung oder einen geringeren Effekt bezüglich Wassereinlagerung hätten (siehe Kapitel 4.2.10.8) (31).

	Wöchentliche Androgen-Einnahme in der Off-Season	Wöchentliche Androgen-Einnahme in der Wettkampf-Vorbereitung
M	<ul style="list-style-type: none"> • 500mg Testosteron enantat • 200mg Boldenon • 150mg Trenbolon 	<ul style="list-style-type: none"> • 400mg Testosteron-propionat • 200mg Stanozolol • 160mg Oxandrolon • 400mg Drostanolon-propionat
W	<ul style="list-style-type: none"> • 200mg Stanozolol • 200mg Nandrolon decanoat 	<ul style="list-style-type: none"> • 100mg Testosteron-propionat • 200mg Stanozolol • 150 mg Oxandrolon • 300mg Drostanolon-propionat

Tabelle 7: Beispiel für die Methode des Stackings anaboler Steroide in der Off-Season und Wettkampfphase bei einem*iner männlichen (M) und weiblichen (W) Amateurbuilder*in (31).

4.2.10.6.3. PYRAMIDING

Bei der Methode des 'Pyramiding' wird der Körper langsam an hohe Plasmakonzentrationen der Androgene gewöhnt. So werden zu Beginn des Cycles vergleichsweise geringe Dosierungen verabreicht und diese in Folge schrittweise erhöht. In der zweiten Cycle-Hälfte erfolgt schließlich das Ausschleichen der Arzneimittel (43).

4.2.10.6.4. PLATEAUIING

'Plateauing' bezeichnet die zeitversetzte Einnahme oder das Austauschen der Testosteron-Derivate im Laufe der Zeit, um einer Toleranzentwicklung entgegenzusteuern. Speziell

Athlet*innen, welche die kontinuierliche Steroideinnahme befolgen, erhoffen sich durch einen regelmäßigen Wechsel der Substanzen die Androgen-Rezeptoren auf eine unterschiedliche Art und Weise anzusprechen und auf diese Weise Stagnationsprozesse und Plateaus überwinden zu können, ohne stetig die Dosierungen erhöhen zu müssen (43).

4.2.10.7. AUSWAHL DER GEEIGNETEN SUBSTANZ

Laut einer Untersuchung von Weber et al. (61) ist Testosteron-enantat das beliebteste anabole Steroid am Schwarzmarkt. Häufig verwendet werden weiters Methandienon (=Methandrostenolon), Stanozolol, Nandrolon, Oxandrolon, Boldenon, Mesterolone, Trenbolon, Oxymetholon, Drostanolon, Fluoxymesteron und Methenolon (60). Neben der Verfügbarkeit und dem Preis ist die Auswahl eines geeigneten Steroids für den Athleten von mehreren Faktoren abhängig. Zu diesen zählen die Wirkdauer und Nachweisbarkeit des Präparats, die anabole Potenz relativ zur androgenen Wirkung, das kurz- und langfristige Nebenwirkungsprofil wie beispielsweise eine starke Hepatotoxizität bei C-17-alkylierten Verbindungen, sowie spezielle Eigenschaften, welche den unterschiedlichen Substanzen oftmals auf empirischer Grundlage ohne wissenschaftliche Evidenz zugeschrieben werden (54).

4.2.10.8. BEISPIELE FÜR DIE PRAKTISCHE ANWENDUNG

Erste Anabolikakuren bestehen meist aus einem oralen Testosteron-Derivat (43, 67). Kommt es nach einiger Zeit zur Stagnation des Trainingserfolgs wird entweder die Dosierung erhöht oder es werden mehrere Präparate kombiniert, wobei erfahrenere Konsument*innen injizierbare Anabolika bevorzugen (68). Die Basis eines Stacks stellt üblicherweise ein Testosteron-Ester dar, welcher durch weitere Androgene wie Nandrolon, Trenbolon, Boldenon oder Drostanolon ergänzt wird (67). Potenziellen Nebenwirkungen wird durch die Einnahme zusätzlicher Medikamente entgegengesteuert. Dazu zählen Antiöstrogene gegen Gynäkomastie, das humane Choriongonadotropin gegen Hodenatrophie (68) oder 5- α -Reduktase-Hemmer gegen DHT-vermittelte Nebenwirkungen wie den androgenetischen

Haarausfall oder Prostatahyperplasie (1). Je nach Zeitpunkt der Wettkampfsaison greifen Bodybuilder*innen auf unterschiedliche Androgene zurück, weshalb in diesem Kontext zwischen 'bulking-' und 'cutting-cycles' unterschieden werden kann. Erstere finden Anwendung in der Off-Season, also jener Zeitperiode, welche durch schweres Widerstandstraining, Kalorienüberschuss und hohen Muskelaufbau charakterisiert ist, wobei zwangsläufig auch eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes in Kauf genommen wird. Verwendet werden unter anderem Testosteron, Boldenon, Methandienon und Nandrolon welche nicht exklusiv in dieser Periode eingesetzt werden, aber mit einer hohen Effektivität bezüglich Muskel- und Kraftaufbau assoziiert werden (67, 68). In der Wettkampfphase bevorzugen männliche Athleten im Zuge der cutting-cycles sog. 'hardening agents' wie Trenbolon, Drostanolon und Stanozolol (67). Aufgrund empirischer Evidenz gelten diese als besonders geeignet, um in Perioden reduzierten Körperfettgehalts die Muskelmasse zu erhalten, ohne dabei eine übermäßige subkutane Wassereinlagerung zu provozieren. Rational erklären ließe sich diese Wirkung dadurch, dass die genannten Substanzen im Körper nicht aromatisiert werden (60). Ihre Einnahme kann sogar zu einem Absinken der körpereigenen Östrogen-Spiegel führen, da durch ihr negatives Feedback auf die natürliche Testosteronproduktion dem männlichen Körper das primäre Substrat für die Estradiol-Synthese entzogen wird (66). In Folge bleiben auch die Östrogen-vermittelten negativen Effekte auf den Fett- und Wasserstoffwechsel aus. Ein weiterer Grund liegt möglicherweise in zusätzlichen antikatabolen Eigenschaften der hardening agents. So wird eventuell speziell in Perioden eines starken Kaloriendefizits durch verstärkten Antagonismus an Glukokortikoid-Rezeptoren der Proteinabbau verhindert (60). Frauen bevorzugen vor allem jene Anabolika mit geringer Androgenität wie Oxandrolon, Clostebol oder Stanozolol, um das Risiko einer übermäßigen Virilisierung zu senken (54).

4.2.11. INDIREKTES DOPING

Indirektes Doping bezeichnet in dem Kontext dieser Arbeit die Einnahme nicht androgener Substanzen, welche die endogene Testosteronproduktion erhöhen. Dazu zählen das humane Choriongonadotropin (hCG), das Luteinisierende Hormon (LH), Östrogen-Rezeptor-Antagonisten und Aromatase-Inhibitoren. hCG wird normalerweise in der Plazenta schwangerer Frauen gebildet und weist in seiner chemischen Struktur Homologien mit dem LH auf. Es führt daher, wenn es bei Männern exogen substituiert wird, zu einer gesteigerten Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen des Hodens und damit zu einem signifikanten Anstieg der Serumtestosteronkonzentration. Rekombinantes LH selbst gilt aufgrund seiner schwachen Einflussnahme auf den Testosteronspiegel und der Erfordernis mehrerer täglicher Applikationen als ineffektives Dopingmittel (48). Östrogen-Blocker bewirken eine Steigerung der endogenen Testosteronproduktion, indem der negative Feedbackmechanismus der Östrogene auf die hypophysäre LH-Freisetzung reduziert wird. Eingesetzt werden Arzneimittel aus den Gruppen der selektiven Östrogen-Rezeptor Modulatoren wie Clomiphen und Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol (48).

4.2.12. NACHWEIS

4.2.12.1. CHROMATOGRAPHIE UND MASSENSPEKTROMETRIE

Der Nachweis des Androgen-Missbrauchs erfolgt meist durch die Analyse von Urin- und Blutproben bezüglich ihres Gehalts an anabolen Steroiden oder verdächtigen Markern. Den heutigen WADA-Standard für Dopingkontrollen stellen zwei laborchemische Verfahren dar, welche kombiniert eingesetzt eine hohe Validität aufweisen. Die erste Methode ist die Gas- oder Flüssigkeitschromatographie, durch welche die Substanzen aus dem Urin zunächst isoliert werden. Im Rahmen des zweiten Verfahrens, der Massenspektrometrie (MS), werden die Moleküle in Folge ionisiert und daraufhin anhand ihrer Masse identifiziert und quantifiziert. Nachteil der MS ist, dass nur jene Substanzen detektiert werden, deren genaue chemische Struktur im Vorhinein bekannt ist (48).

4.2.12.2. TESTOSTERON/EPITESTOSTERON-QUOTIENT

Die Detektionswahrscheinlichkeit einer Substanz kann durch rechtzeitiges Absetzen reduziert aber nicht gänzlich ausgelöscht werden, da exogen zugeführte Androgene häufig eine langfristige Veränderung des Steroidprofils im Körper verursachen (13). So können supraphysiologische Dosierungen intramuskulär injizierter Testosteron-Ester zu einer mehrwöchigen Erhöhung der Testosteron-Plasmakonzentration und des Testosteron/Epitestosteron-Quotienten (TEQ) im Harn (von 1 auf > 4) führen. Epitestosteron ist ein Nebenprodukt der Steroidhormon-Biosynthese und wird üblicherweise in einem Verhältnis von 1:1 mit Testosteron renal ausgeschieden. Ein Anstieg des TEQ im Harn deutet daher auf die exogene Zufuhr von Testosteron hin, wobei die Aussagekraft des Tests Limitationen unterliegt, da bei manchen Individuen durch Genpolymorphismen große Abweichungen des TEQ in beide Richtungen bestehen. So führt beispielsweise eine durch homozygote Deletion des UGT2B17-Gens bedingte Inaktivität der hepatischen UDP-Glucuronyl-Transferase zu einer stark verminderten renalen Testosteronausscheidung. Der resultierende TEQ von etwa 0.1 kann in Folge Dopingversuche maskieren. Umgekehrt gibt es auch Individuen mit einem auf natürliche Weise erhöhten Quotienten (48).

4.2.12.3. TESTOSTERON/LH-QUOTIENT

Ein alternativer Untersuchungsparameter ist der Testosteron/LH-Quotient im Urin. Auch hierbei deutet ein erhöhter Wert auf Doping hin, da nach dem Absetzen supraphysiologischer Androgenmengen die endogene LH-Produktion für mehrere Monate supprimiert bleiben kann. Limitiert ist diese Methode durch die geringe Zuverlässigkeit der Messverfahren für LH im Harn (48).

4.2.12.4. KOHLENSTOFF-ISOTOP-MASSENSPEKTROMETRIE

Exogen zugeführte natürliche Androgene wie Testosteron, DHT, DHEA, Androstendion und Epitestosteron können durch normale Verfahren schwer von den endogen synthetisierten Molekülen unterschieden werden. Dazu in der Lage ist die Kohlenstoff-Isotop-

Massenspektrometrie, welche den $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Quotienten des renal ausgeschiedenen Testosterons bestimmt. Signifikant erniedrigte Werte deuten auf eine exogene Testosteron-Zufuhr hin, da synthetische Androgene häufig auf Basis pflanzlichen Sterols hergestellt werden. Dieses weist aufgrund der andersartigen Stoffwechselwege im Rahmen der Photosynthese eine geringere $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Ratio auf als jene im menschlichen Körper synthetisierten Steroide (48).

4.2.12.5. *IN-VITRO-ANDROGEN-BIOASSAY*

In-Vitro-Androgen-Bioassays basieren auf dem Prinzip, dass bioaktive Androgene in einer Probe eine Aktivierung von Androgen-Rezeptoren auslösen, welche in Folge detektiert wird. Vorteil dieser Methode gegenüber der Massenspektrometrie ist, dass die chemische Struktur der androgen-wirkenden Substanz nicht bekannt sein muss (48).

4.2.13. NEBENWIRKUNGEN

4.2.13.1. ALLGEMEIN

Anabole Steroide können zu einem breiten Spektrum an milden bis schweren Nebenwirkungen in verschiedenen Organsystemen führen (Tab. 8). Viele Schäden sind zunächst reversibel, sofern die Einnahme rechtzeitig beendet wird, manche hingegen permanent (43). Für die im Bodybuilding üblichen suprphysiologischen Dosierungen und Substanzkombinationen existieren aus ethischen und praktischen Gründen keine experimentellen Studien. Die meisten Daten bezüglich der gesundheitlichen Folgeschäden stammen daher aus Serien von Fallberichten (43), Tierstudien (1) und einigen Beobachtungsstudien (69). Laut Untersuchungen (70) sind nahezu alle Anabolika-Konsument*innen (88-96%) von zumindest einer Nebenwirkung betroffen. Besonders häufig sind Akne, Hodenatrophie, Gynäkomastie, Dehnungsstreifen und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Kardiovaskuläres System	Arteriosklerose, Bluthochdruck, Thromboembolische Ereignisse, Arrhythmien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Herztod
Hormonsystem Männer	Reduzierte Spermio-genese, Fertilitätsstörungen, Gynäkomastie, Verkleinerung der Hoden, Haarausfall, Potenzstörungen, verringerte Libido
Hormonsystem Frauen	Vertiefung der Stimme, Verkleinerung der Brust, Haarausfall, Hirsutismus, raue Haut, Klitomegalie
Leber	Peliosis hepatis, benigne und maligne Tumoren
Infektionen	HIV, Hepatitis
Bewegungsapparat	Reduziertes Längenwachstum, Sehnenruptur, Bandruptur
Haut	Spritzenabszess, Akne, ölige Haut, Ikterus, Ödeme, Dehnungsstreifen
Psychiatrische Störungen	Aggressionen, Depressionen, Wahn, Stimmungsschwankungen, Abhängigkeit, kognitive Beeinträchtigungen

Tabelle 8. Nebenwirkungsprofil der anabolen Steroide.

Das Nebenwirkungsprofil verschiedener Testosteron-Derivate ist abhängig von deren chemischer Struktur und damit von ihrem Wirkspektrum, sowie ihrer hepatischen und peripheren Metabolisierung (Abb.13) (71). So führen insbesondere aromatisierbare Androgene zu Östrogen-vermittelten Nebenwirkungen wie einer Gynäkomastie. Die 5- α -Reduktion führt zu DHT-assoziierten Nebenwirkungen wie der androgenetischen Alopezie und die 17- α -Alkylierung zu einer hohen Hepatotoxizität.

	Aromatization	5 α -reduction	17 α -alkylation (hepatotoxic)
Testosterone	x	x	–
19-Nortestosterone	x	x	–
Boldenone	x	x	–
Dihydrotestosterone	–	x	–
Mesterolone	–	x	–
Methenolone	–	x	–
Trenbolone	–	x	–
17 α -Methyltestosterone	–	x	x
Fluoxymesterone	–	x	x
Dehydrochloromethyl-testosterone	–	x	x
Formebolone	–	x	x
Oxandrolone	–	x	x
Oxymetholone	–	x	x
Stanozolol			
Metandione	x	x	x
Clostebol	–	–	–
Drostanelone	–	–	–

Abbildung 13: Eigenschaften einiger Androgene (71).

Da häufig mehrere Pharmazeutika zeitgleich eingenommen werden und die Nebenwirkungen zeitlich verzögert auftreten, ist es schwierig einen direkten Zusammenhang zwischen bestimmten Folgeschäden oder Todesfällen und einzelnen Substanzen, Substanzkombinationen oder Dosierungen herzustellen (43, 71). Einen Hinweis auf die Gefährlichkeit des Arzneimittelmissbrauch geben aber Fallberichte und eine Untersuchung (36), welche zu dem Schluss kommt, dass die altersstandardisierte Sterberate bei kompetitiven männlichen Bodybuildern (n=597) um 34% höher ist als in der Allgemeinbevölkerung.

Die folgenden Unterkapitel beschreiben die kurz- und langfristigen schädlichen Effekte der anabolen Steroide auf die verschiedenen Organsysteme. Eine Einleitung hierfür soll die Vorstellung des eindrucksvollen Todesfalls des Andreas M. geben. Mit nur 31 Jahren verstarb der steirische Bodybuilder am 13.03.1996 an Multiorganversagen, nachdem er mit einer Hyperkaliämie und intraperitonealen Blutung ins Krankenhaus eingeliefert worden war. Bei der Obduktion zeigte sich eine ausgeprägte Leberdystrophie mit multiplen Tischtennisballgroßen Tumoren, eine Atrophie der Hoden und eine Kardiomegalie (636g). Andreas M. war bekannt für seine hohe Muskelmasse, den niedrigen Körperfettgehalt und seine wenige Millimeter dünne Haut, welche er durch exzessiven Medikamentenmissbrauch erlangt hatte (68). Die Zeitschrift Spiegel veröffentlichte in dem Artikel 'Blond, stark und tot' (17. Ausgabe, 1996) eine Auflistung der Arzneimitteln (Tab. 9), welche M. in einer 10-wöchigen Wettkampfvorbereitung eingenommen haben soll. Verwendet wurden die anabolen Steroide Trenbolon (Parabolan), Fluoxymesteron (Halotestin), Drostanolon (Masteron), Stanozolol (Stromba) und Metandienon (Dianabol). Die Tabelle veranschaulicht den Kontrast bezüglich der enormen Zufuhr anaboler Steroide im Bodybuilding in Dosierungen von mehreren Gramm pro Woche verglichen mit den empfohlenen Dosierungen im Rahmen einer medizinisch indizierten TRT. Die tatsächlich eingenommene Steroidmenge kann aus den Angaben nicht bestimmt werden, da aus der angeführten Tabletten-Stückzahl der Wirkstoffgehalt nicht ersichtlich ist. So existieren beispielsweise Dianabol-Tabletten mit einem unterschiedlichen Gehalt an Methandienon in der Größenordnung von 5-50mg. Weitere Fallberichte über Schäden bezüglich einzelner Organsysteme sind in Kapitel 8 angeführt, um den Lesefluss der folgenden Unterkapitel zu erhalten.

Wochen vor dem Wettkampf	Art und Menge der verwendeten Medikamente (tägliche Einnahme)
10.-6. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Injektionen Testoviron Depot à 250 mg • 1 Injektion Trenbolon (Parabolan) • 30 Tabletten Fluoxymesteron (Halotestin) • bis zu 30 Tabletten Metandienon (Dianabol) • 16 IE Somatotropin • 20 IE Insulin • bei Bedarf Schilddrüsenhormone
5.-3. Woche	<ul style="list-style-type: none"> • 3 Injektionen Drostanolon (Masteron) • 2 Injektionen Trenbolon (Parabolan) • 30 Tabletten Fluoxymesteron (Halotestin) • 50 Tabletten Stanozolol (Stromba) • 2 Injektionen Stanozolol (Stromba) • 24 IE Somatotropin • Insulin und Schilddrüsenhormone nach Bedarf
2. Woche- Wettkampf	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Injektionen Drostanolol (Masteron) und Stanozolol (Stromba) • 40 Tabletten Fluoxymesteron (Halotestin) • 80 Tabletten Stanozolol (Stromba) • 24 IE Somatotropin • IGF-1 • Insulin und Schilddrüsenhormone nach Bedarf • Wenige Tage vor dem Wettkampf Spironolacton (Aldactone) und Furosemid (Lasix)
Zusätzlich bei Bedarf in der gesamten Wettkampf- vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Ephedrin • Amphetaminil • Captagon • Aspirin • Valium • Clenbuterol

Tabelle 9: Medikamenten-Einnahme des Andreas M. Adaptiert übernommen von Kistler (68).

