

Anti-Doping Information für Ärzte

Nationale Anti-Doping-Agentur (NADA Austria)



in Kooperation mit der



Österreichischen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (ÖGSMP)

Erstellt von
OA. Dr. Gerhard Postl
Univ. Prof. Dr. Helmut Hörtnagl
Univ. Prof. Dr. Peter H. Schober

Substanzen und Nebenwirkungen

- Anabolika
- Stimulanzien
- Glukocorticosteroide
- Beta-Agonisten
- Peptidhormone
 - Erythropoietin
 - Wachstumshormone (HGHormon, etc.)
- Erhöhung des O₂ Transportes
 - Intravenöse Therapien
- Gendoping
- Neue Entwicklungen

Anabolika

- Testosteron
- Nandrolon
- Stanozolol
- Halotestin
- Vebeenolol
- Oral Turinabol
- Noch unzählige andere Präparate (teilweise veterinärmed. Ursprungs)



Zielgruppe : Homo sapiens (meistens)

- Verabreichung:
- i.m.
 - Intramuskulär
 - ölige Lösungen
- p.o.
 - per oral



Einteilung

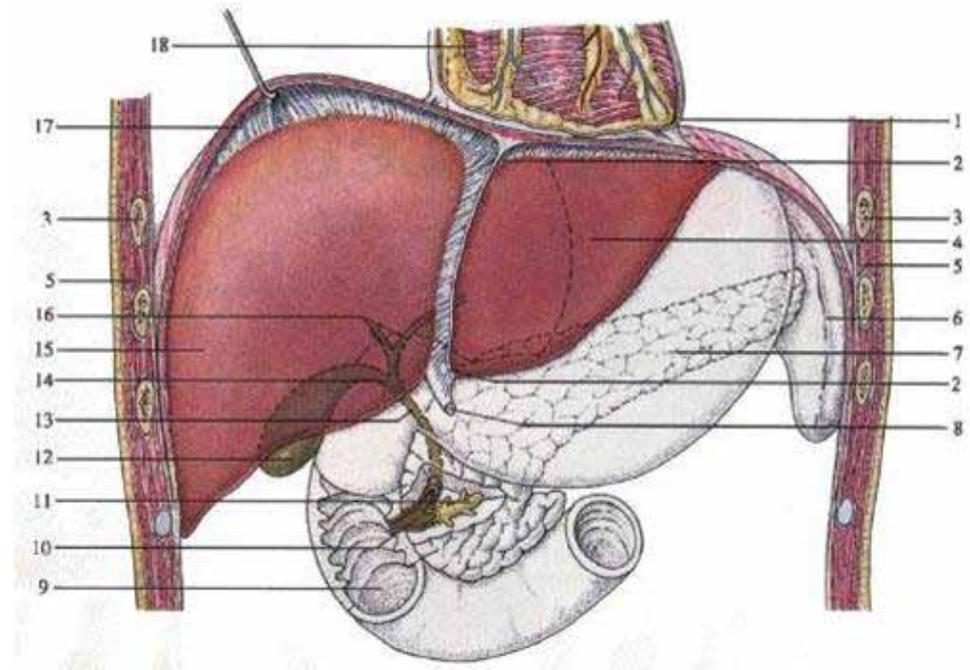
- **Exogen (fremd) ASS (Anabole Steroide)**
 - Nandrolon – Deca Durabolin®
 - Vebeenolol - Vebeenolol®
 - Oral Turinabol (1960 DDR)
 - Stanozolol - Winstrol® Ben Johnson
 - Drostanolon Propionat - Masteron®
- **Endogene ASS (Anabole Steroide)**
 - Androstendion
 - DHEA – Dehydroepiandrosteron
 - Testosteron - Testoviron®
- **Designertestosteron- THG Tetrahydro - Gestrinon**

Anabole Wirkung der Steroide

- Zunahme der Gesamtkörperstickstoffbilanz
- Elektrolytverschiebungen
- Verstärkte Calciumaufnahme der Knochen
- Abnahme des Körperfettanteils
- Zunahme der Erythrocyten
- Zunahme der Hämoglobinkonzentration
- Zunahme der Skelettmuskelmasse