4.2.13.2. *KARDIOVASKULÄRES SYSTEM*

4.2.13.2.1. ARTERIOSKLEROSE, BLUTHOCHDRUCK UND DYSLIPOPROTEINÄMIEN

Anabole Steroide begünstigen die Entstehung einer Arteriosklerose durch verschiedene Mechanismen. So fördern sie inflammatorische Prozesse und verursachen eine Hyperhomocysteinämie und Dyslipoproteinämie. Sie führen zu einem Absinken des HDL-Cholesterins im Plasma und einer Erhöhung des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride (72). Nach dem Absetzen der Steroide kommt es meist innerhalb weniger Monaten aber wieder zur Normalisierung des Lipoproteinstoffwechsels. Androgene werden auch mit einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks assoziiert, welcher nach dem Absetzen der Anabolika dauerhaft erhöht bleiben kann. Reversible Blutdruckanstiege werden dabei auf die gesteigerte Natrium- und Wasserretention zurückgeführt, während bei Persistenz der Hypertonie die AAS-induzierte Arteriosklerose als Ursache angesehen wird. Manifeste arteriosklerotische Gefäßveränderungen führen in Folge zu einem erhöhten Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen der Aorta, der Koronargefäße, sowie der peripheren Gefäße in den Extremitäten, Nieren und Eingeweiden (73).

4.2.13.2.2. THROMBOPHILIE

Androgene fördern die Thrombozyten-Synthese und -Aggregation, steigern die Bildung von Thrombin und Thromboxan A₂ (TXA₂) (71) und erhöhen die TXA₂-Rezeptordichte an Thrombozyten und Endothelzellen, wodurch es zu einer Hyperkoagulabilität kommt (73). Durch Stimulation der Hämatopoese erhöhen sie weiters den Hämatokrit und die Viskosität des Blutes (71). Aus diesen Mechanismen resultiert ein erhöhtes Risiko für arterielle und intrakardiale Embolien, tiefe Venenthrombosen und Pulmonalarterien-Embolien (73).

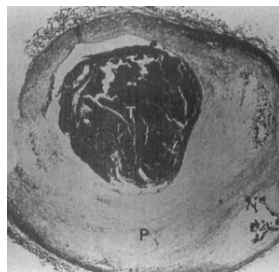


Abbildung 14. Thrombotischer Verschluss eines Koronargefäßes am Boden einer Arteriosklerose (6).

4.2.13.2.3. VASOSPASMEN

Supraphysiologische Dosierungen anaboler Steroide können, vermutlich durch eine Verringerung der cGMP-Konzentration in den Endothelzellen, zu Vasospasmen führen. Neben einer Myokardischämie kann es durch die plötzlichen Vasokonstriktionen zu dem Abgang von arteriosklerotischen Plaques und anschließender Thrombenbildung kommen (73).

4.2.13.2.4. APOPTOSE

Androgene wirken dosisabhängig pro-apoptotisch auf Kardiomyozyten. So zeigten klinische Fallberichte trotz gesunder Koronargefäße Vernarbungen im Herzmuskelgewebe von AAS-Konsumenten. Ein möglicher Grund hierfür könnte ein Androgen-induzierte Calcium-Einstrom in die Kardiomyozyten sein, welcher zu einer gesteigerten Freisetzung mitochondrialer Apoptose-Faktoren wie Cytochrom C und Caspase führt (73).

4.2.13.2.5. LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE, FIBROTISCHER UMBAU UND ARRHYTHMIEN

Anabole Steroide führen zu einer linksventrikulären Myokardhypertrophie, dem Wachstum myokardialer Fibroblasten und einer gesteigerten Kollagenproduktion im Herzmuskel. Das körperliche Training begünstigt zusätzlich die Entwicklung einer Linksherzhypertrophie, welche über eine diastolische Dysfunktion bis hin zum Herzversagen führen kann. Durch die morphologischen Veränderungen und die damit einhergehende Beeinflussung des elektrischen Reiz-Leitungssystems wird zudem das Auftreten von Arrhythmien begünstigt (73).

4.2.13.2.6. PLÖTZLICHER HERZTOD

Das morphologische und funktionelle Remodelling des kardiovaskulären Systems bedingt langfristig ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod, welches durch die Einnahme weiterer kardiotoxischer Substanzen und körperliche Anstrengung gesteigert wird (73). Autopsien verstorbener Bodybuilder*innen zeigen häufig eine ventrikuläre Dilatation, Myokardhypertrophie, Kollagenablagerungen, Fibrose-Areale, inflammatorische Infiltrationen, Nekrose-Areale, Veränderungen der Mikrozirkulation, Koronarsklerose, pulmonale Thromboembolien, oder koronare und endocavitäre Thromben (57, 72-74).

4.2.13.3. *LEBER*

4.2.13.3.1. KRANKHEITSBILDER UND PATHOGENESE

Insbesondere die 17- α -alkylierten Androgene weisen eine hohe Hepatotoxizität auf (72), welche in Form eines Anstiegs der Leberenzyme, Dyslipoproteinämien, akuten cholestatischen Symptomen, Neoplasien, einer Steatosis hepatis und einer Peliosis hepatis zum Ausdruck kommen kann (59). In der Pathogenese scheint oxidativer Stress eine wichtige Rolle zu spielen. So führen Androgene über eine Steigerung der mitochondrialen β -Oxidation zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Die Degeneration der Hepatozyten wird in Folge durch die Infiltration des Leberparenchyms mit Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und das damit einhergehende Entzündungsgeschehen begünstigt (57). 17- α -alkylierte Verbindungen führen weiters zu einem Anstieg lysosomaler Hydrolasen, einer Reduktion in der Aktivität des mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MEOS) und einer verringerten Aktivität der mitochondrialen Atmungskette (72). In Tierstudien führten Androgene zu einer gesteigerten Aktivität der Kupffer-Zellen, welche durch die Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie TGF- β 1, NF- κ B und IL-1 β mit fibrotischen Umbau-Prozessen in der Leber assoziiert werden (57).

4.2.13.3.2. LEBERENZYME

Die Androgeneinnahme führt häufig zu einer reversiblen Erhöhung der Leberenzyme (AST, ALT, AP, LDH, GGT) auf ein meist etwa Zwei- bis Dreifaches des Referenzbereichs. Eine Erhöhung der Kreatinkinase, AST und ALT kann aber auch durch eine Schädigung der Myozyten durch Krafttraining bedingt sein. Um zwischen Leber- und Muskelschaden zu differenzieren, muss daher auch die Gewebsspezifität der einzelnen Enzyme betrachtet und das Gesamtbild entsprechend interpretiert werden (59). So wird eine belastungsinduzierte Rhabdomyolyse häufig als Leberschaden fehldiagnostiziert (75).

4.2.13.3.3. CHOLESTASE

Die Cholestase entsteht durch eine Überlastung der Steroid-Transportsysteme und durch direkte toxische Effekte der Androgene auf die Hepatozyten (57). Die Symptomatik beginnt üblicherweise schleichend und ist charakterisiert durch Übelkeit, Erschöpfung und Juckreiz, gefolgt von dunklem Urin und ikterischen Veränderungen der Haut. Im Blutbild zeigen sich erhöhte Bilirubin- und AP-Plasmakonzentrationen, aber nur geringe Veränderungen der übrigen Leberenzyme. Die Erscheinungen sind meist reversibel und in Leberbiopsien ist häufig nur ein minimaler Schaden an den Hepatozyten und im Gallengangssystem erkennbar (59).

4.2.13.3.4. STEATOSIS HEPATIS, DYSLIPOPROTEINÄMIEN, HEPATITIDEN,

Androgene scheinen über bisher unklare Mechanismen eine Verfettung der Leber zu begünstigen und den Lipoproteinstoffwechsel zu beeinflussen. Es kommt zu einer reversiblen Senkung des HDL-Cholesterins um etwa 39-70%, bei entsprechender Erhöhung des LDL-Cholesterins und auch der Plasma-Triglyzeride (59). Durch die Gefahr der Verunreinigung stellen parenterale Injektionen zudem ein Risiko für infektiöse Hepatitiden dar (76).

4.2.13.3.5. PELIOSIS HEPATIS

Das Krankheitsbild der Peliosis hepatis ist durch zahlreiche blutgefüllte, zystische Hohlräume im Leberparenchym charakterisiert. Diese können fokal auftreten oder die gesamte Leber betreffen und sind nach Absetzen der Steroide zumindest partiell reversibel. Mögliche Ursachen sind eine durch Hyperplasie der Hepatozyten bedingte Obstruktion hepatischer Venen, sowie eine übermäßige Gewebsneubildung in Form von Knoten oder Tumoren. In Folge kommt es zu einer Dilatation der Lebersinus und einem Verlust der endothelialen Barrierefunktion, wodurch ein Blutfluss in die erweiterten Sinus und die Zystenbildung begünstigt wird. Die Patient*innen sind häufig asymptomatisch, können aber Schmerzen im rechten Oberbauch, eine Hepatomegalie und selten auch Rupturen des Leberparenchyms aufweisen (59).

4.2.13.3.6. NEOPLASIEN

Die exogene Androgenzufuhr wird dosis- und zeitabhängig mit einer erhöhten Inzidenz hepatozellulärer Adenome (HCA) und Karzinome (HCC) assoziiert. Selten wurde nach langjährigem Anabolikamissbrauch auch das Auftreten von cholangiozellulären Karzinomen und Angiosarkomen beschrieben. Werden HCA früh entdeckt, kann es durch Absetzen der Androgene zu einer spontanen Regression kommen, weshalb bei Anabolikakonsument*innen eine regelmäßige Sonographie der Leber zu empfehlen ist. Ein operativer Eingriff ist dann indiziert, wenn die Gefahr einer spontanen Ruptur mit lebensgefährlichen inneren Blutungen besteht (59).

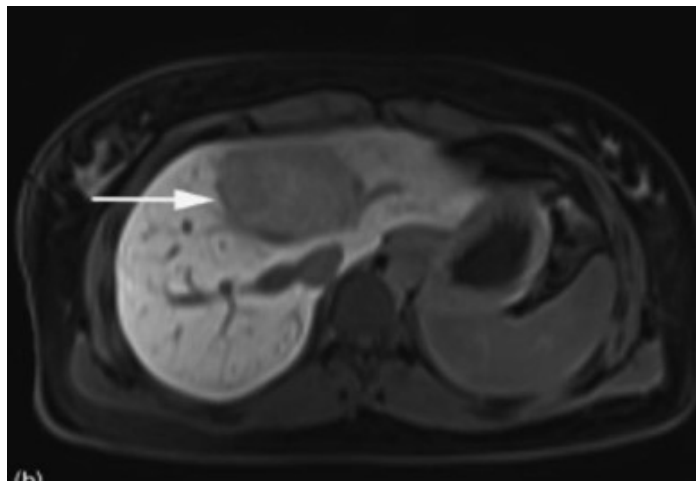


Abbildung 15. Hepatozelluläres Adenom im MRT (8).

4.2.13.4. NIERE

4.2.13.4.1. KRANKHEITSBILDER UND PATHOGENESE

Langjähriger Anabolikakonsum führt zu Nierenschäden, welche sich in Form eines erhöhten Serumkreatinins, über strukturelle histologische Veränderungen (fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS), interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie) bis hin zum akuten und chronischen Nierenversagen äußern können (77). An der Pathogenese beteiligt sind

Bluthochdruck, glomeruläre Hyperfiltration, renale Ablagerungen von Gallensalzen und direkte toxische Wirkungen des Testosterons auf die Nieren (57, 78). Im Bereich der Glomeruli bewirken Androgene ein gesteigertes Zellwachstum, die Proliferation der mesangialen Matrix und eine Verringerung der Podozytendichte. In Tierstudien mit Mäusen zeigten sich hypertrophe Prozesse in den proximalen und distalen Tubuli (79), sowie eine Erhöhung proinflammatorischer und pro-apoptotischer Marker wie IL-1 β , HSP90 und TNF- α und durch eine gesteigerte ROS-Bildung vermehrt oxidativer Stress (80). Die Androgeneinnahme wird weiters mit einer erhöhten Anzahl intrarenaler T-Lymphozyten und fibrotischen Veränderungen der Niere assoziiert. In den Nieren von Mäusen wurden drei Monate nach der Verabreichung von Androgenen eine glomeruläre Atrophie, Schädigungen der tubulären Wände, Einblutungen zwischen den Tubuli und Nekroseareale beobachtet (57). Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion erfolgt auch indirekt durch die Hepatotoxizität der Androgene (81), da es im Rahmen cholestatischer Prozesse zur Ablagerung von Gallensalzen in den Nierentubuli kommen kann. Tierstudien mit kastrierten Ratten zeigten zudem, dass die Gabe von Testosteron zu einem erhöhten Gehalt an intestinalen Bürstensaumenzymen (Leucin-Aminopeptidase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und alkalische Phosphatase) in deren Urin führt. Da diese Proteine normalerweise aufgrund ihrer Größe nicht glomerulär filtriert werden, legt dies einen Schaden der glomerulären Basalmembran und damit der Filterfunktion der Niere nahe (82). In Untersuchungen wurde weiters der schädigende Einfluss von Testosteron auf die Nierenfunktion orchiektomierter männlicher Ratten gezeigt (83).

Des Weiteren führen Androgene zu einer Erhöhung der Körpermasse, der Wasserretention und des Blutdrucks (78). Die daraus resultierende glomeruläre Hyperfiltration und die damit einhergehende Erhöhung des intraglomerulären Drucks (84) werden langfristig mit Schäden und sklerotische Veränderungen der Glomeruli assoziiert (85).

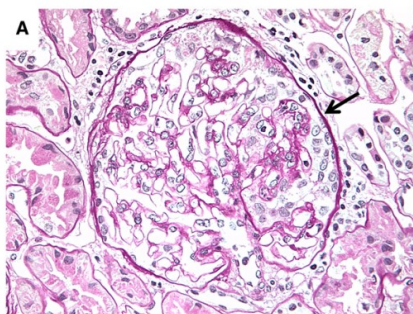


Abbildung 16: Fokale segmentale Glomerulosklerose. Der Pfeil markiert hyperplastische Epithelzellen im Bereich des parietalen Blattes der Bowman-Kapsel (3).

4.2.13.4.2. EIWEIßAUFNAHME

Eine Protein-reiche Ernährung kann ebenfalls zu einer glomerulären Hyperfiltration (85), sowie einem erhöhten Volumen, Gewicht und Schäden an den Nieren führen (84). Die postprandiale Steigerung der GFR und die renale Durchblutung korrelieren dabei Dosis-abhängig mit der aufgenommenen Eiweißmenge (86). Als Ursachen werden eine Beteiligung renaler Vasodilatoren wie Glukagon und IGF-1, Veränderungen des RAAS und des tubuloglomerulären Feedbacks, sowie eine Infiltration der Niere durch Immunzellen in Betracht gezogen (87). Diese hämodynamischen Veränderungen ermöglichen es der Niere größere Mengen Stickstoff-haltiger Abfallprodukte des Proteinstoffwechsels auszuscheiden (84). Insbesondere tierisches Protein aus rotem Fleisch scheint aufgrund der erhöhten Säurebelastung durch schwefelhaltige Aminosäuren einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion zu haben, wohingegen pflanzliche Produkte meist basische Eiweißquellen darstellen (85). Bei Schweinen führte eine 8-monatige Eiweiß-reiche Ernährung (35% der Gesamtenergiezufuhr (E)) zu einem um 55% erhöhten Ausmaß an Nierenfibrose und 30% mehr Glomerulosklerose im Vergleich zu einer moderaten Proteinzufuhr (15% der E) (88). Eine erhöhte Proteinzufuhr wird zudem auch mit dem Auftreten von Nierensteinen assoziiert (89). Während eine Eiweiß-reiche Ernährung bei Menschen die Progression einer bestehenden Nierenerkrankung beschleunigt, besteht derzeit keine Evidenz bezüglich einer Schädigung bei Individuen mit gesunder Niere (90).

4.2.13.4.3. PROGNOSE

Chronische Nierenerkrankungen verlaufen bei Anabolika-Konsument*innen häufig lange asymptomatisch und werden erst spät diagnostiziert (78). Die Nierenfunktionsparameter sind zudem oft schwierig zu interpretieren, da beispielsweise die Kreatinin-Serumkonzentration durch die hohe Muskelmasse, eine potentielle Supplementation mit Kreatin-Monophosphat und das intensive körperliche Training beeinflusst wird (91). In der Literatur wird bei Bodybuilder*innen im Rahmen von Fallberichten die Entwicklung einer Hämaturie, Proteinurie und von Nierenversagen unterschiedlichen Schweregrades beschrieben. In Nieren-Biopsaten wurden fokale segmentale Glomerulosklerosen, eine Degeneration der Podozyten, interstitielle Nephritiden und Nephrocalzinosen festgestellt. Nach Absetzen der Androgene

kann sich die Nierenfunktion bei manchen Individuen erholen, während die Schäden in anderen Fällen persistieren (72).

4.2.13.5. *ENDOKRINES UND REPRODUKTIVES SYSTEM*

4.2.13.5.1. HYPOGONADISMUS

Androgene sind wichtige Regulatoren der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HPGA) und essentiell für die Entwicklung und den Funktionserhalt der männlichen reproduktiven Organe (13). Supraphysiologische Plasmakonzentrationen senken über ein negatives Feedback die hypophysäre Gonadotropin-Freisetzung und reduzieren damit die testikuläre Testosteronproduktion und Spermatogenese. In Folge kommt es zu einer Atrophie der Hoden und eingeschränkter Fertilität. Das resultierende Zustandsbild wird als 'anabolic steroid induced hypogonadism' (ASIH) bezeichnet (57, 72). Es handelt sich dabei zumeist um einen sekundären Hypogonadismus. In seltenen Fällen kann es durch direkte toxische Effekte der Androgene auf die Hoden zu einem primären Hypogonadismus kommen. Eine Untersuchung von 6033 Patienten mit symptomatischem Hypogonadismus erhob, dass in 20.9% der Fälle zuvor Androgenmissbrauch betrieben worden war (92).

In Perioden der Androgen-Einnahme kommt es zu einem Abfall der FSH- und LH-Serumkonzentrationen. LH ist essenziell für die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen und FSH für die Spermatogenese. Für eine volle Ausreifung der Spermien werden beide Gonadotropine benötigt und bei einem Mangel kommt es zu einer verringerten Spermienproduktion und -qualität, sowie zu einer Atrophie der Samenkanälchen. Da diese 95% des Hodenvolumens ausmachen, resultiert daraus eine signifikante Verkleinerung der Hoden (93). Diese kann durch die begleitende Einnahme von hCG (durch Imitation des endogenen LH) während des Anabolika-Konsums abgeschwächt, manchmal sogar verhindert werden. Auf diese Weise wird die Spermatogenese und damit partiell auch die Fertilität aufrechterhalten. Die strukturellen und funktionellen Veränderungen der Spermien, welche dabei dennoch auftreten können, werden auf den bestehenden FSH-Mangel zurückgeführt (46).