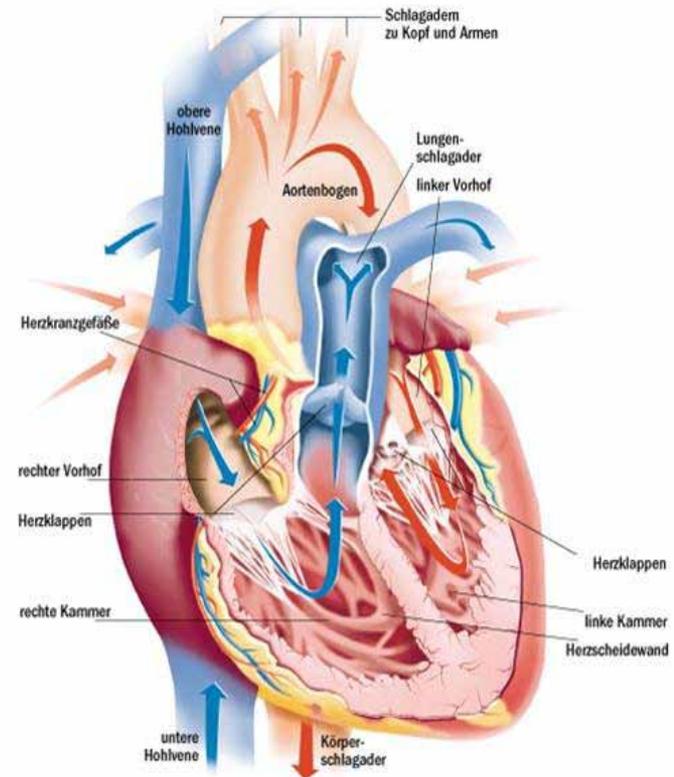
Allgemeine Nebenwirkungen (Mann und Frau)

- Wirken an der Leber direkt toxisch
- Hepatomegalie
- Leberadenome
- Cholestase
- Peliosis hepatis
 - Phlebektatische Form
 - Parenchymatöse Form
- Leberdystrophie
- Steatosis hepatis
- HCC
- Cholangiozelluläres Ca



Allgemeine Nebenwirkungen (Mann und Frau)

- AAS
 - Links und Rechtsventrikuläre Hypertrophie, Herzgewichte bis 800g
 - Myocardfibrosen
 - Myocardnekrosen
 - Abnahme der Kapillaren
 - Zunahme der Myocyten
 - Abnahme der Mitochondrien

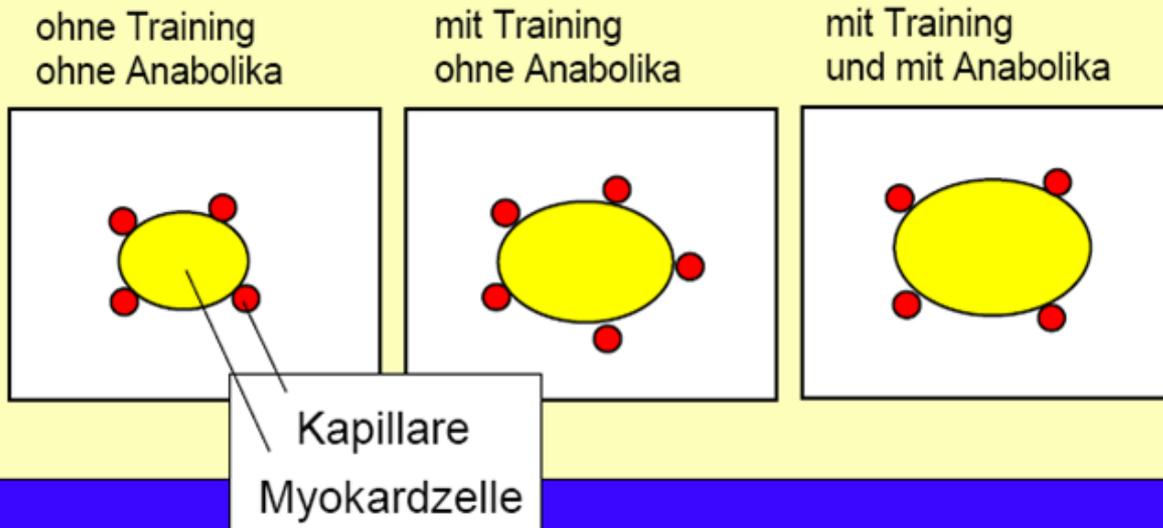


Hypertrophie des Herzmuskels und Kapillarisation

nach Tagarakis und Addicks (1995)

Herzhypertrophie unter Anabolikaanwendung ohne adäquate Verbesserung der Kapillarisation

Anabolikaapplikation bei Mäusen: Testosteronpropionat, Oral-Turinabol, Metandienon, 3 mg/kg Körpergewicht pro Woche



Allgemeine Nebenwirkungen (Mann und Frau)

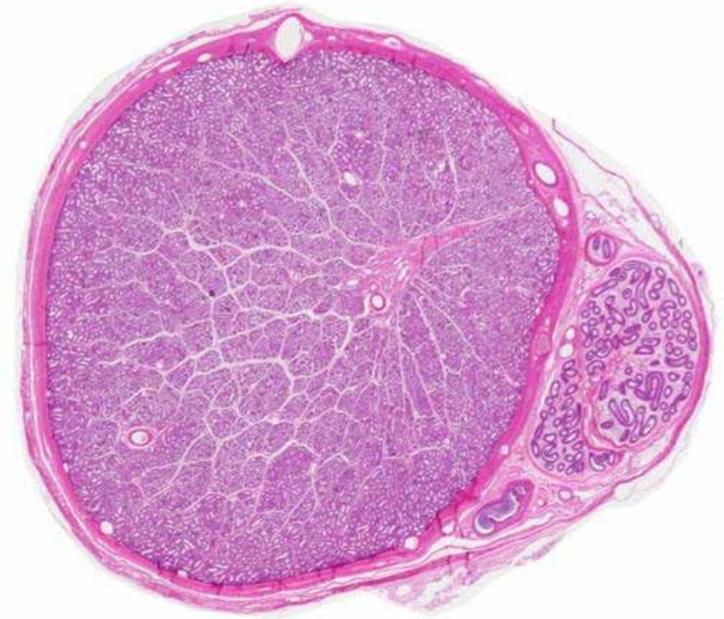
- Vermehrte Verletzungsgefahr an Sehnen und Bändern
- Vorzeitiger Schluss der Epiphysenfugen bei Jugendlichen (Wachstumsstopp)
- LDL steigt an HDL fällt
- Hypertonus
- Haarausfall
- Prothrombotischer Effekt (Koronarthrombose)
- Striae
- Abnahme der peripheren Insulinsensitivität – Diabetes mellitus
- gesteigerte Erythropoese

Nebenwirkungen beim Mann

- Peniswachstum
- Wachstum und Entwicklung der Bläschendrüsen
- Wachstum und Entwicklung der Prostata
- Zunahme der Körperbehaarung
- Zunahme der Schambehaarung
- Verdichtung und Verteilung der Gesichtsbehaarung
- Vertiefung der Stimme
- Zunahme des Geschlechtstriebes und des sexuellen Interesses
- Zunahme der Aggressivität
- Steroidakne
- Gynäkomastie beim Mann

Nebenwirkungen beim Mann

- Hodenatrophie
 - Ejakulat vermindert
- Impotenz
 - Oft bis zu 3 Monate nach einer Kur
- Infertilität
 - Spermienzahl vermindert
 - Viskosität erhöht
- Prostatahypertrophie
 - Prostatacarcinom
 - Ursache Dihydrotestosteron



Nebenwirkungen bei Frauen

- Bartwuchs nimmt zu
- Zunahme der Körperbehaarung
- Männliche Gesichtszüge
- Vertiefung der Stimme
 - Kehlkopfverknöcherung
- Klitorishypertrophie
- Amenorrhoe
- Unterdrückung von LH und FSH
- Gesteigerte Libido
- Vermehrte Aggressivität
- Steroidakne



Allgemeine Nebenwirkungen (Mann und Frau)

Psychische Symptome

- Steigerung der Aggressivität
- Psychische Abhängigkeit
- Subj. Wohlbefinden nimmt zu
- Nach dem Absetzen :
 - Stimmungstief
 - Depressionen
 - Reduktion des Trainings
 - Regenerationszeit nimmt zu
 - „psychische Abhängigkeit“

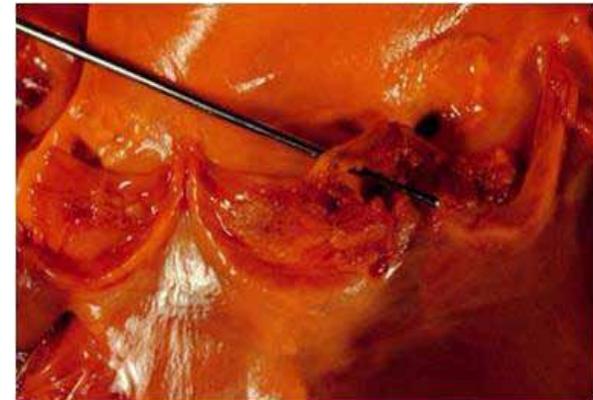


Weitere psychische Veränderungen

- Bei hoher Dosierung :
 - Euphorie, sexuelle Erregbarkeit, Gereiztheit, Gefühlsschwankungen, Gewaltbereitschaft, Aggressivität, häufig gleichzeitiger Alkohol-, Medikamenten- und Drogenmissbrauch.
- Abnahme von kognitiven Leistungen
 - Gedächtnisleistung und Konzentration
 - Psychische Abhängigkeit