Stark aromatisierbare Androgene, beispielsweise Nandrolon, können über eine vermehrte Östrogen-Bildung zu einer reduzierten Libido, sexuellen Funktionsstörungen und der Ausbildung einer Gynäkomastie führen (46). Um dem entgegenzuwirken, nehmen männliche Bodybuilder häufig selektive-Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs) wie Clomiphen und Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol ein (71). Manche Androgene, insbesondere 19-Nortestosteron-Derivate, können aber auch eine Wirkung am Progesteron-Rezeptor entfalten (55), dessen Aktivierung ebenfalls mit der Entstehung einer Gynäkomastie assoziiert wird (94).

4.2.13.5.2. PROGNOSE UND THERAPIE DES HYPOGONADISMUS

Das Krankheitsbild des ASIH kann sowohl reversibel als auch irreversibel verlaufen. Nach dem Absetzen der Androgene zeigt sich zunächst meist eine Persistenz der Symptomatik. Dazu zählen sexuelle Dysfunktion, verringerte Libido, Abgeschlagenheit, Hodenatrophie, Infertilität, Gynäkomastie und Depressionen (93). Ob in Folge eine Erholung der Hodengröße, Spermatogenese, Fertilität und HPGA eintritt, ist von mehreren Faktoren abhängig. Zu den positiven Einflussgrößen zählen eine kurze Einnahmedauer und eine niedrige Dosierung der Androgene, sowie junges Alter und hohe Testosteron-Basalspiegel vor der Applikation (92).

Nach der kurzzeitigen Einnahme niedriger Mengen anaboler Steroide ist innerhalb von zwei Jahren mit einer vollständigen Erholung des endokrinen Systems zu rechnen. In einer Studie (95) mit 1549 gesunden eugonadalen Männern zeigte sich, dass nach der Gabe therapeutischer Dosierungen Testosterons bereits nach 6 Monaten 67% der Probanden wieder eine normale Spermienproduktion aufwiesen. Nach 12 respektive 24 Monaten war dieser Effekt schließlich bei 90 bzw. 100% der Studienteilnehmer eingetreten. Die Dauer bis zur vollständigen Erholung ist dabei abhängig von der Halbwertszeit der eingesetzten Substanz. Bei manchen Derivaten wie beispielsweise Nandrolon kann es aufgrund der langsamen Eliminationsrate über ein Jahr dauern bis alle biologisch aktiven Metaboliten aus dem System eliminiert sind (46). Während die Nebenwirkungen bei moderater Dosierung häufig reversibel sind, sind in der Literatur auch Fälle beschrieben, in welchen sich nach langjährigem Anabolika-Missbrauch die Fertilität, Hodengröße und HPGA nicht oder nur teilweise wiederherstellen

ließen (96). Dies ist möglicherweise durch die Entwicklung eines primären Hypogonadismus oder eine unvollständige Regeneration der HPGA bedingt (92, 97).

4.2.13.5.3. NEOPLASIEN

Es besteht derzeit keine Evidenz bezüglich eines erhöhten Risikos für Tumoren der Prostata oder der testikulären Stammzellen durch den Gebrauch anaboler Steroide. Es wird vermutet, dass die gestagene Aktivität vieler Androgene das Testosteron-abhängige Prostatawachstum kompensiert (92).

4.2.13.6. HAUT

4.2.13.6.1. AKNE, DEHNUNGSSTREIFEN, ALOPEZIE

Androgen-Rezeptoren finden sich in epidermalen und folliculären Keratinozyten, Sebozyten, Schweißdrüsenzellen, dermalen Fibroblasten, Endothelzellen und Melanozyten. Es liegt daher nahe, dass Androgene Hautveränderungen verursachen können, wobei der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen von AR-Polymorphismen abhängt. Die häufigsten Manifestationen sind Akne vulgaris, 'ölige Haut', Seborrhoe, Dehnungsstreifen, Ödeme, Alopezie und Hirsutismus. Laut Umfragen sind bis zu über 50% der Steroid-Konsument*innen von Akne betroffen, welche sich nach dem Absetzen der Anabolika jedoch meist zurückbildet (46). Für die Entstehung sind speziell die 5- α -reduzierten Androgen-Metaboliten verantwortlich (9). In einer Studie (98) wurde nach vier-wöchiger Verabreichung anaboler Steroide ein Wachstum der Talgdrüsen um 89% Prozent, einhergehend mit einer Zunahme der Sebozyten und gesteigerter Talgsekretion, beobachtet.

Das Entstehen der Akne wird zusätzlich durch die Einnahme von Whey Protein und weiterer Nahrungsergänzungsmittel, welche Vitamin B_{2/6/12} oder Iod enthalten, begünstigt (99). Auch eine ikterische Färbung der Haut kann im Rahmen der Androgen-assoziierten Leberschäden auftreten (59). Durch den raschen Muskelzuwachs im Zuge des Anabolikamissbrauchs kommt es zudem häufig zu Dehnungsstreifen insbesondere im Bereich des M.pectoralis major und am Oberarm. Diese persistieren nach dem Absetzen der Anabolika als weiße Streifen (46). Um

DHT-vermittelte Nebenwirkungen wie die androgenetischen Alopezie zu vermeiden, werden häufig 5- α -Reduktase Inhibitoren wie Finasterid eingenommen (1).



Abbildung 17: Androgen-induzierte Akne (9).

4.2.13.6.2. INFEKTIONSKRANKHEITEN

Bei intramuskulärer Applikation kann es neben der Übertragung viraler Infektionskrankheiten (HBC, HCV, HIV) auch zur Ausbildung eines Spritzenabszesses kommen. In der Literatur sind Fälle von bakteriellen Infektion mit Mycobacterien, Streptokokken, Staphylokokken und Pseudomonas nach Steroidinjektionen beschrieben. Zu den Ursachen zählen unsterile Injektionstechniken, das Teilen von Injektionsausrüstung und durch Keime verunreinigte Steroidpräparate (100).

4.2.13.7. BEWEGUNGSAPPARAT

Die durch Androgene induzierte rasche Zunahme an Muskelmasse und -kraft bedingt eine hohe Belastung für den sich nur langsam adaptierenden passiven Bewegungsapparat. Die schnelle Steigerung der Trainingsintensität erhöht in Folge das Risiko für Sehnen- und Bandrupturen. Betroffen ist häufig die Quadrizepssehne bei Kniebeugen (56) oder der Brustmuskelansatz am Oberarm beim Bankdrücken (57, 101).

4.2.13.8. *MALIGNE TUMOREN*

Ein Teil des Testosterons wird im menschlichen Körper zu dem potenten Mutagen 17- β -Estradiol konvertiert, welches die Zellproliferation induziert und die Krebsentstehung fördert. Weiters führen Androgene in vielen Geweben zur Bildung von ROS, wodurch oxidative DNA-Schäden begünstigt werden. Es ist zudem bekannt, dass die Kanzerogenese positiv mit der Stammzellenteilung eines Gewebes korreliert. Da Androgene potenziell die Lebensdauer von Stammzellen in unterschiedlichen Geweben verlängern, könnten auf diese Weise neoplastische Prozesse gefördert werden. Bisher gibt es jedoch noch keine eindeutige Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko durch exogen zugeführte Androgene in den meisten Geweben (57). Lediglich in der Leber werden sie mit einer signifikant erhöhten Inzidenz hepatozellulärer Adenome (HCA) und Karzinome (HCC) assoziiert (59).

4.2.13.9. *PSYCHE*

4.2.13.9.1. ABHÄNGIGKEIT UND DEPRESSION

Da der AR in vielen Regionen des ZNS, insbesondere in der Amygdala, dem Hippocampus und dem Hypothalamus, exprimiert wird (102), ist auch von einer Wirkung der Androgene auf die menschliche Psyche auszugehen. Kanayama et al. (103) und Pope et al. (104) schätzen etwa 30% der Steroidkonsument*innen als abhängig ein. Der Unterschied zu einer klassischen Drogensucht besteht in diesem Kontext darin, dass statt eines unmittelbaren 'Highs' der Belohnungseffekt der Androgeneinnahme in Form eines gesteigerten Muskel- und Kraftaufbaus zeitlich verzögert eintritt (105). Das Suchtpotential ist daher generell geringer einzuschätzen als bei den klassischen Drogen (106). Viele der Anabolika-Konsument*innen weisen aber auch eine erhöhte Anfälligkeit für andere Suchtmittel wie Stimulantien (45, 107) und Narkotika (108) auf. Prädisponierende Faktoren für die Suchtentwicklung sind Körperbildstörungen wie Muskeldysmorphie (109) und eine hohe Vulnerabilität gegenüber Entzugssyndromen wie Depressionen, Schlaflosigkeit und Hypogonadismus (110).

Tierstudien liefern Hinweise dafür, dass das Abhängigkeitspotential aber auch aus einer direkten Beeinflussung der mit dem Belohnungssystem assoziierten Neurotransmitter wie

Dopamin, Serotonin und Opioidpeptiden resultieren könnte (1). So führt Nandrolon bei Ratten zu einer Down-Regulation der D₁-Rezeptoren im Striatum und Ncl. Accumbens. Die D₂-Rezeptordichte sinkt ebenfalls im Ncl. Accumbens, steigt aber im Striatum (111). Andere Studien (112, 113) zeigten eine verminderte Aktivität Dopamin-abbauender Enzyme wie der Monoaminoxidase A und B. Das Suchtpotential des Testosterons bei Ratten kann zudem durch Dopamin-Rezeptor-Antagonisten ausgeschaltet werden (114). Ohne Dopamin-Blockade hingegen praktizierte in einer weiteren Studie (115) ein Viertel der untersuchten Hamster die i.c.v. Selbstzuführung von Testosteron bis zum Tod durch Überdosierung. In Studien mit Membran-impermeablen Androgenen wurde weiters gezeigt, dass deren Suchtverhalten-auslösenden Eigenschaften unabhängig von der Aktivierung nukleärer AR sind (53).

Androgene beeinflussen auch die Opioidpeptid-Spiegel und Opioid-Rezeptordichte im ZNS (116), welche eng mit dem Dopamin- und Belohnungssystem assoziiert werden (117). Die erhöhte Suchtanfälligkeit für Alkohol bzw. das aggressive Verhalten von Mäusen nach Gabe von Nandrolon scheint laut Johansson et al. (118) im Zusammenhang mit den endogenen Opioid-Level zu stehen. So kam es zu einer Veränderung der Dynorphin-B-Konzentration im Ncl. accumbens bzw. der Met-Enkephalin-Arg-Phe-Konzentration im periaquäduktalen Grau und im Hypothalamus. Eine Androgen-Überdosierung löst bei Hamstern zudem eine der Opioidvergiftung ähnliche Intoxikationssymptomatik aus, deren Ausprägungsgrad durch die Gabe des Opioid-Rezeptor-Antagonisten Naltrexon reduziert werden kann (115).

Bei Hamstern wurden nach Androgeneinnahme des Weiteren irreversible Veränderungen des serotonergen Systems beschrieben (119). Derartige Veränderungen könnten auch bei Menschen im Zusammenhang mit den depressiven Verstimmungen nach langjährigem Anabolika-Konsum stehen (1). Generell wird das Krankheitsbild der Depression in dem Kontext von Androgenen aber mit erniedrigten Testosteron-Spiegeln im Rahmen eines ASIH assoziiert (120).

4.2.13.9.2. NEUROTOXIZITÄT

Die neuroprotektiven Eigenschaften niedrig dosierten Testosterons werden dessen Konversion zu Estradiol zugeschrieben, da das nicht-aromatisierbare DHT diese Eigenschaft nicht besitzt (121) und bei Zugabe eines Aromatase-Inhibitors sogar gegenteilige Effekte beobachtet werden (122). Supraphysiologische Androgen-Dosierungen fördern im Gegensatz dazu die Freisetzung von Apoptose-Faktoren und sind daher neurotoxisch (123). Sie scheinen weiters durch eine Stimulation der β -Amyloid-Bildung neurodegenerative Krankheiten wie Alzheimer-Demenz zu begünstigen (124).

4.2.13.9.3. KOGNITIVE FUNKTIONEN

Durch ihre Wirkung an NMDA-Rezeptoren beeinflussen Androgene auch das glutamaterge System, welches in engem Zusammenhang mit kognitiven Funktionen steht (1). So wurde bei langjährigen Anabolika-Nutzer*innen eine vergrößerte rechte Amygdala und eine erhöhte Glutamin/Glutamat-Ratio beschrieben, welche auf einen erhöhten Glutamat-Turnover hindeutet (125). Die Einnahme von Androgenen führte bei Ratten zu einer Beeinträchtigung des räumlichen Lernens, der Merkfähigkeit (126, 127) und des sozialen Gedächtnisses (128). In anderen Untersuchungen (129) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden und Frye et al. (130) zeigten sogar einen positiven Einfluss von Testosteron auf die kognitive Funktion gealterter Mäuse. In einer Placebo-kontrollierten Studie (131) mit 20 gesunden männlichen Probanden wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Androgenen und dem Auftreten von Vergesslichkeit und Verwirrtheit beobachtet. Laut weiteren Studien (132) scheinen Androgene das räumliche Gedächtnis Dosis-abhängig zu beeinträchtigen. Christiansen et al. (58) attestieren Testosteron im Kontrast dazu einen förderlichen Einfluss auf räumliche Fähigkeiten. Untersuchungs-Ergebnisse bezüglich der potenziell positiven Auswirkungen einer Testosteron-Ersatztherapie auf die kognitive Leistung älterer Männer sind ebenfalls widersprüchlich. Die tatsächlichen Effekte scheinen daher von mehreren Einflussfaktoren wie dem Alter, der Anwendungsdauer und der Dosierung abhängig zu sein (1).

4.2.13.9.4. AGGRESSIONEN

Androgene lösen bei manchen Individuen ein für diese uncharakteristisch aggressives und gewalttätiges Verhalten aus (1). Mehrere Studien wiesen bei Nagetieren eine signifikante Steigerung der Aggressivität durch die Gabe anaboler Steroide nach (107). In der Literatur sind weiters einige Fälle zuvor friedfertiger Menschen beschrieben, welche unter dem Einfluss exogen zugeführter Androgene Gewaltverbrechen, bewaffneten Überfall, sexuellen Missbrauch bis hin zu Mord begangen haben. Obwohl die auslösenden Mechanismen noch ungeklärt sind, geht man derzeit von kausalen biologischen Zusammenhängen aus. So spielt möglicherweise eine Beeinflussung bestimmter Gehirnregionen wie der Amygdala und des frontalen Cortex eine Rolle, welche an emotionaler Reaktivität und kognitiver Kontrolle beteiligt sind (69, 133). Androgene werden zudem auch mit einem erhöhten Risiko für Psychosen, Manien und Angststörungen assoziiert (134).

4.2.13.10. NEBENWIRKUNGEN BEI FRAUEN

Verglichen mit Männern haben Frauen geringere basale Testosteronspiegel, reagieren vermutlich sensitiver auf exogen zugeführte Androgene (135) und weisen eine andersartige Expression Androgen-metabolisierender hepatischer Enzyme insbesondere aus der CYP2C und CYP3A-Familie auf (136). In der Praxis benutzen Frauen deutlich weniger anabole Substanzen pro Cycle als Männer, dosieren diese moderater und neigen eher dazu die Arzneimittel ein- und auszuschleichen. Sie bevorzugen zudem Derivate mit einer möglichst geringen androgenen Aktivität, um das Ausmaß der Virilisierungserscheinungen zu minimieren. Zu den speziell Frauen betreffenden Nebenwirkungen zählen eine beeinträchtigte Funktion der Ovarien, eine Vertiefung der Stimme, Hirsutismus (135), reduzierte Brustgröße, Infertilität (46), Klitomegalie und Menstruationsstörungen (93). Mit einer Inzidenz von 10-15% zählt der Hirsutismus zu den häufigeren Nebenwirkungen, ist aber meist reversibel. Manche Virilisierungserscheinungen wie die Klitomegalie und Veränderungen der Stimme sind hingegen oft irreversibel. Während bei postmenopausalen Frauen eine leichte Korrelation zwischen der Serumtestosteronkonzentration und der Entstehung von Brustkrebs besteht, scheint dies bei prämenopausalen Frauen nicht der Fall zu sein (46).

4.2.13.11. NEBENWIRKUNGEN BEI JUGENDLICHEN

Aromatisierbare Androgene führen bei Jugendlichen zu einem vorzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen, wobei die Konversion zu Östrogenen ausschlaggebend für diesen Effekt ist (72). Dies wird therapeutisch ausgenutzt, um bei Burschen im Teenageralter ein übermäßiges Längenwachstum mittels kurzfristiger Gabe hochdosierten Testosterons zu stoppen (13). Nach einer solchen Behandlung scheint es zu keiner langfristigen Beeinträchtigung der Spermatogenese oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen zu kommen (46).

4.3. SELEKTIVE ANDROGEN-REZEPTOR MODULATOREN

Die selektiven Androgen-Rezeptor-Modulatoren (SARMs) sind eine Gruppe AR-bindender Substanzen, welche in ihrer Wirkung partiell den anabolen Steroiden ähneln. Ziel ihrer Entwicklung war es, durch eine gesteigerte Gewebsspezifität das Ausmaß an unerwünschten Nebenwirkungen in der Androgen-Therapie zu reduzieren (137). Beispiele sind Ostarine, Andarine, Ligandrol, RAD140, s-23, GSK2881078 und der steroidale Vertreter YK11. Als Dopingmittel interessant macht die neue Arzneimittelgruppe jene Trennung der anabolen und androgenen Effekte des AR, welche durch Designersteroiden nicht erreicht werden konnte. Das Potential der SARMs hierzu basiert auf einem ähnlichen Prinzip, welches bereits in Kapitel 4.2.10.5 bezogen auf die verschiedenen Androgene beschrieben wurde. So wird den Substanzen eine individuelle Gewebsverteilung und eine unterschiedliche bzw. ausbleibende Interaktion mit den 5- α -Reduktase- und Aromatase-Enzymen zugeschrieben (138). Weiters geht man davon aus, dass jeder SARM-AR-Komplex eine verschiedene Konformation mit individueller Affinität zu diversen Cofaktoren aufweist und jedes Gewebe ein einzigartiges Muster an AR-Expression, Co-Aktivatoren-Konzentration und Transkriptions-Regulationsmechanismen besitzt. Aus diesen Bedingungen resultieren viele Möglichkeiten einer selektiven Wirkungs- und Gewebespezifität für einzelne SARMs. Je nach Gewebe können sie dabei als Agonist, Antagonist oder partieller Agonist am AR wirken. Beispiele für potenzielle Einsatzgebiete in der Zukunft sind die männliche Kontrazeption, Osteoporose, Brustkrebs, Prostatakrebs und benigne Prostatahyperplasie, Sexualmedizin, Alzheimer-Demenz, Muskeldystrophie und Kachexie. In bisherigen Untersuchungen scheinen die meisten SARMs in therapeutischer Dosierung gut verträglich zu sein und keine signifikanten Arzneimittelinteraktionen aufzuweisen (137). Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen eine Beeinträchtigung der HPGA, sowie Veränderungen des Plasmalipidprofils und hämatologischer Parameter (138). Obwohl nach wie vor keine Zulassung der FDA besteht, werden SARMs bereits auf illegalen online Plattformen vertrieben. Sportler, die bereits jetzt mit SARMs dopen, gehen jedoch ein großes gesundheitliches Risiko ein, da es, insbesondere bei den für den Muskelaufbau erforderlichen hohen Dosierungen, an Wissen über die kurz- und langfristigen gesundheitlichen Folgeschäden mangelt (137).

4.4. SOMATOTROPIN UND INSULIN-LIKE-GROWTH-FACTOR-1

Das Peptidhormon Somatotropin (Growth hormone, GH) weist vielfältige Wirkungen betreffend der Körperzusammensetzung, des Körperwachstums, des Knochenstoffwechsels, des Immunsystems und der kardiovaskulären Funktionen auf. In der Medizin wird das bei gesunden Menschen in der Adenohypophyse produzierte Hormon bei krankhaftem Mangel oder verschiedenen Formen der Kleinwüchsigkeit substituiert. Seine Wirkung wird über den GH-Rezeptor vermittelt, welcher in zahlreichen Geweben, insbesondere in der Leber, exprimiert wird und dessen Aktivierung zur Bildung von Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) und IGF-2 führt. Die beiden Somatomedine scheinen in Folge für einen Großteil der GH-Wirkungen wie einer Förderung des Knochenwachstums oder genereller körperlicher Wachstums- und Differenzierungsvorgänge verantwortlich zu sein (1, 139). So stimulieren sie unter anderem den Muskelanabolismus über den PI3K/AK- und MAPK-Signalweg (42). Weiters beeinträchtigen sie die periphere Glukoseaufnahme, steigern die Lipolyse und fördern in den meisten Geweben die Aminosäuren-Aufnahme und Proteinbiosynthese (13). Bei Athlet*innen sind Wachstumshormone aufgrund ihres anabolen Effekts auf die Skelettmuskulatur und ihrer lipolytischen Wirkungen beliebt (60). Die Einnahme von GH führt zu einer Erhöhung der fettfreien Muskelmasse, Reduktion des Körperfettgehalts und Steigerung der Muskelkraft und athletischen Performance speziell bei anaeroben Belastungen wie maximalen Sprintleistungen (1, 139). Die förderliche Einflussnahme auf die Körperzusammensetzung führt zu einer hohen Prävalenz im Profibodybuilding. Große internationale Aufmerksamkeit erlangte das Peptidhormon im Jahr 1988, als dessen Gebrauch in Kombination mit anabolen Steroiden bei B. J., Sprinter und Goldmedaillengewinner der olympischen Spiele in Seoul, nachgewiesen wurde. Der Einsatz von IGF-1 erfolgt üblicherweise ergänzend zu GH oder Androgenen, um deren anabole Effekte zu ergänzen (42).

Die unerwünschten Nebenwirkungen von Somatotropin resultieren aus dessen anti-natriuretischen, metabolischen und wachstumsfördernden Eigenschaften. Akut kann es durch die ausgeprägte Wasserretention zu Ödemen, Nervenkompressionssyndromen, Myalgien und

Arthralgien kommen. Zu den Langzeitfolgen zählen Muskelschwäche, Bluthochdruck, Athropathie, Sehstörungen, abnormales Knochenwachstum im Gesicht und an den Akren, das Schlafapnoesyndrom, ein erhöhtes Krebsrisiko, sowie Diabetes mellitus durch die insulinantagonistische Wirkung auf den Glukosestoffwechsel. Insbesondere bei der zeitgleichen Einnahme von Androgenen besteht zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardialen Hypertrophie und Myopathie (139, 140).

4.5. INSULIN

4.5.1. EINSATZGEBIETE UND WIRKUNG

Das Peptidhormon Insulin wird im endokrinen Pankreas gebildet und spielt eine zentrale Rolle in der Regulation zahlreicher Stoffwechselprozesse. Medizinische Indikationen sind die Behandlung von Diabetes mellitus und Hyperkaliämien (13). Im Kraft- und Ausdauersport wird Insulin aufgrund seiner anabolen und leistungssteigernden Effekte eingesetzt (141). So führt das Hormon u.a. zu einer gesteigerten Glukose-Aufnahme und Glykogen-Synthese in den Skelettmuskelzellen. Bewerkstelligt werden diese Prozesse nach Aktivierung des Insulinrezeptors durch eine Erhöhung der membranständigen GLUT-4-Transportproteine und die Regulierung diverser Stoffwechsellzyme (142). Speziell Ausdauerathlet*innen profitieren von den gesteigerten muskulären Glykogen-Speichern (68), welche in Folge ein größeres Potential an Energie während akuter intensiver oder langanhaltender Belastungen darstellen. Dies könnte zu einer verbesserten Performance in vielen Sportarten bei zusätzlich optimalen Bedingungen für regenerative Prozesse nach den Trainingseinheiten führen (141). Mögliche Anwendungs-Strategien des Insulins im Bodybuilding umfassen das in Kapitel 3.5.2.2 beschriebene Kohlenhydrate-Laden zur kurzfristigen Maximierung des Muskelvolumens (34) oder die kontinuierliche Einnahme in der Off-Season, um von der anabolen (um genau zu sein antikatabolen (141)) Wirkung des Hormons auf den Muskelproteinstoffwechsel und den dauerhaft erhöhten Energiereserven während intensiver Trainingseinheiten zu profitieren (39, 42, 143-145). So begünstigt das Peptid die Muskelkraft und -hypertrophie, indem es den Transport von Glukose und Aminosäuren in die

Skelettmuskulatur steigert, (vermutlich indirekt) die Proteinbiosynthese fördert und die Proteolyse hemmt (141, 142).

In der Praxis kann Insulin vor, nach oder während des Trainings subkutan injiziert werden, wobei neben der Nährstoffversorgung durch Aminosäuren immer auf eine ausreichende Zufuhr von Glukose geachtet werden muss, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Insulin ergänzt die Wirkung der Androgene synergistisch (145). Während anabole Steroide die Muskelprotein-Biosynthese anregen, schleust Insulin die dafür erforderlichen Substrate in die Myozyten und inhibiert katabole Prozesse. Eine übermäßige Zufuhr von Fett wird in Perioden der Insulingabe meist vermieden, da Insulin durch die Hemmung der Fettsäuren-Oxidation und die Stimulation der Lipogenese auch negative Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung haben kann (42).

4.5.2. SYNERGISMUS MIT SOMATOTROPIN

Die hohe Effektivität des kombinierten Einsatzes von Insulin und Somatotropin (insbesondere im Zusammenspiel mit anabolen Steroiden) (140, 141) ließe sich durch folgende Überlegungen bezüglich derer gemeinsamer sowie gegensätzlicher Eigenschaften erklären. Ein synergistischer Effekt auf den Anabolismus der Skelettmuskulatur scheint sehr wahrscheinlich, da beide Hormone starke Wachstumsfaktoren darstellen, die Produktion anaboler Mediatoren wie IGF-1 fördern, zu einer vermehrten Aminosäuren-Aufnahme der Skelettmuskelzellen führen und anabole bzw. antikatabole Wirkungen auf den muskulären Proteinstoffwechsel aufweisen. Es kommt somit zu einem Überangebot an Nährstoffen im Muskelgewebe, während Insulin zusätzlich die Proteolyse hemmt und GH für ein Überwiegen der Proteinsynthese gegenüber der Aminosäuren-Oxidation sorgt. Auch die antagonistischen Effekte der beiden Hormone auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel lassen die kombinierte Einnahme sinnvoll erscheinen. So kompensiert GH einerseits durch Stimulation der Lipolyse die antilipolytische Wirkung des Insulins, wodurch unerwünschte Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung vermieden werden. Andererseits reduziert die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins das Risiko für Störungen der Glukosehomöostase durch die diabetogene Wirkung des Wachstumshormons (42, 140-142).

4.5.3. NEBENWIRKUNGEN

Neben seinen unmittelbaren Stoffwechselwirkungen reguliert Insulin die Transkription zahlreicher Gene und hat stark wachstumsfördernde Eigenschaften, wodurch langfristig unter anderem die Kanzerogenese begünstigt werden könnte (146-148). Ursächlich für die Gefährlichkeit des Insulinmissbrauchs sind aber primär dessen akute Effekte. So treten bei falscher Dosierung lebensbedrohliche Hypoglykämien auf, welche über eine mangelnde Glukoseversorgung des Gehirns zu schweren neurologischen Schäden bis hin zum Tod führen können (145). Weiters löst Insulin, beispielsweise durch indirekte Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase, Elektrolytverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum aus und begünstigt damit das Auftreten von Elektrolytentgleisungen, insbesondere Hypokaliämien, und damit assoziierten Herzrhythmusstörungen (39).

4.6. ERYTHROPOIETIN

4.6.1. WIRKUNG

Erythropoietin (EPO), ein Zytokin-Hormon, ist der primäre hormonelle Regulator der Erythropoese. Es wirkt als Mitogen, Differenzierungs- und Überlebensfaktor auf die erythroid determinierten Vorläuferzellen im roten Knochenmark. Die endogene EPO-Produktion erfolgt in speziellen Fibroblasten zwischen den proximalen Tubuli der Nierenrinde und wird durch einen Sauerstoffmangel in den Nierengefäßen angeregt. Die exogene Zufuhr von EPO ist in Ausdauersportarten wie Radfahren beliebt, da mittels Erhöhung der Erythrozyten-Zahl und Steigerung der Hämoglobinsynthese (149) die Sauerstofftransportkapazität des Bluts und damit potenziell die Leistungsfähigkeit bei aeroben Belastungen verbessert wird (150).

4.6.2. RISIKEN

Der Anstieg des Hämatokrit und die dadurch gesteigerte Viskosität des Blutes erhöhen das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Der Langzeitgebrauch von Erythropoietin-Analoga

kann weiters zu einer Erythrozyten-Aplasie oder Herzversagen führen. Bei Absetzen der EPO-Substitution besteht die Gefahr einer Neocytolyse (151). In Fallberichten werden bei jungen gesunden Athlet*innen nach dem Gebrauch von EPO Hirnvenenthrombosen (152), tiefe Beinvenenthrombosen, thrombotische Verschlüsse der Koronargefäße und intraventrikulären Thromben (153) beschrieben. Im Profisport hat das sog. 'Blutdoping' bereits zu einigen Todesfällen geführt. So werden die mysteriösen Tode 19 niederländischer und belgischer Elite-Radfahrer*innen zwischen 1987 und 1990 dem Einsatz rekombinanten Erythropoietins zugeschrieben (154).

4.7. B₂-SYMPATHOMIMETIKA

4.7.1. WIRKUNG

Inhalative β_2 -Agonisten wirken bronchodilatatorisch und finden daher Anwendung in der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale oder COPD. Im Ausdauersport werden sie häufig eingesetzt, um die aerobe Leistungsfähigkeit zu verbessern (26). Die Autor*innen einer 47 Studien umfassende Metaanalyse kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass derzeit noch keine Evidenz für einen leistungssteigernden Effekt bei Nicht-Asthmatiker*innen besteht (155, 156). Im Bodybuilding nimmt das oral applizierte β_2 -Sympathomimetikum Clenbuterol eine gesonderte Rolle ein, welches ursprünglich in der Humanmedizin zur Behandlung der Atemnot, sowie in der Veterinärmedizin als Mastmittel und zur Hemmung der Wehentätigkeit verwendet wurde (14). Ziel des off-label Gebrauchs ist eine Reduktion des Körperfettgehalts unter anderem durch die thermogenen Wirkungen des Medikaments. So erhöht Clenbuterol die Fettsäuren-Oxidation und den Stoffwechselumsatz (157) und fördert weiters den Aufbau von Muskelmasse und -kraft (14).

4.7.2. NEBENWIRKUNGEN

Eine übermäßige Stimulation der β_2 -Rezeptoren kann zu Tremor, tachykarden Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Erbrechen, Hyperglykämien, Hypokaliämien, bis hin zu lebensbedrohlichen stark kardiotoxischen Zustandsbildern wie Koronarspasmen und Myokardinfarkten führen (14).

4.8. DIURETIKA UND MASKIERUNGSMITTEL

4.8.1. DIURETIKA

Diuretika gelten als Maskierungsmittel, da sie die Nachweisbarkeit verbotener Substanzen erschweren, indem sie deren Konzentration im Urin senken. Dieser Effekt entsteht entweder durch eine Steigerung des Urinvolumens oder eine Erhöhung des pH-Werts im Urin, wodurch basische Dopingsubstanzen in einem reduzierten Maß ausgeschieden werden. Im Bodybuilding und in Kampfsportarten finden Diuretika Einsatz, um den subkutanen Wassergehalt zu senken oder um durch den damit einhergehenden Verlust von Körpergewicht bei einem Wettkampf in einer bevorzugten Gewichtsklasse antreten zu dürfen (5).

4.8.2. PROBENECID

Probenecid ist ein Urikosurikum zur Behandlung der Gicht. Es führt aber auch zu einer verringerten Ausscheidung der glucuronidierten Abbauprodukte anaboler Steroide, indem es als kompetitiver Inhibitor des organischen Anionen-Transporters Typ 1 die Sekretion saurer Substanzen in den Nierentubuli verhindert (5).

4.8.3. EPITESTOSTERON

Durch die Einnahme von Epitestosteron kommt es zu einer Senkung des Testosteron/Epitestosteron-Quotienten im Harn, wodurch eine exogene Testosteronzufuhr verschleiert werden kann (5).

4.8.4. 5- α -REDUKTASE-INHIBITOREN

5- α -Reduktase-Inhibitoren werden als Maskierungsmittel geführt, da sie die Bildung der 5- α -Metaboliten der Androgene reduzieren und damit deren Nachweisbarkeit im Urin erschweren (158).

4.8.5. VOLUMENSUBSTITUTION

Die Volumensubstitution stellt eine Verfälschung zur Verschleierung des Blutdopings dar. Durch die künstliche Verdünnung des Blutes sinkt der Hämatokrit und zuvor erfolgtes Doping mittels EPO oder Erythrozytenkonzentraten wird verschleiert. Im Zustand einer Dehydratation steigert die Volumengabe weiters die Leistungsfähigkeit (158).

4.9. THERMOGENE SUBSTANZEN

4.9.1. SCHILDDRÜSENHORMONE

Thermogene Arzneimittel wie Trijodthyronin (T_3) werden im Bodybuilding eingesetzt, um über eine Steigerung des Stoffwechselumsatzes den Körperfettgehalt zu reduzieren. Da keine Evidenz für eine leistungssteigernde Wirkung besteht, stehen Schilddrüsenhormone derzeit nicht auf der WADA-Verbotsliste. Hohe Dosierungen können aber zu gesundheitlichen Schädigungen wie Hitzewallungen, Herzrasen und weiteren Symptomen einer Thyreotoxikose führen (159). In der Literatur sind zudem Fälle einer Thyreotoxicosis factitia (159) und einer akuten Myokarditis (160) bei Bodybuildern als Folge einer T_3 -Intoxikation beschrieben .

4.9.2. DNP

Die Einnahme von 2,4-Dinitrophenol zielt darauf ab, den Körperfettgehalt zu reduzieren. Es wirkt als Entkoppler der oxidativen Phosphorylierung der mitochondrialen Atmungskette, indem es den Protonengradienten zwischen der mitochondrialen Matrix und dem Intermembranraum abbaut. Die Energie des chemischen Gradienten, welche normalerweise

zur Herstellung von ATP genutzt wird, geht dabei in Form von Wärme verloren. Um in Folge eine ausreichende ATP-Produktion sicherzustellen, muss der zelluläre Stoffwechselumsatz erhöht werden und es kommt somit zu einer gesteigerten Oxidation von Glukose und Fettsäuren. DNP fand einst medizinische Anwendung als Mittel gegen Fettleibigkeit, wurde aber auf Grund des hohen Gefahrenpotentials und der geringen therapeutischen Breite wieder vom Markt genommen. So sind nach Überdosierung zahlreiche Todesfällen durch Entwicklung einer Hyperthermie oder eines akuten Nierenversagens beschrieben. Weitere kurzfristige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Diaphoresis, Tachykardie und Tachypnoe. Zu den langfristigen Nebenwirkungen zählen Schädigungen der Haut, des Knochenmarks, des kardiovaskulären Systems und des Nervensystems (161).

4.10. PSYCHOAKTIVE SUBSTANZEN

4.10.1. STIMULANTIEN

Stimulantien verbessern die Ausdauerfähigkeit, Reaktionszeit und Wachheit. Sie vermindern das Erschöpfungsgefühl, helfen dadurch die Trainingsintensität zu optimieren und führen zu gesteigerter Energie und Motivation im Wettkampf. Beispiele für verbotene Substanzen dieser Kategorie sind Amphetamin, D-Metamphetamin, Methylphenidat oder Kokain (12). Bei Bodybuilder*innen ist speziell das indirekte Sympathomimetikum Ephedrin beliebt, da es bei kurzzeitiger Anwendung in hohen Dosierungen den Gewichtsverlust fördert. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen psychiatrische Symptome, gastrointestinale Verstimmungen und Herzrhythmusstörungen (45).

4.10.2. OPIOIDE

Schweres Widerstandstraining kann zu einer Schädigung des passiven Bewegungsapparats führen. Insbesondere bei rascher Kraftentwicklung unter dem Einfluss anaboler Steroide kann es zu Verletzungen an Sehnen, Bändern und weiteren Strukturen um die Gelenkskapsel

kommen (56, 57, 101). Um das körperliche Training schmerzfrei zu überstehen oder Anabolika-bedingte Schlafstörungen und Depressionen zu überwinden (162), nehmen Bodybuilder*innen häufig Opioide ein (108). Arvary et al. (162) bezeichnen Androgene aus diesem Grund als Einstiegsdroge in die Opioid-Abhängigkeit.

Eine Überdosierung kann über eine Atemdepression und Bewusstlosigkeit, bis hin zum Tod durch Atemlähmung führen. Weitere kurzfristige Nebenwirkungen sind Obstipationen, Erbrechen, psychiatrische Störungen, Miosis, Harnverhalt, Hypotonie und Bradykardie. Der chronische Gebrauch führt neben einer Toleranzentwicklung zu einer physischen und psychischen Abhängigkeit, welche sich durch starke Entzugserscheinungen beim Absetzen äußert (13).

4.11. MEDIKAMENTE ZUR REDUKTION DER NEBENWIRKUNGEN

4.11.1. AROMATASE-INHIBITOREN

Das Aromatase-Enzym (CYP19A1) wird hauptsächlich in Fettgewebe, Gehirn, Leber und Muskulatur exprimiert und konvertiert Androgene wie Testosteron oder Androstendion zu Estradiol und anderen Östrogenen. Aromatase-Inhibitoren werden speziell von männlichen Bodybuildern eingenommen, um die Östrogen-vermittelten Nebenwirkungen zu reduzieren. Man unterscheidet steroidale Aromatase-Inhibitoren wie Examesten, welche das Enzym irreversibel hemmen und nicht-steroidale Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol, die zu einer reversiblen Hemmung führen (163).

Da Östrogene eine wichtige Rolle bei vielen Stoffwechselprozessen und Körperfunktionen spielen, kann der resultierende Östrogenmangel Nebenwirkungen hervorrufen (164). So wurde in einer Untersuchung (165) nach einjähriger Anastrozol-Einnahme eine verminderte Knochendichte in der Wirbelsäule älterer Männer festgestellt. In anderen Studien (166-169) wurden bisher keine negativen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel beobachtet.