Sekundäre Nebenwirkungen

- Spritzenabszesse durch die oft notwendige i.m. Gabe
- Auftreten von Myocarditis und Endokarditis (Herzmuskel und Herzklappenentzündungen)
- Falls unsteriles Arbeiten lokale Reaktionen
- Ampullenherkunft ? (Sterilität)
Übertragungsmöglichkeit für zahlreiche infektiöse Erkrankungen (Hepatitiden , HIV)



Stimulanzien

- Sympathomimetika
 - Indirekte
 - Amphetamine
 - Ephedrine
 - Direkte
 - Beta-2-Mimetika
 - Clenbuterol - Spiropent®
 - Salbutamol - Sultanol®
 - Terbutalin - Bricanyl®
- Methylxanthine
 - Koffein, Theophyllin, Theobromin
- Kokain



Wirkung von Stimulanzien

- Verzögerung der Ermüdung
- Steigerung des Energieumsatzes
- Erhöhung der Körpertemperatur
- Euphorie
- Muskeldurchblutung wird gesteigert
- Leistungsbereitschaft wird gesteigert
- Atemvolumen steigt
- Verbesserung der Durchblutung
- Herzfrequenz und Kontraktionskraft steigt
- Abnahme der Darmperistaltik (Obstipation)

Allgemeine Nebenwirkungen von Stimulanzien

- Cardiovasculäre Probleme
 - Herzrhythmusstörungen
 - Herzinfarkte
- Schlaflosigkeit, Stresssymptome
- Temperaturerhöhung, Hitzestau, Hitzschlag
- Schwere Erschöpfungszustände, Tod
- Unterdrückung des Ermüdungsgefühls
- Verbrauch vitaler Energieressourcen
- Blutdruckanstieg



Allgemeine Nebenwirkungen von Stimulanzien

Psychische Störungen:

- Halluzinationen, Psychosen
- Persönlichkeitsveränderungen
- Erregung
- Desorientierung
- Unrast
- Paranoia
- Sucht



Glukocorticoide

(Nebenwirkungen bei lang dauernder Anwendung)

- Cushing Syndrom :
 - Vollmondgesicht
 - Stammfettsucht
 - Stiernacken
 - Ödeme (Wasseransammlungen)
 - Gewichtszunahme
 - Hypernatriämie
 - Auftreten eines Diabetes mellitus
 - Hypertonie

Glukocorticoide

(Nebenwirkungen bei lang dauernder Anwendung)

- Erhöhtes Infektionsrisiko - Immunsuppressivum
- Magengeschwüre
- Osteoporose
- Steroidakne
- Nervosität
- Euphorie
- Inappetenz
- Thromboseneigung
- Muskelmasse nimmt ab
- Subjektive Belastungsempfindung ist vermindert

Peptidhormongruppe

- Testosteronliberatoren (hCG, LH)
- Wachstumshormone (STH, GH, IGF-1, GHRH)
 - GH zerfallen sehr rasch in etwa 24 Std.
 - Schwierige Logistik beim Nachweis
 - 1cm Wachstum kostet in etwa 14 000 USD
- Erythropoietin (EPO)
- Insulin
- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

HGH - Human Growth Hormon, Somatotropin

- Peptidhormon aus 191 Aminosäuren
(Molekulargewicht 21 500)
 - Ende der 80er Jahre als gentechnisches Produkt auf dem Markt
- Nebenwirkungen :
 - Insulin Resistenz nimmt zu (Diabetes mellitus)
 - Akromegalie (Kinn, Kopfform)
 - Neoplasien nehmen zu
 - Arthralgien
 - Wassereinlagerungen
 - CTS - Carpaltunnelsyndrom
 - Wachstum innerer Organe

Wachstumshormone

GH - Growth Hormone, STH - Somatotropin

IgF1 - Insulin like growth factor

Nebenwirkungen:

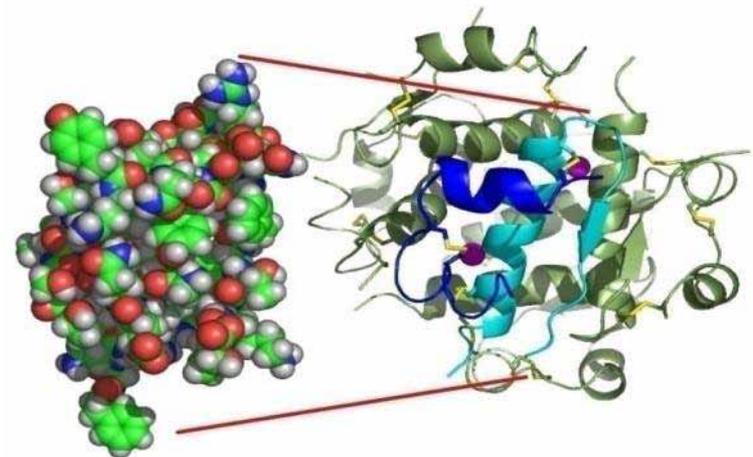
- Schwarzmarktpräparate (Rindereiweiß)
 - Prionen
 - Jakob Creutzfeld Erkrankung
- Hautdicke nimmt zu
- Insulinproduktion steigt
- Schilddrüsenhormonspiegel sinkt
- Myogelosen