4.11.2. SELEKTIVE-ÖSTROGEN-REZEPTOR-MODULATOREN

Der Östrogenrezeptor (ER) wird im kardiovaskulären System, gastrointestinalen System, zentralen Nervensystem und vielen weiteren Geweben exprimiert. Selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMs) wie Tamoxifen und Clomiphen können je nach Gewebe als Agonist, partieller Agonist oder Antagonist auf den ER wirken. Tamoxifen kann beispielsweise der Entstehung einer Gynäkomastie bei Männern entgegenwirken, ohne den Knochenstoffwechsel negativ zu beeinträchtigen. Häufige unerwünschte Effekte sind Hitzewallungen und Übelkeit. Tamoxifen weist speziell bei kurzer Anwendungsdauer und jungen männlichen Patienten im Allgemeinen aber ein geringes Risiko für Nebenwirkungen auf (170).

4.11.3. 5-ALPHA-REDUKTASE-INHIBITOREN

4.11.3.1.1. WIRKUNG

Testosteron verursacht nach peripherer Umwandlung zu DHT charakteristische androgene Nebenwirkungen wie die benigne Prostatahyperplasie oder die androgenetische Alopezie, deren Auftreten durch die Einnahme von 5- α -Reduktase-Inhibitoren (5ARI) verhindert werden soll. Finasterid blockiert das Typ 2 und 3 Isoform der 5- α -Reduktase, wodurch die Serum-DHT-Konzentration um etwa 70% sinkt (171). Dutasterid inhibiert zusätzlich das Typ 1 Isoform (172) und verringert die DHT-Spiegel um 99% (171).

4.11.3.1.2. NEBENWIRKUNGEN

Die Blockade der DHT-Bildung geht mit teils starken Nebenwirkungen einher. Es besteht derzeit keine Evidenz für eine Veränderung der Prostatakarzinom-Inzidenz, jedoch scheint ein erhöhtes Risiko für hochgradige Karzinome zu bestehen, sofern die Krankheit einmal auftritt (172). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind sexuelle Funktionsstörungen (173). Nach der Behandlung mit Finasterid (5mg/d) kommt es bei 3,4-15,8% der Patienten zu

erektiler Dysfunktion, bei 2,36-10% zu einer verringerten Libido und in 0,9-5,7% zu Ejakulationsstörungen (172). Für Dutasterid wurden ähnliche Ergebnisse beschrieben (174). Die zugrundeliegende Pathophysiologie besteht darin, dass durch den DHT-Mangel keine ausreichende Stimulation der NO-Synthase in den Corpora Cavernosa des Penis erfolgt. Es kommt daher zu einem Mangel an Stickstoffmonoxid, welches als Vasodilatator essentiell für eine ausreichende Erektionsfähigkeit ist. Die Finasterid-induzierte sexuelle Dysfunktion kann sich im Laufe der Therapie verbessern und ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zur vollständigen Erholung. Bei manchen Individuen kommt es jedoch zu einer langjährigen Persistenz der Symptomatik (175). Da durch die Blockade der 5- α -Reduktase weiters vermehrt Testosteron zu Estradiol konvertiert wird, führen 5ARI bei Männern in seltenen Fällen zu einer Gynäkomastie (171) oder Brustkrebs (120). Auch bei Frauen werden 5ARI mit einer verringerten Libido assoziiert. In der Schwangerschaft sind sie zudem kontraindiziert, da sie zu Defekten der Genitalentwicklung bei männlichen Feten führen (172).

5ARI beeinflussen weiters das zentrale Nervensystem. Im Gehirn sind sie beteiligt an der Bildung 5- α -reduzierter Neurosteroiden, welche neuroprotektive, anxiolytische, antikonvulsive und antidepressive Funktionen aufweisen und eine wichtige Rolle in der Gedächtnisleistung und der Schlafmodulation spielen (120). So besitzt Allopregnanolon (ein 5- α -Metabolit des Progesterons) beispielsweise eine anxiolytische und antidepressive Wirkung (176, 177) und ist an der Stimulation der Dopaminsynthese (178) beteiligt. Ein Teil dieser Effekte wird vermutlich über Wirkungen an GABA_A-Rezeptoren verursacht. Viele Neurosteroiden spielen weiters eine wichtige Rolle bei der Neurogenese, wodurch 5ARI unter anderem nach Gehirnschäden im Rahmen eines Schlaganfalls die neuronale Regeneration beeinträchtigen könnten (179).

5. ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN UND GESUNDHEITLICHE KONSEQUENZEN DER POLYPHARMAZIE

5.1. ALLGEMEIN

Die Kombination mehrerer leistungssteigernder Arzneimittel birgt das Risiko für pharmakologische Interaktionen, welche sich in einer veränderten Wirkstärke oder -dauer der einzelnen Arzneimittel äußern. Die Wechselwirkungen können einerseits auf pharmakodynamischer Ebene auftreten, wenn zeitgleich eingesetzte Substanzen Einfluss auf denselben Rezeptor oder dessen nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade ausüben. Andererseits kann es auf pharmakokinetischer Ebene zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination kommen. So kann die Induktion, Inhibition oder Überlastung eines Enzyms durch Arzneistoff A, eine Intoxikation durch den Arzneistoff B hervorrufen, wenn dieser in Folge unzureichend abgebaut oder verstärkt aktiviert wird (13).

An dem hepatischen Testosteron-Metabolismus sind vor allem die CYP-Isoformen CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 beteiligt. Testosteron scheint zudem die Expression von CYP1A1 und CYP2A6 zu inhibieren und jene von CYP2C18, CYP2C19 und CYP3A5 zu induzieren (136). Die verschiedenen Testosteron-Derivate können die Enzymsysteme dabei in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen und zu individuellen Wechselwirkungen führen. So gilt Oxandrolon beispielsweise als ein starker Inhibitor von CYP2C9 (180) und CYP2D6 (181). Eine mögliche Konsequenz hiervon wird im nachfolgenden Unterkapitel 5.2 beschrieben. Erschwerend für die Einschätzung potenzieller Wechselwirkungen kommt hinzu, dass für die meisten anabolen Steroide keine Untersuchungen bezüglich Arzneimittelinteraktionen existieren (181). Bekannt ist, dass Testosteron undecanoat die Wirkung oraler Antikoagulantien vom Coumarin Typ steigert, da deren Metabolisierung durch CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19 beeinträchtigt wird (182). In Kombination mit Corticotropin und Glukokortikoiden besteht zudem ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Ödemen (181). Auch durch die Androgen-bedingte Beeinträchtigung des MEOS (72) ist von

einer Beeinflussung vieler weiterer Pharmazeutika auszugehen. Das folgende Kapitel soll einen Einblick in die potenziell gefährlichen Interaktionen der leistungssteigernden Arzneimittel untereinander schaffen. Es werden dabei Fallberichte betrachtet und der Versuch angestellt, die Nebenwirkungen unterschiedlicher Arzneimittel, welche dasselbe Organsystem oder zwei miteinander assoziierte Organsysteme betreffen, in ein Gesamtbild zu fügen.

5.2. CYTOCHROM P450-METABOLISMUS UND AGGRESSION:

STIMULANTIEN UND ANABOLE STEROIDE

Anabole Steroide und Stimulantien können sich in ihrer hepatischen Metabolisierung durch Cytochrom P450-Enzyme beeinflussen. Krzyzak und Elangovan (181) beschreiben den Fall eines 31-jährigen Bodybuilders, welcher mit schweren Halluzinationen und Rhabdomyolyse in der Notaufnahme aufgenommen wurde. Der Patient gab an, bereits seit mehreren Wochen das anabole Steroid Oxandrolon einzunehmen. Zusätzlich hatte er am Abend des Vortags die psychotrope Substanz MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin) konsumiert. Dessen Wirkungsverstärkung lag darin begründet, dass Oxandrolon die hepatische Metabolisierung von MDMA durch das Enzym CYP2D6 beeinträchtigt (181). Neben der Psychose ist die Rhabdomyolyse ein gefährliches Zustandsbild, welches durch Myoglobin-Komplex-Ablagerungen in den Nierentubuli zu einem akuten Nierenversagen führen kann (183). Nach intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Haloperidol konnte der Patient am nächsten Tag in einem stabilen mentalen und körperlichen Zustand entlassen werden (181).

Anekdotischen Erzählungen (184, 185) zufolge kann die zeitgleiche Einnahme von anabolen Steroiden und psychotropen Substanzen wie Alkohol, Amphetaminen und Heroin zu einer gesteigerten Impulsivität, verbaler und physischer Aggression und einem erhöhten Risiko für Kontrollverlust führen. Steensland et al. untersuchten dieses Phänomen und wiesen eine signifikante Verstärkung der Amphetamin-induzierte Aggression bei Ratten durch die Gabe

von Nandrolon nach. Die neurochemischen Mechanismen für diesen Effekt sind unbekannt (107).

5.3. HÄMATOLOGISCHES SYSTEM: ERYTHROPOIETIN, DIURETIKA UND ANABOLE STEROIDE

Sowohl anabole Steroide (73) als auch Erythropoietin (149-151) führen zu einer Hyperkoagulabilität. Es liegt daher nahe, dass die Kombination beider Substanzen ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bedingt. Dass dieser Umstand Sportmediziner*innen bereits lange bekannt ist, zeigt ein Vorfall im Rahmen der Tour de France 1998. So wurde bei einem Radfahrer-Team neben dem Gebrauch von EPO, Somatotropin, Androgenen und Maskierungsmitteln auch der Einsatz von Antikoagulantien nachgewiesen (154). Im Bodybuilding stellt der gemeinsame Einsatz von Androgenen und Diuretika eine gefährliche Kombination dar, da die Diuretika-induzierte Dehydratation (186) den Hämatokrit und die Viskosität des Blutes weiter ansteigen lässt, wodurch sich das Thromboserisiko zusätzlich erhöht (154).

5.4. KARDIOVASKULÄRES SYSTEM: CLENBUTEROL, SCHILDDRÜSENHORMONE, STIMULANTIEN, SOMATOTROPIN UND ANABOLE STEROIDE

5.4.1. ARRHYTHMIEN UND HERZINSUFFIZIENZ

Trijodthyronin (159), anabole Steroide (73) und einige Stimulanzien (45) wie Sympathomimetika, Amphetamine und Xanthine begünstigen Herzrhythmusstörungen, erhöhen den Blutdruck und führen zu einer gesteigerten Herzbelastung. Die zeitgleiche

Einnahme dieser Substanz könnte demnach, insbesondere unter zusätzlicher intensiver körperlicher Belastung, additiv zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führen.

Anabole Steroide (73) und Somatotropin (139, 140) begünstigen weiters die Entstehung einer Myokardhypertrophie, welche in einem erhöhten Sauerstoffbedarf und gesteigertem Risiko für Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz resultiert (187-190).

5.5. ELEKTROLYTHAUSHALT: INSULIN UND DIURETIKA

Insulin senkt die Serum-Kaliumkonzentration durch eine indirekte Stimulation der Natrium-Kalium-ATPase (191). Diuretika können den Elektrolythaushalt in vieler Hinsicht durch eine gesteigerte oder verminderte renale Exkretion beeinflussen (192). Besonders hoch ist das Risiko für lebensbedrohliche Zustandsbilder daher, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden oder anderweitige nichtmedikamentöse Manipulationen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts angewandt werden (siehe Kapitel 3.5.2) (39, 193).

5.6. GLUKOSESTOFFWECHSEL UND KANZEROGENESE: SOMATOTROPIN, IGF-1, CLENBUTEROL, INSULIN UND ANABOLE STEROIDE

5.6.1. GLUKOSETOLERANZSTÖRUNGEN

Clenbuterol und Somatotropin wirken diabetogen. GH hat Insulin-antagonistische Effekte, beeinträchtigt die periphere Glukoseaufnahme ins Muskel- und Fettgewebe und fördert die Glukoneogenese in der Leber (139, 140). Auch Clenbuterol stimuliert die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber (14). Die daraus resultierende Hyperglykämie kann zu einer Belastung für die insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas werden und langfristig zu der

Entwicklung eines Diabetes mellitus (139, 140) und damit zu Hyperglykämie-bedingten Folgeschäden beitragen. Bei GH- und Clenbuterol-Missbrauch könnte die zusätzliche exogene Zufuhr von Insulin daher positive Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel haben.

5.6.2. KANZEROGENESE

Insulin, IGF-1 und Somatotropin besitzen stark wachstumsfördernde Eigenschaften (42) und begünstigen die Tumorbildung und -proliferation. Bei erhöhtem Krebsrisiko oder bereits vorhandenem Tumor, könnten die Einnahme der Wachstumsstimulatoren daher zu einer Progression des neoplastischen Geschehens führen (146-148, 194).

5.7. ABHÄNGIGKEIT UND SEROTONERGES SYSTEM: ANABOLE STEROIDE UND ANDERE SUCHTMITTEL

Androgene können zu irreversiblen strukturellen Veränderungen im serotonergen System des menschlichen ZNS führen (119). Da auch Psycho-Stimulantien (Kokain, Amphetamine, MDMA, Cannabis, Alkohol) und Narkotika (Opioide) das serotonerge System beeinflussen (195), wäre hierbei eine Überlappung der Effekte denkbar (1).

6. MEDIZINISCHE BETREUUNG

6.1. HERAUSFORDERUNGEN

Das in Kapitel 4 und 5 aufgezeigte Erkrankungsrisiko dopender Individuen erfordert eine kompetente medizinische Betreuung derselben, welche durch den Umstand erschwert wird, dass diesbezüglich noch keine evidenzbasierten Richtlinien existieren (22, 67). Anhand folgenden Beispiels einer häufig eintretenden Arzt-Patienten-Interaktion illustrieren Bonnacaze et al. (196) kommunikative und strategische Fehler, welche aus mangelnder Expertise im Umgang mit dieser Patient*innengruppe resultieren können:

"A 39-year-old man presents to his primary-care clinic to discuss having blood work checked. Vitals are notable for a blood pressure of 142/90 mmHg and a body mass index (BMI) of 31 kg/m². On exam, he has above-average muscularity and mild acne. He hesitantly discloses he has been using steroids to improve his physique and describes his regimen. He obtains the steroids from the internet and a friend at the gym helps him plan his 'cycle'. He has concerns regarding his use and wants to make sure his liver function and blood counts are 'okay'. The clinician discusses the dangers of AAS use and recommends he discontinue. The patient expresses multiple concerns with stopping, including concern over losing strength and muscularity. The clinician tells him 'it is important for your health that you stop using. Why don't you stop for a few weeks before we check labs?' Frustrated with the lack of understanding and lack of assistance from his physician, he resorts to following advice of other men using AAS. Despite multiple attempts to wean his use, he struggles with severe depression from acute AAS withdrawal. Due to his prior experience with his healthcare provider, he continues to self-manage his care and rely on others using AAS rather than seeking medical care."

Das Absetzen anaboler Steroide stellt aufgrund der starken Entzugserscheinungen (Depression, Anhedonie, sexuelle Dysfunktion, etc.) (93) für Betroffene eine große Herausforderung dar. Primäre Gründe für den Arztbesuch sind im Kontext dieses Beispiels zudem meist gesundheitliche Sorgen, die Veranlassung von Bluttests oder die Verschreibung

von Arzneimitteln. Der Wunsch Hilfe beim Absetzen zu erhalten, ist selten (197) und steht meist im Zusammenhang mit der Wiedererlangung verlorener reproduktiver Funktionen (22). Mit seiner Vorgehensweise konnte der Arzt dem um seine Gesundheit besorgten Patienten daher nicht helfen, sondern bestärkte im Gegenteil dessen Misstrauen gegenüber dem Gesundheitssystem. Bonnacaze et al. (196) analysieren, dass derartige Vertrauensverluste in weiterer Folge dazu führen, dass sich dopende Patient*innen bezüglich ihrer Arzneimittel-Einnahme bevorzugt durch Informationen aus dem Internet oder von Gleichgesinnten aus dem Fitnessstudio anleiten lassen. Als alternativer Ansatz sollte für Ärzt*innen daher initial der Versuch stehen, in einer nicht verurteilenden Art und Weise ein Verständnis der Beweggründe für den Medikamenten-Missbrauch und die Motivation hinter dem Klinikbesuch zu entwickeln. Durch den Aufbau eines Vertrauensverhältnisses werden förderliche Voraussetzungen dafür geschaffen, den*die Patient*in in Zukunft möglicherweise zum Absetzen der Pharmazeutika zu bewegen. Gelingt dies nicht, so können diverse Screening-Untersuchungen, insbesondere im Falle eines pathologischen Befundes, zu einer Verhaltensänderung motivieren (196). Im Kontrast zu dieser Strategie argumentieren de Ronde et al. (67) keine präventiven Tests bei beschwerdefreien Individuen durchzuführen, da diese möglicherweise in ihrem Konsum bestärkt würden, sofern zunächst keine pathologischen Resultate vorlägen. Weiters gäbe es derzeit keine evidenzbasierten 'harm reduction strategies for active users' und Ärzt*innen befänden sich in einem moralischen und legalen Dilemma. Sie würden sich zudem unwohl dabei fühlen, Patient*innen zu behandeln, welche aktiv und illegal der eigenen Gesundheit schaden (67). Nachteil einer derartigen Gesundheitspolitik stellt jedoch die mangelhafte ärztliche Versorgung jener Individuen dar, welche sich aufgrund psychischer Abhängigkeit oder fehlender Einsicht nicht bereit erklären, abzusetzen. Bonnacaze et al. (196) insistieren daher auf eine Strategie der Schadensminimierung und führen eine Analogie zum Lungenkrebs-Screening bei Raucher*innen oder Screening auf Infektionskrankheiten bei 'i.v.-Drogensüchtigen' an, wodurch das Argument der Selbstverschuldung nur unter dem Eingeständnis von Doppelstandards aufrechterhalten werden kann. Nachfolgende Unterkapitel beschreiben laienhafte und medizinische Strategien und Konzepte zur Behandlung von Patient*innen unterschiedlicher Compliance und Bereitschaft abzusetzen.

6.2. POST-CYCLE-THERAPIE

Der Ausdruck 'Post Cycle Therapy' (PCT) steht für empirisch erprobte Behandlungsstrategien, deren Ziel es ist, nach der Beendigung einer Steroidkur die körpereigene Testosteronproduktion möglichst früh wiederherzustellen (196). Der Zeitraum vom Absetzen der Androgene bis zur vollständigen Erholung der HPGA ist variabel und wie in Kapitel 4.2.13.5 beschrieben von mehreren Faktoren abhängig. In dieser Periode niedriger Testosteron-Aktivität stellt, neben den Symptomen des ASIH, auch der Verlust an Kraft und Muskelmasse für Betroffene eine psychische Belastung dar. Um den Erholungsprozess der endokrinen Funktionen zu beschleunigen, werden daher SERMs (Tamoxifen, Clomiphen), Aromatase-Inhibitoren (Anastrozol, Letrozol) und hCG eingenommen. Letzteres wirkt durch seine strukturelle Ähnlichkeit zu LH direkt an den Leydig-Zellen der Hoden förderlich bezüglich Erhaltung der Libido, Fertilität, Hodengröße und Testosteronproduktion. Die Nebenwirkungen des mit dem Androgen-Anstieg parallel einhergehenden Östrogen-Anstiegs werden durch den Einsatz der Anti-Östrogene reduziert. Durch Unterdrückung des negativen hypophysären Feedbacks der Östrogene auf die HPGA fördern diese weiters auch indirekt die endogene Testosteronproduktion (92). Ein Nachteil von hCG könnte dabei sein, dass es die Regeneration der HPGA potenziell verzögert, indem durch Stimulation der Testosteronproduktion auf testikulärer Ebene der Erholung der Gonadotropin-Produktion auf hypophysärer Ebene entgegengewirkt wird (67). Für die PCT existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz oder Leitlinie und trotz anekdotischer Erfolgsberichte kann die Wiederherstellung einer vollständigen endokrinen Funktion nicht garantiert werden (92). Tabelle 10 stellt ein Beispiel für eine 12-wöchige Steroidkur inklusive 6-wöchiger PCT im Anschluss dar. Es handelt sich dabei um das von medizinischen Laien erstellte Protokoll jenes im Fallbeispiel von Kapitel 6.1 vorgestellten Patienten.

week	Testosteron (Sustanon250)	Trenbolon- enantat	Letrozol	Anadrol (Oxymet- holon)	hGH	Insulin (Lispro)* preworkout	hCG	Tamo- xifen	Clomi- phen
1	500mg 2x/w	200mg 3x/w		50mg/d	6 IU/d	10 IU			
2	500mg 2x/w	200mg 3x/w		50mg/d	6 IU/d	10 IU			
3	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d	50mg/d	6 IU/d	10 IU			
4	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d	50mg/d	6 IU/d	10 IU			
5	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d	50mg/d	6 IU/d	10 IU			
6	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d	50mg/d	6 IU/d	10 IU			
7	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d		6 IU/d	10 IU			
8	500mg 2x/w	200mg 3x/w	1.25mg/d		6 IU/d	10 IU			
9	500mg 2x/w	200mg 3x/w			6 IU/d	10 IU			
10	500mg 2x/w	200mg 3x/w			6 IU/d	10 IU			
11	500mg 2x/w	200mg 3x/w			6 IU/d	10 IU			
12	500mg 2x/w	200mg 3x/w			6 IU/d	10 IU			
13							250 IU 3x/w	20mg/d	50mg 2x/d
14							250 IU 3x/w	20mg/d	50mg 2x/d
15							250 IU 3x/w	20mg/d	50mg 2x/d
16								20mg/d	50mg 2x/d
17								20mg/d	
18								20mg/d	

Tabelle 10. 12-wöchigen Cycle inklusive 6-wöchiger PCT. Adaptiert übernommen von Bonnecaze et al. (196).

**Einnahme preworkout zusammen mit 75g Monosacchariden.*

6.3. MEDIZINISCHE BEHANDLUNG BEI PATIENT*INNEN MIT HOHER COMPLIANCE

6.3.1. ANAMNESE

Vor dem Beginn jeder Behandlung erfolgt eine ausführliche Anamnese. Im Zuge dieser sollten auch allfällige psychische Krankheitsbilder wie Angststörungen, Depression, sowie Alkohol- oder Drogenabhängigkeit abgeklärt werden (22). Als Kernelemente der Anamnese definieren Anawalt et al. (22) folgende Fragen:

- *"Does the patient want to quit using AASs?"*
- *"Why does the patient want to quit using AASs?"*
- *"How long has the patient been using AASs and what regimen(s)?"*

Zusätzlich erfragt werden sollen bereits aufgetretene Nebenwirkungen, die Ziele hinter dem Anabolika-Missbrauch und die Gründe für das Streben nach einem muskulösen Körper. In Folge kann therapeutisch auf eine potentielle Körperbildstörung oder ein geringes Selbstwertgefühl reagiert werden (67). Im Anschluss erfolgt eine umfangreiche Aufklärung bezüglich der reversiblen und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen der AAS mit Schwerpunkt auf dem kardiovaskulären und endokrinologischen System (22). In nicht verurteilenden (196) Gesprächen soll gemeinsam mit dem Patienten dessen Verhalten und gesundheitliches Risiko reflektiert und in Folge erforscht werden, ob und in welchem Ausmaß eine Bereitschaft zur Änderung vorliegt (67).

6.3.2. ABSETZEN

Bei bestehender Compliance kann das Absetzen der leistungssteigernden Pharmazeutika in Folge mit oder ohne medikamentöser Begleitung stattfinden (22). Zur Unterstützung können weitere Professionalitäten wie Psychotherapeut*innen oder Suchtspezialist*innen herangezogen werden. Voraussetzung für einen langfristigen Therapieerfolg sind dabei, dass der Patient den Verlust an Kraft und Muskelmasse ebenso akzeptiert wie eine

symptombelastete mehrmonatige Entzugsphase. Förderlich könnte diesbezüglich auch der Rückzug aus einem potenziell ungünstigen sozialen Umfeld mit hoher Doping-Prävalenz sein (67). Bei guter Toleranz der Entzugssymptome und beobachtbarem Anstieg der endokrinen Funktionen wird empfohlen, auf eine spontane Erholung der HPGA zu warten (67). Wird der ASIH nicht gut toleriert, empfehlen de Ronde et al. (67) den Gebrauch von Arzneimitteln ähnlich wie im Rahmen einer PCT. Ein mögliches Protokoll stellt die Gabe von 20mg Tamoxifen oder 50mg Clomiphen pro Tag für mehrere Wochen dar. Bei sehr schwerer ASIH-Symptomatik kann als Übergangslösung auch der Umstieg auf verschreibungspflichtiges Testosteron in bis zu zweifacher Dosierung einer gewöhnlichen TRT angedacht werden. Im Anschluss erfolgt über einige Monate hinweg das Ausschleichen der Therapie bis hin zu einer physiologischen Testosteron-Plasmakonzentration. Vorteil dieser Methode ist, dass starke Entzug-Erscheinungen verhindert und potenziell gefälschte oder verunreinigte Steroide aus dem Internet durch hochwertige Apothekenware ersetzt werden. Zudem wird ein Vertrauensverhältnis zwischen Arzt*Ärztin und Patient*Patientin aufgebaut, welches möglicherweise einen förderlichen Einfluss auf ein langfristiges Unterlassen des Arzneimittelmissbrauchs haben könnte (22). Zur Verbesserung der Compliance und Lebensqualität kann eine erektile Dysfunktion zusätzlich mit PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil behandelt werden (46). Anzumerken ist dabei, dass die FDA weder SERMs, hCG noch Testosteron für die Behandlung des Androgen-Entzug zugelassen hat und diesbezüglich keine klinischen Untersuchungen existieren (22).

6.3.3. FERTILITÄT

Nach Abbruch des Anabolika-Konsums stellt die Wiederherstellung der Zeugungsfähigkeit für viele Männer ein wichtiges Anliegen dar. In diesem Kontext sollen zunächst alternative Gründe für Infertilität, sowie die Spermienkonzentration und -qualität abgeklärt werden. Bei unauffälligem Befund wird in Folge üblicherweise ein sekundärer Hypogonadismus, charakterisiert durch niedere morgendliche Testosteron- und Gonadotropin-Plasmakonzentrationen, diagnostiziert. Kommt es durch alleiniges Absetzen der AAS auf natürlichem Weg nicht zur Rückkehr der Fertilität, so kann eine unterstützende Therapie mit Clomiphen, Tamoxifen oder hCG in Erwägung gezogen werden. Dabei muss der Patient zuvor

über den Umstand informiert werden, dass auch hierfür keine evidenzbasierten Daten bezüglich Sicherheit und Effektivität existieren. Clomiphen soll dabei so dosiert werden, dass sich der Testosteron-Spiegel im oberen Normalbereich äquilibriert. Möglich ist beispielsweise ein Start mit 25mg jeden zweiten Tag bei schrittweiser Anhebung bis zu maximal 100mg in Abhängigkeit von der aktuell gemessenen Testosteron-Plasmakonzentration. Gelingt eine drei- bis viermonatige Stabilisierung derselben im Zielbereich, kann das Clomiphen in Schritten von 12.5mg/Monat ausgeschlichen werden. Relevanteste Nebenwirkung von Clomiphen ist ein potenziell erhöhtes Risiko für Venenthrombosen. Ein mögliches Protokoll für hCG stellt die subkutane Verabreichung von 1000-2000IU 2-3x pro Woche dar, wodurch die Testosteron-Produktion und Spermatogenese hypogonadaler Männer stimuliert wird. Die Dosierung wird dabei ebenfalls unter Einbezug der Testosteron-Spiegel adaptiert und bis zu einer erfolgreichen Konzeption aufrechterhalten (22). Eine weitere Therapieoption der Infertilität ohne wissenschaftliche Evidenz könnte die off-label Behandlung mit humanem Menopausengonadotropin (hMG) darstellen, welches beide Gonadotropine (LH und FSH) enthält (198) und damit wirkungsvoller sein könnte als das lediglich als LH-Imitator fungierende hCG. Die Einnahme antioxidativer Substanzen wie Vitamin C, Vitamin E, Selen oder L-Carnitin verbessert die Motilität und Morphologie von Spermien (199) und könnte daher ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Fertilität von ASIH-Patienten ausüben; insbesondere unter Anbetracht des Umstandes, dass Androgene mit einer erhöhten ROS-Bildung und der Entstehung von oxidativem Stress assoziiert werden (57, 80).

6.4. MEDIZINISCHE BETREUUNG BEI PATIENT*INNEN MIT GERINGER

COMPLIANCE

Bonnecaze et al. (196) sprechen sich für eine präventive Screening-Strategie zur Schadensminimierung bei aktiven Anabolika-Konsument*innen aus. Regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen ermöglichen dabei nicht nur die frühzeitige Intervention im Falle einer Erkrankung, sondern fördern auch den Aufbau einer Ärzt*in-Patient*in-Beziehung und

bieten zahlreiche Möglichkeiten das Absetzen anzusprechen. Zur initialen Basisuntersuchung zählen Blutdruckmessung, Elektrokardiogramm (EKG) und eine umfangreiche Blutanalyse (Hämatokrit, Gerinnung, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Elektrolyte, Harnstoff, Plasmaproteine, sowie Leber- und Nierenparameter). Bei einem pathologischen Befund soll eine Behandlung nach den jeweiligen nationalen Richtlinien beispielsweise mit ACE-Inhibitoren bei Bluthochdruck oder Statinen bei Hypercholesterinämie erfolgen. Eine Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen empfiehlt sich, um genetisch prädisponierte Individuen mit besonders hohem Risikoprofil zu identifizieren. Bei kardiovaskulären Risikopatient*innen oder starkem Verdacht auf eine kardiale Dysfunktion soll eine transthorakale Echokardiografie und ein koronarer Kalzium-Score durchgeführt werden (196). Regelmäßige sonographische Kontrollen der Leber eignen sich, um hepatische Neoplasien frühzeitig zu erkennen (59). Das Screening bezüglich des Prostata-stimulierenden-Antigens sollte auf die gleiche Weise durchgeführt werden, wie es nach den nationalen Richtlinien bei Patienten mit TRT der Fall ist. Bei Unsicherheit kann eine Bestimmung der Testosteron- und Gonadotropin-Plasmakonzentration helfen, die tatsächlich eingenommene Androgen-Menge oder das Ausmaß der HPGA-Suppression abzuschätzen. Eine Verschreibung von SERMs, AI oder PDE-5-Inhibitoren zur Bekämpfung der Androgenbedingten Nebenwirkungen wird in dieser Patient*innengruppe nicht empfohlen, da bevorzugt ein Absetzen der Anabolika erreicht werden soll. Bei bestehender Einnahme zusätzlicher Arzneimittel sind je nach Substanz die folgenden Maßnahmen sinnvoll (196):

- Aromatase-Inhibitoren: jährliche Messung der Knochendichte.
- Insulin: Aufklärung über potenziell lebensbedrohliche Hypoglykämien, Schulung im Umgang mit einem Blutzuckermessgerät und in der Behandlung einer Hypoglykämie.
- Diuretika: Kontrolle der Elektrolyte.
- Somatotropin: Bestimmung des HbA1c und eine altersentsprechende Krebs-Vorsorge.

7. CONCLUSIO

7.1. ERKENNTNISSE

Die off-label Einnahme von Arzneimitteln kann die körperliche (12) und geistige (200) Leistungsfähigkeit steigern, verstößt aber gegen das Prinzip der sportlichen Fairness (20) und birgt das Risiko gesundheitlicher Schäden (72). Medikamentenmissbrauch wird in der Allgemeinbevölkerung, sowie von Freizeitsportler*innen und professionellen Athlet*innen beinahe sämtlicher Sportarten betrieben (12, 29), wobei insbesondere die Subkultur der Bodybuilder*innen eine hohe Prävalenz für Polypharmazie aufweist (18, 36). Neben anabolen Peptidhormonen wie Somatotropin und Stoffwechsel-fördernden Medikamenten wie Clenbuterol werden für die Körperformung häufig androgene anabole Steroide in supraphysiologischer Dosierung eingenommen (36, 42, 43). Zu den Androgen-Wirkungen zählen die sexuelle Differenzierung in der Embryogenese, in weiterer Folge die Aufrechterhaltung der sexuellen und reproduktiven Funktionen, die Retention von Wasser- und Elektrolyten, strukturelle Veränderungen im zentralen Nervensystem, eine Stimulation der Hämatopoese und ein gesteigerter Muskelaufbau (13). Vermittelt werden die Effekte überwiegend auf genetischer Ebene durch Interaktion mit den Androgen- und Glukokortikoid-Rezeptoren (5) und in einem geringeren Ausmaß auch unmittelbar durch Interaktion mit membrangebundenen Rezeptoren (1). Synthetische Androgene entstehen durch Modifikation der molekularen Struktur des Testosterons, wodurch es zu einem veränderten Wirkspektrum kommt (16). So verleiht die Einführung einer Methyl- oder Ethylgruppe an C-17 eine hohe orale Bioverfügbarkeit und die Veresterung an C-17 stellt die Voraussetzung für intramuskuläre Depotpräparate dar (48). Verschiedene Testosteron-Derivate unterscheiden sich weiters bezüglich ihrer Affinität zum AR-Rezeptor, den Genen, die sie bevorzugt induzieren und der weiteren Verstoffwechslung zu biologisch aktiven Molekülen wie Östrogenen oder 5- α -Metaboliten. Eine vollständige Dissoziation androgener und anaboler Wirkungen ist bisher noch nicht gelungen (5). In dieser Hinsicht bietet vermutlich die neue Substanzklasse der selektiven Androgenrezeptor-Modulatoren vielversprechende Zukunftsaussichten (137).

Trotz der hohen Prävalenz anaboler Steroide basiert das Wissen über gesundheitliche Folgeschäden durch diese und andere leistungssteigernde Pharmazeutika derzeit überwiegend auf Serien von Fallberichten und anekdotischer Evidenz (43, 69). Insulin und Diuretika können rasch zu lebensbedrohlichen Elektrolytentgleisungen und Hypoglykämien führen (39, 144, 193, 201). Akute Nebenwirkungen der Androgene sind Akne, Gynäkomastie (70), Wasserretention (13), Ikterus (75), Bluthochdruck (73), Aggressivität (1) sowie Menstruations- (93) und sexuelle Funktionsstörungen (46). Die langfristige Einnahme kann zu zahlreichen Krankheitsbildern führen, wobei das kardiovaskuläre und endokrine System besonders stark betroffen sind. Durch die Begünstigung thromboembolischer Gefäßverschlüsse, sowie durch vaskuläres und myokardiales Remodelling führen sie zu einem gesteigerten Risiko für einen plötzlichen Herztod (73). Die Androgen-bedingte Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse führt häufig zu einem sekundären Hypogonadismus (46). Erwähnenswert sind ebenso der fibrotisch-degenerative Umbau der Niere (77), potenziell permanente strukturelle Veränderungen im zentralen Nervensystem (1), die Virilisierungserscheinungen bei Frauen (46) und die Hepatotoxizität der 17- α -alkylierten Steroide (75). Ausprägungsgrad und Reversibilität dieser Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosierung und Anwendungsdauer (92). Nach kurzer Anwendungsdauer kommt es häufig zu einer Normalisierung der HPG-Achse, der Leber- und Nierenfunktion, sowie der Spermatogenese und des Lipidstoffwechsel. Langfristig entstandene Veränderungen wie der kardiovaskuläre Umbau oder eine Vertiefung der weiblichen Stimme (46) sind hingegen oft irreversibel. Obwohl die genauen Mechanismen noch nicht verstanden sind, scheinen anabole Steroide zu potenziell dauerhaften Veränderungen des dopaminergen und serotonergen Systems zu führen, welche die Entstehung von Suchtverhalten, erhöhter Aggressivität und Depression fördern könnten (1).

Um die unerwünschten Begleiterscheinungen des Medikamentenmissbrauchs zu kompensieren, werden häufig zusätzliche Arzneimittel eingenommen, welche aber ebenfalls mit Nebenwirkungen behaftet sind. Weiters können Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Substanzen auftreten. Die meisten von ihnen kommen dadurch zustande, dass sich die toxischen Wirkungen verschiedener Präparate auf ein Organsystem addieren. Interaktionen

betreffend der Biotransformation und Ausscheidung verschiedener Pharmazeutika können ebenfalls zu lebensgefährlichen Zustandsbildern führen.

7.2. AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT

Die mangelhafte Datenlage bezüglich Neben- und Wechselwirkungen der androgenen anabolen Steroide bietet Raum für zukünftige Forschung. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien sind nicht möglich, da es ethisch und rechtlich nicht vertretbar ist, den Proband*innen über einen langjährigen Zeitraum supraphysiologische Dosierungen nicht zugelassener Testosteron-Derivate zu verabreichen, insbesondere in Kombination mit anderen illegalen oder verschreibungspflichtigen Substanzen wie Peptidhormonen, Stimulanzien oder Opioiden. Ein möglicher Ansatz wäre die Durchführung prospektiver Kohortenstudien, durch welche die Langzeitfolgen der Androgene besser identifiziert und quantifiziert werden könnten.

Eine Herausforderung für die Zukunft stellt weiters eine Verbesserung des Informations- und Beratungsangebots für betroffene Patient*innen dar, welche ihr Wissen über die illegal verwendeten Medikamente überwiegend aus dem Internet beziehen und sich der gesundheitlichen Konsequenzen ihres Handelns oft nicht bewusst sind (64). In einem präventiven Ansatz könnten daher Informations- und Aufklärungsmöglichkeiten in Gesundheits-, Bildungs- und Sporteinrichtungen geschaffen werden.