Insulin

- Verwendet werden s.c. kurzwirksame (Alt-)Insuline

Nebenwirkungen:

- Hypoglykämien
- Zerebrale Krampfanfälle
- Insulinresistenz ?

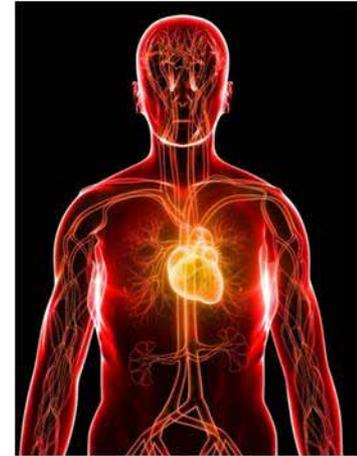


EPO (Erythropoietin)

- 1985 gentechnologisch hergestellt
- 1987 in Europa eingeführt
- Neue Varianten CERA®
- Zahlreiche medizinische Indikationen
 - Tumor Anämie
 - Renale Anämie
 - Nach Chemotherapien und Anämie
 - Anämie bei malignen Lymphomen und multiplen Myelomen
 - Vor großen OP um Blutkonserven zu sparen

Nebenwirkungen von EPO

- Erhöhung der Erythrozytenanzahl
- Erhöhung des Hämatokrit
- Bluthochdruck
- Thrombosegefahr steigt (Insult)
- Embolien (PAE – Lungenembolie)
- Blutviskosität steigt an
- Indirekt sinkt die Herzfrequenz
 - HF unter 25 in der Nacht, Folge – Sportler müssen sich bewegen („Nacht aktiv-Wanderungen“)
- Lymphozytenzahl sinkt – Infektanfälligkeit nimmt zu
- Tumorrisiko steigt



1.9.2008 – Bundesamt für Sicherheit und Gesundheit

- Information über die Sicherheit von EPO Präparaten bei Patienten mit symptomatischer Anämie bei NINS oder im Rahmen der Chemotherapie bei Krebspatienten (basierend auf Cochrane Review und Metaanalysen)
 - Zunahme der TU Progression
 - Gesamtüberlebensdauer sinkt
 - Thrombembolierisiko steigt
 - Fatale kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit chron. NINS unter EPO bei einem Hb über 12g/dl
- Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse überwiegt in den genehmigten Indikationen der Nutzen der Epoietine weiterhin das Risiko.



CERA phase I pharmacokinetics

Half-life suggests less frequent dosing



	half-life (h, mean \pm SEM)	
	i.v.	s.c.
CERA¹	133 \pm 9.83	137 \pm 21.9
Darbepoetin alfa²	25.3 \pm 2.2	48.4 \pm 5.2
Epoetin beta³	8.8 \pm 0.5	24.2 \pm 2.6
Epoetin alfa³	6.8 \pm 0.6	19.4 \pm 2.5

¹ from multiple dose studies

² Macdougall et al. *JASN* 1999

³ Halstenson et al. *Clin Pharmacol Ther* 1991

Verbesserung des O₂ Transfers

- RSR-13
 - 2001 im Rahmen einer Razzia beim Giro d'Italia konfisziert
 - Modulator für die O₂ Aufnahme des Hb
 - Verschiebt das Gleichgewicht von oxygeniertem zu deoxgeniertem Hb- dadurch ergibt sich eine höhere O₂ Abgabe in der Peripherie
- PFC (Perfluorkohlenwasserstoffe)
 - Binden mit hoher Affinität O₂
 - Emulsion mit Phospholipiden
 - O₂ Sättigung steigt
- Quervernetztes Hämoglobin
 - Hemopure®
 - polymerisiertes Hb
 - wird direkt parenteral gegeben