Die fortschreitende Ausbreitung des Arzneimittelmisbrauchs in der Allgemeinbevölkerung (17) bedingt auf lange Sicht zwangsläufig mehr Patient*innen mit Androgen-assoziierten Gesundheitsschäden. Da diese häufig zögern, über ihre Medikamenteneinnahme zu sprechen, wird die Ursache ihrer gesundheitlichen Beschwerden meist erst nach mehrmaliger Vorstellung erkannt (46). Ein weiteres Ziel könnte daher sein, die Hemmschwelle der Patient*innen dafür zu reduzieren, offen mit den behandelnden Ärzt*innen zu sprechen. Endokrinolog*innen und Hausärzt*innen sollten sich zudem der Nebenwirkungen anaboler

Steroide bewusst sein, um den Arzneimittelmissbrauch möglichst früh zu erkennen (92). Es ist in diesem Sinne empfehlenswert bei entsprechender idiopathischer Symptomatik, aktiv eine gezielte Medikamenten-Anamnese zu erheben. Der Umstand, dass derzeit keine offiziellen Richtlinien und evidenzbasierten Behandlungs-Methoden für aktiv dopende Patient*innen existieren, resultiert in einer suboptimalen medizinischen Betreuung derselben (22). Das Konzept einer proaktiven Schadensprävention in Form regelmäßiger Screening-Untersuchungen kann ethisch und medizinisch kontrovers diskutiert werden (67). Eine zukünftige Etablierung dieser Strategie im Gesundheitssystem birgt aber das Potential die medizinische Versorgung betroffener Individuen zu verbessern, sowie das Ausmaß gesundheitlicher Folgeschäden und die Häufigkeit von Todesfällen zu reduzieren (196).

8. FALLBERICHTE

8.1. FALLBERICHT 1: HEPATOZELLULÄRE ADENOME

Socas et al. (2) beschreiben den Fall eines 35-jährigen Bodybuilders, welcher 15 Jahre lang exzessiven Arzneimittelmisbrauch betrieben hatte. Die Einnahme der Anabolika erfolgte in 8-wöchigen Kuren mit 2 Wochen Pause zwischen je zwei Cycles. Die am häufigsten verwendeten Präparate waren Stanozolol und Oxymetholon p.o., sowie Nandrolon-decanoat, Testosteron-enantat und Methenolon-enantat i.m.. Die Dosierungen betrugen etwa 400mg/d für die oralen und 600mg 2-3/w für die parenteralen Steroide. Der Mann präsentierte sich asymptomatisch und ohne Krankheitsgeschichte in einem Untersuchungsprogramm. Im Labor zeigten sich leicht erhöhte Leberparameter (ALT: 75 IU/l; AST: 53 IU/l; AP: 403 IU/l; GGT: 60 IU/l; Gesamtbilirubin: 1.6 mg/ml; direktes Bilirubin: 0.42 mg/dl) und stark supprimierte Gonadotropine. Sonographisch zeigte sich eine Hepatomegalie, ein Tumor im linken Leberlappen (6cm) und einer im recht Leberlappen (12cm), welche mittels Feinnadelaspirations-Zytologie als hepatozelluläre Adenome identifizierten wurden. Aufgrund der Inoperabilität wurde als Therapie das Absetzen der Steroide, die Aufnahme in das Lebertransplantationsprogramm und regelmäßige Kontrollen vereinbart. 4 Jahre nach der Diagnose war es zu einer Größenabnahme beider Tumoren (1-2cm bzw. 3-4cm) gekommen und auch die Serumkonzentration der Gonadotropine lag wieder im Normalbereich, was auf eine vollständige Erholung der HPGA hindeutet.

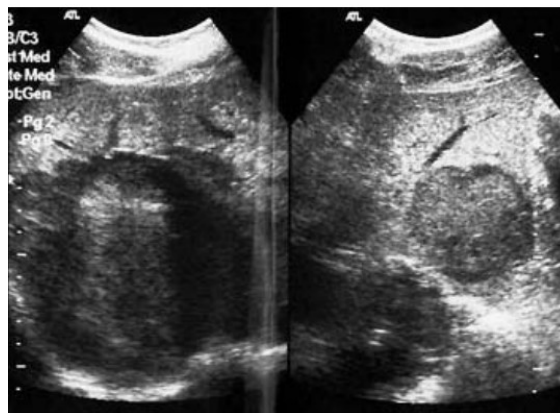


Abbildung 18: Sonographische Darstellung hepatozellulärer Adenome bei einem 35-jährigen Bodybuilder (2).

8.2. FALLBERICHT 2: FOKAL SEGMENTALE GLOMERULOSKERLOSE

Herlitz et al. (11) beschreiben den Fall eines 30-jährigen professionellen Bodybuilders (180cm, 134kg) (Abb.1), welcher sich mit beidseitigen Ödemen der unteren Extremität im Krankenhaus präsentierte. In der Anamnese wurde eine Eiweiß-reiche Ernährung (550g/d) und langjähriger Arzneimittelmisbrauch (anabole Steroide, Somatotropin, Insulin, Ephedrin) von mehr als 10 Jahren erhoben. Serumkreatinin (2,7mg/dl), Blutdruck (145/80 mmHG) und Proteingehalt im 24h-Sammelurin (26,3g/d) waren erhöht. Im Nierenbiopsat zeigte sich lichtmikroskopisch bei 16 der 22 untersuchten Glomeruli eine globale Sklerose. 4 der 6 übrigen Glomeruli wiesen eine teilweise FSGS mit hyalinen Ablagerungen, proliferierter mesangialer Matrix, sowie eine Hypertrophie und Hyperplasie der zellulären Strukturen auf. Die restlichen zwei Glomeruli waren hypertroph. Es wurden weiters eine fortgeschrittene tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose mit mononukleären Infiltraten in großen Teilen der Nierenrinde beschrieben. Die Blutgefäße zeigten moderate arteriosklerotische Veränderungen. Das Fallbeispiel stellt eine gute Zusammenführung vieler ungünstiger Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion dar: Anabolika-Missbrauch, sowie glomeruläre Hyperfiltration durch erhöhte Körpermasse, erhöhten Blutdruck und erhöhte Proteinzufuhr. Der Patient wurde auf Ramipril 5mg/d und Valsartan 160mg/d eingestellt und beendete den Arzneimittelmisbrauch. Nach 2 (bzw. 8) Monaten sank das Körpergewicht um 18 kg (bzw. 36kg), das Serumkreatinin auf 1,9mg/dl (bzw. 1,3mg/dl) und die Proteinausscheidung im Harn auf 6,2g/d (bzw. 146mg/d). Auch der Blutdruck normalisierte sich. Trotz deutlich verbesserter Nierenfunktion berichtete der Patient über verringerte Libido, Depressionen und Unzufriedenheit mit seinem derzeitigen Erscheinungsbild. Gegen den Rat der Nephrologen nahm er in Folge das körperliche Training, die Eiweiß-reiche Ernährung und die Zufuhr leistungssteigernder Substanzen in reduzierter Dosierung wieder auf. Nach 6 Wochen (bzw. 3.5 Jahren) stieg das Serumkreatinin erneut auf 2,3 mg/dl (bzw. 2,4mg/dl) und die Proteinurie auf 4,7g/d (bzw. 14,1g/d) an (11). Das Beispiel eignet sich somit auch gut, um das Abhängigkeitspotential der anabolen Steroide (1) und die Körperbildstörung vieler Anabolika-Nutzer*innen (36) zu veranschaulichen.

8.3. FALLBERICHTE 3: HYPOGLYKÄMISCHE SCHÄDIGUNG DES ZNS

In der Literatur sind einige Fälle lebensbedrohlicher Zustandsbilder nach Insulinmissbrauch beschrieben. So entwickelte ein 30-jähriger Mann nach der subkutanen Injektion von 70 IE Humaninsulin einen Hypoglykämie-bedingten epileptischen Anfall und wurde in Folge in komatösem Zustand ins Krankenhaus eingeliefert. Die metabolische Stabilisierung auf der Intensivstation gelang in Folge lediglich durch die Verabreichung hoher intravenöser Glukosemengen (500g in den ersten 24h) und die Gabe von Glukagon (201). Elkin et al. (144) berichten von einem 21-jährigen Patienten, welcher nach der intravenösen Zufuhr von Insulin Neuroglykopenie-bedingt irreversible Hirnschäden entwickelte.

8.4. FALLBERICHT 4: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

Spiller et al. (14) beschreiben die Aufnahme eines 30-jährigen Mannes mit Tremor und Tinnitus, welcher mit dem Ziel Gewicht zu verlieren 3mg Clenbuterol (die übliche Dosierung beträgt etwa 40-80µg/d) eingenommen hatte. Fünf Stunden nach der Einnahme betrug der Blutdruck 126/53mmHG, die Herzfrequenz variierte zwischen 126 und 170 Schlägen pro Minute und auch die Atemfrequenz (18/min) war erhöht. Im Labor wurde eine Hypokaliämie (2,7mmol/L) und Hyperglykämie (334mg/dl) festgestellt. Das EKG zeigte unspezifische inferolaterale ST-Strecken Veränderungen. Der Patient wurde mittels Volumenersatz, β -Blockern und Kaliumsubstitution behandelt und verblieb noch für etwa 24 weitere Stunden tachykard (>100bpm). Spiller et al. (14) berichten von 12 weiteren Fällen behandlungsbedürftiger Clenbuterol-Intoxikationen.

8.5. FALLBERICHTE 5: DEHYDRATATION, ELEKTROLYTENTGLEISUNGEN UND RHABDOMYOLYSE

Kingston et al. (193) beschreiben den Fall eines 35-jährigen Bodybuilders, bei welchem während eines Wettkampfs plötzlich Schwindel und schmerzhafte Muskelkrämpfe eingesetzt hatten. Im Krankenhaus wurde eine Hyperkaliämie (8mmol/l), Hyponatriämie (119mmol/L) und Rhabdomyolyse diagnostiziert. Der Patient hatte in den Tagen vor dem Wettkampf die Natriumzufuhr stark reduziert, die Kaliumaufnahme erhöht und zusätzlich das kaliumsparende Diuretikum Spironolacton eingenommen. Ein anderer Fallbericht (39) handelt von einem 26-jährigen Bodybuilder, welcher in der Vorbereitung auf einen Wettkampf kurzwirksames Insulin und das Schleifendiuretikum Furosemid zugeführt hatte. Am Tag nach dem Wettkampf wurde er mit Herzrasen und Lähmungserscheinungen ins Krankenhaus eingeliefert, wo eine schwere Hypokaliämie (1.6 mmol/L) festgestellt wurde. Ausgelöst worden war diese durch den Furosemid-bedingten renalen Kaliumverlust in Kombination mit dem Insulin-bedingten Kalium-Shift nach intrazellulär. Kaliumentgleisungen dieses Ausmaßes können zu pH-Entgleisungen, Muskelschwäche, Ileus, Harnverhalt, Nierenversagen durch Rhabdomyolyse und Herzrhythmusstörungen bis hin zum Tod durch Atemlähmung führen.

8.6. FALLBERICHT 6: SEXUELLE FUNKTIONSTÖRUNGEN

Der Abbruch einer Finasterid-Therapie führt üblicherweise zu einer vollständigen Erholung der sexuellen Funktionsfähigkeit. Bei manchen Individuen kommt es jedoch zu einer langjährigen Persistenz der Symptomatik (175). Traish et al. (120) beschreiben den Fall eines 24-jährigen Mannes ohne medizinische Vorgeschichte, welcher aufgrund einer androgenetischen Alopezie die Behandlung mit Propecia (1mg Finasterid/d) startete. Innerhalb von 2-5 Tagen entwickelten sich Hodenschmerzen, starker Libidoverlust, Potenzstörungen, Konzentrationsstörungen und eine depressive Verstimmung. Nach einem Monat erfolgte bei nur minimaler Verbesserung der Symptomatik der Therapieabbruch. Die sexuellen

Funktionsstörungen persistierten in Folge und konnten auch nach über 10 Jahren trotz zahlreicher Aufenthalte in Spezialkliniken nicht behoben werden.

8.7. FALLBERICHT 7: AKUTES LUNGENVERSAGEN UND MYOKARDITIS

Ein 25-jähriger Mann präsentierte sich in der Notaufnahme mit Brustschmerzen und Herzklopfen, nachdem er eine unbekannte Menge an Clenbuterol, T₃ und das anabole Steroid Beastrol eingenommen hatte. Der Patient war agitiert, hatte eine erhöhte Herzfrequenz (140bpm), Blutdruckamplitude (64 mmHG), Troponin- (5ng/mL) und Kreatinkinase-Werte (700ng/ml). Im EKG zeigten sich diffuse ST-Strecken Veränderungen. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich und innerhalb von 10 Stunden entwickelte er ein akutes Lungenversagen und eine Myokarditis. Nach der Behandlung mit Glukokortikoiden und künstlicher Beatmung konnte er 4 Tagen später aus dem Krankenhaus entlassen werden (14).

9. LITERATUR

1. Grönbladh A, Nylander E, Hallberg M. The neurobiology and addiction potential of anabolic androgenic steroids and the effects of growth hormone. *Brain Res Bull.* 2016;126(Pt 1):127-37.
2. Socas L, Zumbado M, Pérez-Luzardo O, Ramos A, Pérez C, Hernández JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med.* 2005;39(5):e27.
3. Pendergraft WF, 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1996-2005.
4. Schiffer L, Arlt W, Storbeck KH. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:4-26.
5. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):502-21.
6. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel JV, Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques--Part III. *Clin Cardiol.* 1992;15(8):607-15.
7. Li D, Zhou W, Pang J, Tang Q, Zhong B, Shen C, et al. A magic drug target: Androgen receptor. *Med Res Rev.* 2019;39(5):1485-514.
8. Bieze M, Busch OR, Tanis PJ, Verheij J, Phoa SS, Gouma DJ, et al. Outcomes of liver resection in hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford).* 2014;16(2):140-9.
9. Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(2):110-7.
10. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2001;170(1):27-38.
11. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):163-72.
12. Reardon CL, Creado S. Drug abuse in athletes. *Subst Abuse Rehabil.* 2014;5:95-105.
13. Klaus Aktories UF, Franz Hofmann, Klaus Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2012.
14. Spiller HA, James KJ, Scholzen S, Borys DJ. A descriptive study of adverse events from clenbuterol misuse and abuse for weight loss and bodybuilding. *Subst Abus.* 2013;34(3):306-12.
15. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev.* 1988;9(2):181-99.

16. Reyes-Vallejo L. Current use and abuse of anabolic steroids. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2020;44(5):309-13.
17. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):383-98.
18. Shimko KM, Piatkowski T, Thomas KV, Speers N, Brooker L, Tschärke BJ, et al. Performance- and image-enhancing drug use in the community: use prevalence, user demographics and the potential role of wastewater-based epidemiology. *J Hazard Mater*. 2021;419:126340.
19. Heuberger JAAC, Henning A, Cohen AF, Kayser B. Dealing with doping. A plea for better science, governance and education. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021.
20. World Anti Doping Code: World Anti Doping Agency; 2021. [Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021_wada_code.pdf].
21. Fitch K. The World Anti-Doping Code: can you have asthma and still be an elite athlete? *Breathe (Sheff)*. 2016;12(2):148-58.
22. Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2490-500.
23. Sagoe D, Pallesen S. Androgen abuse epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(3):185-94.
24. Haerinejad MJ, Ostovar A, Farzaneh MR, Keshavarz M. The Prevalence and Characteristics of Performance-Enhancing Drug Use Among Bodybuilding Athletes in the South of Iran, Bushehr. *Asian J Sports Med*. 2016;7(3):e35018.
25. Sonksen PH, Cowan D, Holt RI. Use and misuse of hormones in sport. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):882-3.
26. Allen H, Backhouse SH, Hull JH, Price OJ. Anti-doping Policy, Therapeutic Use Exemption and Medication Use in Athletes with Asthma: A Narrative Review and Critical Appraisal of Current Regulations. *Sports Med*. 2019;49(5):659-68.
27. Carlsen KH, Hem E, Stensrud T. Asthma in adolescent athletes. *Br J Sports Med*. 2011;45(16):1266-71.
28. Ntoumanis N, Ng JY, Barkoukis V, Backhouse S. Personal and psychosocial predictors of doping use in physical activity settings: a meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44(11):1603-24.
29. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Sports Med*. 2015;45(4):517-31.
30. Escalante G, Stevenson SW, Barakat C, Aragon AA, Schoenfeld BJ. Peak week recommendations for bodybuilders: an evidence based approach. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2021;13(1):68.

31. Gentil P, de Lira CAB, Paoli A, Dos Santos JAB, da Silva RDT, Junior JRP, et al. Nutrition, Pharmacological and Training Strategies Adopted by Six Bodybuilders: Case Report and Critical Review. *Eur J Transl Myol.* 2017;27(1):6247.
32. Steen SN. Precontest strategies of a male bodybuilder. *Int J Sport Nutr.* 1991;1(1):69-78.
33. de Moraes W, de Almeida FN, Dos Santos LEA, Cavalcante KDG, Santos HO, Navalta JW, et al. Carbohydrate Loading Practice in Bodybuilders: Effects on Muscle Thickness, Photo Silhouette Scores, Mood States and Gastrointestinal Symptoms. *J Sports Sci Med.* 2019;18(4):772-9.
34. Thevis M, Thomas A, Schänzer W. Insulin. *Handb Exp Pharmacol.* 2010(195):209-26.
35. Reale R, Slater G, Cox GR, Dunican IC, Burke LM. The Effect of Water Loading on Acute Weight Loss Following Fluid Restriction in Combat Sports Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(6):565-73.
36. Steele IH, Pope HG, Jr., Kanayama G. Competitive Bodybuilding: Fitness, Pathology, or Both? *Harv Rev Psychiatry.* 2019;27(4):233-40.
37. Rogacz S, Williams GH, Hollenberg NK. Time course of enhanced adrenal responsiveness to angiotensin on a low salt diet. *Hypertension.* 1990;15(4):376-80.
38. Mandell AJ, Mersol-Sabbot I, Mandell MP. Psychological disturbance and water retention. *Arch Gen Psychiatry.* 1964;10:513-8.
39. Mayr FB, Domanovits H, Laggner AN. Hypokalemic paralysis in a professional bodybuilder. *Am J Emerg Med.* 2012;30(7):1324.e5-8.
40. Lindström M, Nilsson AL, Katzman PL, Janzon L, Dymling JF. Use of anabolic-androgenic steroids among body builders--frequency and attitudes. *J Intern Med.* 1990;227(6):407-11.
41. Hackett DA, Johnson NA, Chow CM. Training practices and ergogenic aids used by male bodybuilders. *J Strength Cond Res.* 2013;27(6):1609-17.
42. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:65-74.
43. Steroids and Other Appearance and Performance Enhancing Drugs (APEDs) Research Report: National Institute on Drug Abuse; 2018. [Available from: <https://nida.nih.gov/download/815/steroids-other-appearance-performance-enhancing-drugs-aped-research-report.pdf?v=b864e9e791bbde96f1c35024bc52084f>].
44. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res.* 2016;47:115-27.

45. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *Jama*. 2003;289(12):1537-45.
46. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):R47-58.
47. Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35(3):341-75.
48. Iyer R, Handelsman DJ. Androgens. *Front Horm Res*. 2016;47:82-100.
49. Järvinen E, Kidron H, Finel M. Human efflux transport of testosterone, epitestosterone and other androgen glucuronides. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;197:105518.
50. Yamana K, Labrie F, Luu-The V. Human type 3 5 α -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010;2(3):293-9.
51. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*. 2001;23(9):1355-90.
52. Kumar G, Barboza-Meca JJ. 5 Alpha Reductase Deficiency. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
53. Sato SM, Johansen JA, Jordan CL, Wood RI. Membrane androgen receptors may mediate androgen reinforcement. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(7):1063-73.
54. Patanè FG, Liberto A, Maria Maglitta AN, Malandrino P, Esposito M, Amico F, et al. Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11).
55. Beri R, Kumar N, Savage T, Benalcazar L, Sundaram K. Estrogenic and progestational activity of 7 α -methyl-19-nortestosterone, a synthetic androgen. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998;67(3):275-83.
56. Isenberg J, Prokop A, Skouras E. [Successive ruptures of patellar and Achilles tendons. Anabolic steroids in competitive sports]. *Unfallchirurg*. 2008;111(1):46-9.
57. Albano GD, Amico F, Cocimano G, Liberto A, Maglietta F, Esposito M, et al. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(1).
58. Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol*. 2001;170(1):39-48.
59. Niedfeldt MW. Anabolic Steroid Effect on the Liver. *Curr Sports Med Rep*. 2018;17(3):97-102.

60. Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, Matsumoto M, Maekawa T, Nakazato K, et al. Anabolic-androgenic steroids: procurement and administration practices of doping athletes. *Phys Sportsmed*. 2019;47(1):10-4.
61. Weber C, Krug O, Kamber M, Thevis M. Qualitative and Semiquantitative Analysis of Doping Products Seized at the Swiss Border. *Subst Use Misuse*. 2017;52(6):742-53.
62. da Justa Neves DB, Marcheti RG, Caldas ED. Incidence of anabolic steroid counterfeiting in Brazil. *Forensic Sci Int*. 2013;228(1-3):e81-3.
63. Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartzney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;4:12.
64. Perry PJ, Lund BC, Deninger MJ, Kutscher EC, Schneider J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an internet survey of drug utilization. *Clin J Sport Med*. 2005;15(5):326-30.
65. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):644-51.
66. Neumann F. Pharmacological and endocrinological studies on anabolic agents. *Environ Qual Saf Suppl*. 1976(5):253-64.
67. de Ronde W, Smit DL. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocr Connect*. 2020;9(4):R102-r11.
68. Kistler L. Todesfälle bei Anabolikamissbrauch - Todesursache, Befunde und rechtsmedizinische Aspekte. Ludwig-Maximilians-Universität; 2006. [Available from: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/5689/>].
69. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010;57(1):117-23.
70. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *Am J Sports Med*. 2004;32(2):534-42.
71. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):199-211.
72. Goldman A, Basaria S. Adverse health effects of androgen use. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;464:46-55.
73. Liu JD, Wu YQ. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(18):2229-36.
74. Torrisi M, Pennisi G, Russo I, Amico F, Esposito M, Liberto A, et al. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11).

75. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):7-16.
76. Aitken C, Delalande C, Stanton K. Pumping iron, risking infection? Exposure to hepatitis C, hepatitis B and HIV among anabolic-androgenic steroid injectors in Victoria, Australia. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65(3):303-8.
77. Davani-Davari D, Karimzadeh I, Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):198.
78. Parente Filho SLA, Gomes P, Forte GA, Lima LLL, Silva Júnior GBD, Meneses GC, et al. Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia (Engl Ed).* 2020;40(1):26-31.
79. Hoseini L, Roozbeh J, Sagheb M, Karbalay-Doust S, Noorafshan A. Nandrolone decanoate increases the volume but not the length of the proximal and distal convoluted tubules of the mouse kidney. *Micron.* 2009;40(2):226-30.
80. Riezzo I, Turillazzi E, Bello S, Cantatore S, Cerretani D, Di Paolo M, et al. Chronic nandrolone administration promotes oxidative stress, induction of pro-inflammatory cytokine and TNF- α mediated apoptosis in the kidneys of CD1 treated mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;280(1):97-106.
81. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):473-6.
82. Tsuji S, Sugiura M, Tsutsumi S, Yamada H. Sex differences in the excretion levels of traditional and novel urinary biomarkers of nephrotoxicity in rats. *J Toxicol Sci.* 2017;42(5):615-27.
83. Zeier M, Schönherr R, Amann K, Ritz E. Effects of testosterone on glomerular growth after uninephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(9):2234-40.
84. Friedman AN. High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):950-62.
85. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(1):77-85.
86. Rodríguez-Iturbe B, Herrera J, García R. Relationship between glomerular filtration rate and renal blood flow at different levels of protein-induced hyperfiltration in man. *Clin Sci (Lond).* 1988;74(1):11-5.
87. Kamper AL, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:347-69.

88. Jia Y, Hwang SY, House JD, Ogborn MR, Weiler HA, O K, et al. Long-term high intake of whole proteins results in renal damage in pigs. *J Nutr.* 2010;140(9):1646-52.
89. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2009;56(1):72-80.
90. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr.* 2015;6(3):260-6.
91. Winnett G, Cranfield L, Almond M. Apparent renal disease due to elevated creatinine levels associated with the use of boldenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):744-7.
92. Vilar Neto JO, da Silva CA, Bruno da Silva CA, Pinto DV, Caminha JSR, de Matos RS, et al. Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review. *Andrologia.* 2021;53(7):e14062.
93. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017;47(9):1869-83.
94. Farthing MJ, Green JR, Edwards CR, Dawson AM. Progesterone, prolactin, and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut.* 1982;23(4):276-9.
95. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006;367(9520):1412-20.
96. Boregowda K, Joels L, Stephens JW, Price DE. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. *Fertil Steril.* 2011;96(1):e7-8.
97. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, 3rd, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol.* 1995;153(5):1628-30.
98. Király CL, Collan Y, Alén M. Effect of testosterone and anabolic steroids on the size of sebaceous glands in power athletes. *Am J Dermatopathol.* 1987;9(6):515-9.
99. Zamil DH, Perez-Sanchez A, Katta R. Acne related to dietary supplements. *Dermatol Online J.* 2020;26(8).
100. Rich JD, Dickinson BP, Flanigan TP, Valone SE. Abscess related to anabolic-androgenic steroid injection. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(2):207-9.
101. Hasegawa K, Schofer JM. Rupture of the pectoralis major: a case report and review. *J Emerg Med.* 2010;38(2):196-200.
102. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol.* 1990;294(1):76-95.

103. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav.* 2010;58(1):111-21.
104. Pope HG, Jr., Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict.* 2014;23(4):371-7.
105. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG, Jr. Issues for DSM-V: clarifying the diagnostic criteria for anabolic-androgenic steroid dependence. *Am J Psychiatry.* 2009;166(6):642-5.
106. Wood RI, Johnson LR, Chu L, Schad C, Self DW. Testosterone reinforcement: intravenous and intracerebroventricular self-administration in male rats and hamsters. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;171(3):298-305.
107. Steensland P, Hallberg M, Kindlundh A, Fahlke C, Nyberg F. Amphetamine-induced aggression is enhanced in rats pre-treated with the anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate. *Steroids.* 2005;70(3):199-204.
108. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: A comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug Alcohol Depend.* 2009;102(1-3):130-7.
109. Pope HG, Jr., Katz DL, Hudson JI. Anorexia nervosa and "reverse anorexia" among 108 male bodybuilders. *Compr Psychiatry.* 1993;34(6):406-9.
110. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG, Jr. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction.* 2009;104(12):1966-78.
111. Kindlundh AM, Lindblom J, Bergström L, Wikberg JE, Nyberg F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone decanoate affects the density of dopamine receptors in the male rat brain. *Eur J Neurosci.* 2001;13(2):291-6.
112. Birgner C, Kindlundh-Högberg AM, Nyberg F, Bergström L. Altered extracellular levels of DOPAC and HVA in the rat nucleus accumbens shell in response to sub-chronic nandrolone administration and a subsequent amphetamine challenge. *Neurosci Lett.* 2007;412(2):168-72.
113. Birgner C, Kindlundh-Högberg AM, Orelund L, Alsiö J, Lindblom J, Schiöth HB, et al. Reduced activity of monoamine oxidase in the rat brain following repeated nandrolone decanoate administration. *Brain Res.* 2008;1219:103-10.
114. Schroeder JP, Packard MG. Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. *Neurosci Lett.* 2000;282(1-2):17-20.
115. Peters KD, Wood RI. Androgen dependence in hamsters: overdose, tolerance, and potential opioidergic mechanisms. *Neuroscience.* 2005;130(4):971-81.

116. Nyberg F, Hallberg M. Interactions between opioids and anabolic androgenic steroids: implications for the development of addictive behavior. *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:189-206.
117. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;129(2):99-111.
118. Johansson P, Lindqvist A, Nyberg F, Fahlke C. Anabolic androgenic steroids affects alcohol intake, defensive behaviors and brain opioid peptides in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67(2):271-9.
119. Grimes JM, Melloni RH, Jr. Prolonged alterations in the serotonin neural system following the cessation of adolescent anabolic-androgenic steroid exposure in hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behav Neurosci.* 2006;120(6):1242-51.
120. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8(3):872-84.
121. Azcoitia I, Sierra A, Veiga S, Honda S, Harada N, Garcia-Segura LM. Brain aromatase is neuroprotective. *J Neurobiol.* 2001;47(4):318-29.
122. Orlando R, Caruso A, Molinaro G, Motolese M, Matrisciano F, Togna G, et al. Nanomolar concentrations of anabolic-androgenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. *Brain Res.* 2007;1165:21-9.
123. Estrada M, Varshney A, Ehrlich BE. Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *J Biol Chem.* 2006;281(35):25492-501.
124. Ma F, Liu D. 17 β -trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;282(1):68-76.
125. Kaufman MJ, Janes AC, Hudson JI, Brennan BP, Kanayama G, Kerrigan AR, et al. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:47-56.
126. Ahmed MA, El-Awdan SA. Lipoic acid and pentoxifylline mitigate nandrolone decanoate-induced neurobehavioral perturbations in rats via re-balance of brain neurotransmitters, up-regulation of Nrf2/HO-1 pathway, and down-regulation of TNFR1 expression. *Horm Behav.* 2015;73:186-99.
127. Magnusson K, Hånell A, Bazov I, Clausen F, Zhou Q, Nyberg F. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats. *Neurosci Lett.* 2009;467(3):189-93.
128. Kouvelas D, Pourzitaki C, Papazisis G, Dagklis T, Dimou K, Kraus MM. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(7):925-34.

129. Clark AS, Mitre MC, Brinck-Johnsen T. Anabolic-androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity. *Brain Res.* 1995;679(1):64-71.
130. Frye CA, Edinger K, Sumida K. Androgen administration to aged male mice increases anti-anxiety behavior and enhances cognitive performance. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(5):1049-61.
131. Su TP, Pagliaro M, Schmidt PJ, Pickar D, Wolkowitz O, Rubinow DR. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *Jama.* 1993;269(21):2760-4.
132. Kanayama G, Kean J, Hudson JI, Pope HG, Jr. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2013;130(1-3):208-14.
133. Pope HG, Jr., Kanayama G, Hudson JI, Kaufman MJ. Review Article: Anabolic-Androgenic Steroids, Violence, and Crime: Two Cases and Literature Review. *Am J Addict.* 2021.
134. Trenton AJ, Currier GW. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs.* 2005;19(7):571-95.
135. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, Filippi S, Morelli A, Sarchielli E, et al. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health.* 2021.
136. Monostory K, Dvorak Z. Steroid regulation of drug-metabolizing cytochromes P450. *Curr Drug Metab.* 2011;12(2):154-72.
137. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):84-94.
138. Machek SB, Cardaci TD, Wilburn DT, Willoughby DS. Considerations, possible contraindications, and potential mechanisms for deleterious effect in recreational and athletic use of selective androgen receptor modulators (SARMs) in lieu of anabolic androgenic steroids: A narrative review. *Steroids.* 2020;164:108753.
139. Siebert DM, Rao AL. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health.* 2018;10(5):419-26.
140. Holt RIG, Ho KKY. The Use and Abuse of Growth Hormone in Sports. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1163-85.
141. Sonksen PH. Insulin, growth hormone and sport. *J Endocrinol.* 2001;170(1):13-25.
142. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93 Suppl 1:S52-9.
143. Bleach R, Sherlock M, O'Reilly MW, McIlroy M. Growth Hormone/Insulin Growth Factor Axis in Sex Steroid Associated Disorders and Related Cancers. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:630503.

144. Elkin SL, Brady S, Williams IP. Bodybuilders find it easy to obtain insulin to help them in training. *Bmj*. 1997;314(7089):1280.
145. Evans PJ, Lynch RM. Insulin as a drug of abuse in body building. *Br J Sports Med*. 2003;37(4):356-7.
146. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):201-23.
147. Vigneri R, Goldfine ID, Frittitta L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(12):1365-76.
148. Vigneri R, Sciacca L, Vigneri P. Rethinking the Relationship between Insulin and Cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(8):551-60.
149. Sgrò P, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Di Luigi L. Effects of erythropoietin abuse on exercise performance. *Phys Sportsmed*. 2018;46(1):105-15.
150. Heuberger JA, Cohen AF. World-class cyclists on erythropoietin. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):582.
151. Salamin O, Kuuranne T, Saugy M, Leuenberger N. Erythropoietin as a performance-enhancing drug: Its mechanistic basis, detection, and potential adverse effects. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;464:75-87.
152. Lage JM, Panizo C, Masdeu J, Rocha E. Cyclist's doping associated with cerebral sinus thrombosis. *Neurology*. 2002;58(4):665.
153. Kurtul A, Duran M, Uysal OK, Örnek E. Acute coronary syndrome with intraventricular thrombus after using erythropoietin. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(3):278-9.
154. Shaskey DJ, Green GA. Sports haematology. *Sports Med*. 2000;29(1):27-38.
155. Jacobson GA, Fawcett JP. Beta2-Agonist Doping Control and Optical Isomer Challenges. *Sports Med*. 2016;46(12):1787-95.
156. Riiser A, Stensrud T, Stang J, Andersen LB. Aerobic performance among healthy (non-asthmatic) adults using beta2-agonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2021;55(17):975-83.
157. Jessen S, Solheim SA, Jacobson GA, Eibye K, Bangsbo J, Nordborg NB, et al. Beta(2) -adrenergic agonist clenbuterol increases energy expenditure and fat oxidation, and induces mTOR phosphorylation in skeletal muscle of young healthy men. *Drug Test Anal*. 2020;12(5):610-8.
158. Ventura R, Segura J. Masking and manipulation. *Handb Exp Pharmacol*. 2010(195):327-54.
159. Warner BE, Woodrow CJ, Pal A. Delayed diagnosis of T3 supplementation in a bodybuilder presenting with tachycardia and features of sepsis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1).

160. Kwak T, Al Zoubi M, Bhavith A, Rueda Rios C, Kumar S. Acute myocarditis in bodybuilder from coxsackievirus and thyrotoxicosis. *J Cardiol Cases*. 2016;14(4):123-6.
161. Sousa D, Carmo H, Roque Bravo R, Carvalho F, Bastos ML, Guedes de Pinho P, et al. Diet aid or aid to die: an update on 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP) use as a weight-loss product. *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1071-83.
162. Arvary D, Pope HG, Jr. Anabolic-androgenic steroids as a gateway to opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1532.
163. Pandya N, Morris GJ. Toxicity of aromatase inhibitors. *Semin Oncol*. 2006;33(6):688-95.
164. de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:93.
165. Burnett-Bowie SA, McKay EA, Lee H, Leder BZ. Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4785-92.
166. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, Rahhal S, Fuqua JS, Pescovitz OH, et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e728-33.
167. Muller M, van den Beld AW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW. Effects of dehydroepiandrosterone and atamestane supplementation on frailty in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3988-91.
168. Leder BZ, Finkelstein JS. Effect of aromatase inhibition on bone metabolism in elderly hypogonadal men. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1487-94.
169. Wickman S, Kajantie E, Dunkel L. Effects of suppression of estrogen action by the p450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3785-93.
170. Wibowo E, Pollock PA, Hollis N, Wassersug RJ. Tamoxifen in men: a review of adverse events. *Andrology*. 2016;4(5):776-88.
171. Salisbury BH, Tadi P. 5 Alpha Reductase Inhibitors. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
172. Hirshburg JM, Kelsey PA, Therrien CA, Gavino AC, Reichenberg JS. Adverse Effects and Safety of 5-alpha Reductase Inhibitors (Finasteride, Dutasteride): A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(7):56-62.
173. Irwig MS. Persistent Sexual and Nonsexual Adverse Effects of Finasteride in Younger Men. *Sex Med Rev*. 2014;2(1):24-35.
174. Dhurat R, Sharma A, Rudnicka L, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, et al. 5-Alpha reductase inhibitors in androgenetic alopecia: Shifting paradigms, current concepts, comparative efficacy, and safety. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13379.

175. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med.* 2008;5(12):2917-24.
176. Ugale RR, Sharma AN, Kokare DM, Hirani K, Subhedar NK, Chopde CT. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res.* 2007;1184:193-201.
177. Jain NS, Hirani K, Chopde CT. Reversal of caffeine-induced anxiety by neurosteroid 3-alpha-hydroxy-5-alpha-pregnane-20-one in rats. *Neuropharmacology.* 2005;48(5):627-38.
178. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1012-30.
179. Cohen P. Do 5-alpha reductase inhibitors influence the severity of brain injury in men after a stroke? *Med Hypotheses.* 2010;74(5):956.
180. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Tarasov VV, Chubarev VN, et al. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1147-56.
181. Krzyzak M, Elangovan N. Rhabdomyolysis in a Patient Taking Both Oxandrolone for Bodybuilding and Methamphetamine. *Cureus.* 2017;9(11):e1843.
182. Au N, Rettie AE. Pharmacogenomics of 4-hydroxycoumarin anticoagulants. *Drug Metab Rev.* 2008;40(2):355-75.
183. Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egado J, Moreno JA. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(5):520-32.
184. Conacher GN, Workman DG. Violent crime possibly associated with anabolic steroid use. *Am J Psychiatry.* 1989;146(5):679.
185. Thiblin I, Lindquist O, Rajs J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *J Forensic Sci.* 2000;45(1):16-23.
186. Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botrè F. The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *Br J Pharmacol.* 2010;161(1):1-16.
187. Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985).* 2015;119(10):1233-42.
188. Zhang J. Myocardial energetics in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(4):351-9.
189. Nadarajah R, Patel PA, Tayebjee MH. Is hypertensive left ventricular hypertrophy a cause of sustained ventricular arrhythmias in humans? *J Hum Hypertens.* 2021;35(6):492-8.

190. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1049-52.
191. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(2):75-84.
192. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 5):419-31.
193. Kingston M. Dangers of ripping in body building. *Intern Med J.* 2011;41(9):708-9.
194. Imperlini E, Mancini A, Alfieri A, Martone D, Caterino M, Orrù S, et al. Molecular effects of supraphysiological doses of doping agents on health. *Mol Biosyst.* 2015;11(6):1494-506.
195. Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction. *Behav Brain Res.* 2015;277:146-92.
196. Bonnacaze AK, O'Connor T, Burns CA. Harm Reduction in Male Patients Actively Using Anabolic Androgenic Steroids (AAS) and Performance-Enhancing Drugs (PEDs): a Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(7):2055-64.
197. Harvey O, Keen S, Parrish M, van Teijlingen E. Support for people who use Anabolic Androgenic Steroids: A Systematic Scoping Review into what they want and what they access. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1024.
198. Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(4):857-75.
199. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(12):729-36.
200. Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;34:99-124.
201. Konrad C, Schüpfer G, Wietlisbach M, Gerber H. [Insulin as an anabolic: hypoglycemia in the bodybuilding world]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1998;33(7):461-3.