Chemische und physikalische Manipulationen

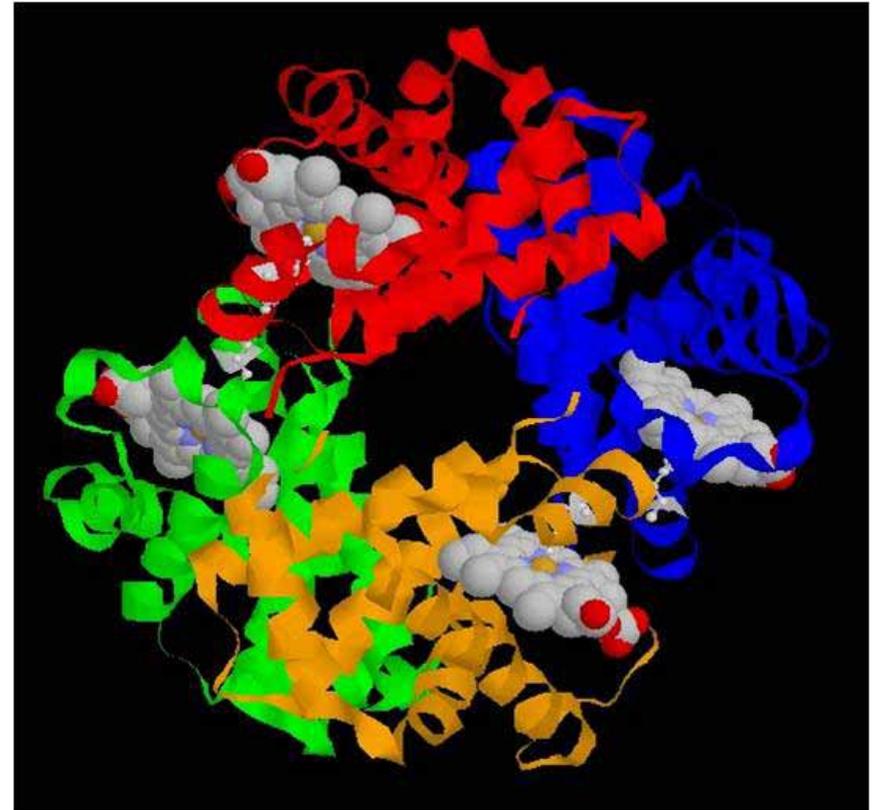
Intravenöse Infusionen sind verboten außer

- Im medizinischen Notfall, einschließlich bei einer Reanimation
- Verabreichung von Blutkonserven bei entsprechendem Blutverlust
- Chirurgischen Eingriffen
- Bei der Verabreichung von Medikamenten als Trägerlösung
 - CAVE – Ausnahme Dehydratation im Rahmen des Sports

Die Verabreichung bis zu max. 50 ml mittels Spritze i.v. im Sinne einer Trägerlösung ist erlaubt.

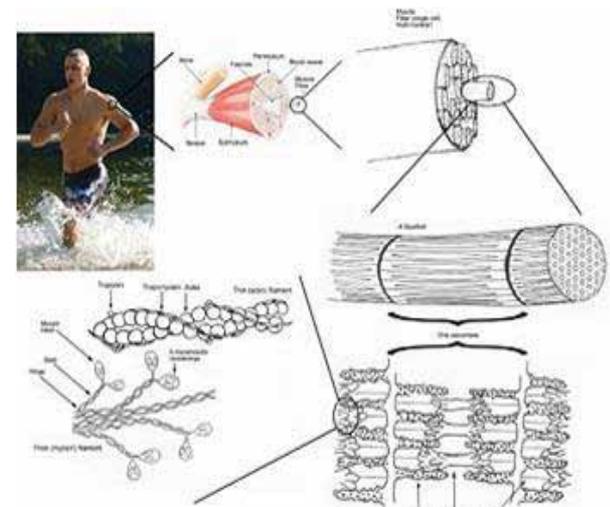
Future

- Rinderhämoglobin
(Hemopure®)
 - BSE Übertragung ?
 - Leglich einige Stunden wirksam
 - VO₂ max. steigt
- Limitierende Größen
 - Herz Kreislaufsystem
 - Myocardinfarkte



S - 107

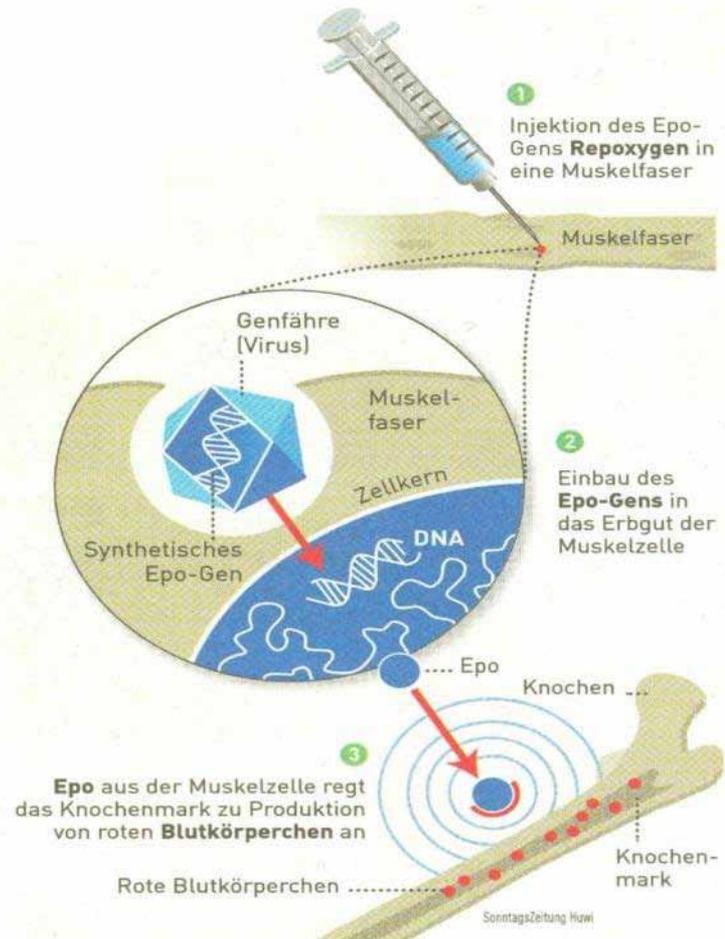
- Seit Febr. 2008 in Entwicklung
 - Rein synthetische Substanz
 - Relativ leicht nachweisbar – Test entwickelt und ab 10.1.2009 in Anwendung der WADA
 - Dr. Mario Thevis
 - Leiter des Zentrums für Präventive Dopingforschung der Deutschen Sporthochschule Köln
- S-107 Columbia Universität
 - M.D. Andrew Marks
 - Ca – channel stabilizer
- bei massiver körperlicher Belastung treten normalerweise Veränderungen im Ca - Stoffwechsel der quergestreiften Muskulatur auf
 - Trainingsumfang etwa 3 Std/Tag
 - Max. Belastungsumfang



S-107

- Wirkmechanismus
 - Ca-Stoffwechsel der Skelettmuskulatur
 - Ermüdung beruht auf einem vermehrten Ca Einstrom in die Skelettmuskulatur bei hoher körperl. Belastung (ungeordnet)
 - Bisher Lactat als Ursache angenommen
 - S-107 verhindert dies
 - 15-20% Leistungssteigerung
 - Leistungsexplosion bei 50 m ?
 - Vorerst nur bei „Marathon-Mäusen“ getestet
- Die Ermüdung bei Herzinsuffizienz Patienten dürfte die gleiche Ursache haben
 - Klinische Studien geplant

Gendoping



Weiterer Einbau eines sauerstoffsensitiven Faktors, der bei ausreichender Sauerstoffkonzentration im Blut, das EPO-Gen abschaltet

Der geklonte Superathlet ?

- Myostatin Blocker
 - Protein welches Muskelwachstum hemmt
 - Ausschaltung des Gens im Tierversuch bereits gelungen – Super Mäuse – 30% mehr Muskelmasse
 - Myoblast® - Ostblock Produkt - reine Fälschung – ohne nennenswerte Wirkstoffe
- Follistatin (Molekularbiologe Se-Jin Lee, John Hopkins Universität Baltimore)
 - Ähnliches Protein
 - Wirkt auch über andere Wirkmechanismen
 - Noch effektiver – 75% mehr Muskelmasse
- Forschungsschwerpunkte – „Knock out Mäuse“

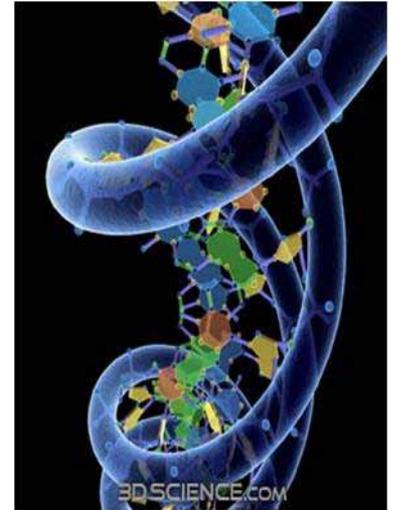
„Mighty Mouse“

- Kondition ↑
- Agilität ↑
- Aggressivität ↑
- Nahrungsaufnahme ↑
- Fruchtbarkeit ↑ ▲
- Biologisches Alter ↓
- Muskulatur ↑
- etc.



Gendoping

- Irreversibilität
 - Veränderungen vererbbar
 - Mutationen
 - Konsequenzen weitreichend
- Genetische EPO Stimulation
 - Repoxygen ®
 - Kontrollierte Epo Abgabe bei Absinken des O₂ ?
- Einzelne sportartspezifische Muskel könnten beeinflusst werden
 - Angiogenese
 - Schmerzwahrnehmung
- Forschungsgebiet - Stammzelltherapie
- Angeblich oder sogenanntes Angeborenes Doping Gen (Kenia – Läufer)



Problemfeld Nahrungsergänzungsmittel



Crosskontamination

- Verunreinigung von Nahrungsergänzungsmitteln im Rahmen des Produktionsvorganges
 - z.B. unbeabsichtigt im Rahmen der unvollständigen Reinigung von Abfüllanlagen beim Portionieren (bei vorheriger Anabolika Abfüllung)
 - Ungleichmäßige Verteilung der Substanzen im Endprodukt
 - Beabsichtigte Verunreinigung von Präparaten zur Anhebung des Umsatzes
- Geringste Mengen können zu einem positiven Testergebnis führen
 - 1Tbl. Norandrostendion enthält 100 000 μg
 - 1 μg genügt für eine positive Probe

Verunreinigte Nahrungsergänzungsmittel in Abhängigkeit vom Einkaufsland

country	no. of products	no. of positives	percentage of positives
Netherlands	31	8	25.8 %
Austria	22	5	22.7 %
UK	37	7	18.9 %
USA	240	45	18.8 %
Italy	35	5	14.3 %
Spain	29	4	13.8 %
Germany	129	15	11.6 %
Belgium	30	2	6.7 %
France	30	2	6.7 %
Norway	30	1	3.3 %
Switzerland	13	-	-

Doping im Freizeitbereich

Anabolikamissbrauch in der Gesellschaft– Datenlage Deutschland

Boos, C. et al.: Medikamentenmissbrauch beim Freizeitsportler im Fitnessbereich.

Dt Ärztebl 1998; 95:A-953-957 [Heft 16]

Untersuchung von 24 kommerziellen Sportstudios in Schleswig-Holstein und Hamburg

(Befragung von 204 Männer und 51 Frauen)

Angabe missbräuchlicher Anabolikaapplikation

Männer	24%
Frauen	8%

Gründe für die Anabolikaeinnahme

Aufbau von Muskelmasse	69%
Kraft- und Leistungssteigerung	43%
Teilnahme an Wettkämpfen / Fettabbau	9%



Doping bei Jugendlichen

Zum Missbrauch von Dopingsubstanzen unter Schülerinnen, Schülern und Jugendlichen liegen eine Reihe von Studien aus den USA und Kanada vor. Die Ergebnisse dieser Studien können in einigen Kernaussagen zusammengefasst werden:

- Etwa **6 % bis 8 % der Jugendlichen** haben einschlägige Erfahrungen mit dem Konsum von **Anabolika** und anderen Dopingsubstanzen.
- Die Einnahme bei **männlichen Jugendlichen** ist mehr als **doppelt so häufig** wie bei Mädchen.
- Ein Teil der Jugendlichen **injiziert die Anabolika**.
- Jugendliche, die andere **Drogen** nehmen, nehmen vermehrt auch **Anabolika**.

Dopingmentalität der Gesellschaft

Kein sportinternes Problem, sondern ein gesamtgesellschaftliches, wie eine Studie (BRAND & FOLLMER, 2009) im Auftrag des deutschen Apothekerverbandes zeigt:

- **drei von fünf Eltern verabreichen ihrem Kind pro Monat mindestens ein Medikament**
- **19 %** der Kinder erhalten **vorbeugende Präparate** (Vitamine, Nahrungsergänzungsmittel, etc.)
- **43 %** der Eltern verabreichen Arzneimittel an ihre Kinder, **ohne vorher einen Arzt konsultiert** zu haben.

Der Gesundheitsreport 2009 berichtet, dass für etwa **25% der Verordnungen von Methylphenidat bzw. Modafinil** (Psychopharmaka) **keine adäquate Diagnose** vorlag.

Dopingmentalität der Gesellschaft

„Im Jahr 1998 wurde beim Jungfrauen-Marathon in der Schweiz der Urin von einem Teil der 3000 Läufer getestet: 34,6 Prozent der Proben zeigten die Einnahme von Schmerzmitteln wie Aspirin, Voltaren oder dem Wirkstoff Ibuprofen, die nicht auf der Dopingliste stehen.“

ZDF-online Archiv, 19.06.2007

„Zwischen drei und zehn Prozent der Studenten [USA] sollen Gehirn-Doping betreiben, auch "Neuro Enhancement" genannt. Dabei kommen Medikamente wie Ritalin, Modafinil oder Betablocker zum Einsatz.“

Memorandum Neuro-Enhancement, Gehirn & Geist, 11/2009