

2. LITERATUR

2.1. Der "Doping"-Begriff

Das Internationale Olympische Komitee (IOC) definiert Doping als „die beabsichtigte oder unbeabsichtigte Verwendung von Substanzen aus verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden entsprechend der aktuellen Dopingliste“ (IOC, 2001).

Für die Reitsportlichen Wettkämpfe hat die Internationale Reiterliche Vereinigung (Fédération Equestre Internationale – FEI) folgende Richtlinie festgelegt „*The objective is to protect the integrity of equestrian sports through controlling the use of substances capable of giving a horse an advantage or disadvantage in an event, contrary to its natural abilities*“ (FEI, 2001a), welche sich etwa wie folgt ins Deutsche übersetzen läßt: *„Ziel ist es, die Integrität des Reitsports zu gewährleisten durch eine Kontrolle der Anwendung solcher Substanzen, die in der Lage sind, einem Pferd einen Vor- oder Nachteil im Rahmen eines Leistungstests zu verschaffen, welcher seinen natürlichen Fähigkeiten entgegensteht“.*

Es wird dabei unterschieden zwischen (1) der Anwendung generell verbotener Substanzen („*prohibited substances*“) sowie (2) der Anwendung von Substanzen, deren Nachweis erst nach Überschreiten eines Grenzwertes als mißbräuchlich geahndet wird („*threshold substances*“) (FEI, 2001a; FEI, 2001b). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Liste „verbotener Substanzen“. Der Nachweis einer „Verbotenen Substanz“ gilt dabei als positiv, sobald (1) die Substanz selbst, (2) ein Metabolit oder Isomer der Substanz oder (3) ein Isomer eines Metaboliten der Substanz nachgewiesen wird (FEI, 2001a). Weiterhin gilt die Anwendung einer „Verbotenen Substanz“ als nachgewiesen, sobald ein biologischer oder wissenschaftlicher Hinweis vorliegt, der entweder auf die direkte Verabreichung oder auf ein sonstiges ‚In-Berührung-Kommen‘ mit einer „Verbotenen Substanz“ schließen läßt (FEI, 2001a). Diese Liste umfaßt sämtliche Kategorien möglicher pharmakologischer Wirkungsweisen (Tab. 1). Substanzen, welche einem Grenzwert unterliegen, sind in Tab. 2 aufgeführt. Grenzwerte können dabei gemäß Definition der FEI (2001a) lediglich festgelegt werden für (1) endogene Substanzen / Wirkstoffe des Pferdes, (2) Substanzen, die von Pflanzen stammen, welche traditionell von Pferden gegrast oder als Pferdefutter geerntet werden und (3) Substanzen, die in Futtermitteln für Pferde nachgewiesen werden als Folge von Kontaminierung durch Anbau, Verarbeitung, Lagerung oder Transport (FEI, 2001a+b).

Tab. 1: Liste „Verbotener Substanzen“, deren Nachweis gemäß den Tierärztlichen Bestimmungen der Internationalen Reiterlichen Vereinigung als „positive Dopingprobe“ gilt (FEI, 2001b)

Verbotene Substanzen

(d.h., Substanzen, welcher in der Lage sind, zu jedem beliebigen Zeitpunkt, an einem oder mehreren der folgenden Systeme des Säugetierkörpers eine Wirkung zu erzielen)

Nervensystem

Herz und Kreislaufsystem

Atmungssystem

Verdauungssystem, mit Ausnahme einiger spezifischer Substanzen

Orale Behandlung von Magengeschwüren (s. Note 1)

Harnapparat

Fortpflanzungsorgane (s. Note 2)

Bewegungsapparat

Haut (z.B.: hypersensitivierende Wirkstoffe)

Blut

Immunsystem, mit Ausnahme von gegen Infektionserreger zugelassenen Impfstoffen

Endokrines System

Antipyretika, Analgetika und entzündungshemmende Substanzen

Zytotoxische Substanzen

Endokrine Sekrete und ihre synthetischen Analoga

Maskierende Wirkstoffe

Note 1: Die orale Anwendung der H₂-Rezeptor-Antagonisten Ranitidin, Cimetidin sowie des Protonen-Pumpen-Inhibitors Omeprazol ist erlaubt und bedarf nicht der Verwendung eines Medikationsformulars (medication form).

Note 2: Zur Behandlung von östrogen-abhängigen Verhaltensstörungen bei Stuten ist die Anwendung von Altrenogest (Regumate[®]) unter folgenden Voraussetzungen zulässig:

1. Sie ist nur erlaubt bei Stuten mit östrus bedingten Verhaltensstörungen.
2. Dosis und Dauer der Behandlung müssen mit den vom Hersteller angegebenen Empfehlungen übereinstimmen.
3. Ein von einem Tierarzt ausgefülltes Medikationsformular 2 muß dem zuständigen Tierarzt / der zuständigen Veterinärkommission vor Beginn der Veranstaltung vorgelegt werden.

Die Noten 1 und 2 werden jährlich von der FEI aktualisiert.

Tab. 2: Substanzen, deren Nachweis gemäß den Tierärztlichen Bestimmungen der Internationalen Reiterlichen Vereinigung nur bei überschreiten folgender Grenzwerte als „positive Dopingprobe“ gilt (FEI, 2001b)

Substanz	Grenzwert und Anmerkungen
Verfügbares Kohlendioxid	37 Millimol pro Liter Plasma
Dimethylsulfoxid	15 Mikrogramm pro Milliliter im Urin, oder 1 Mikrogramm pro Milliliter im Plasma
Östrandiol (außer bei Wallachen)	Die Masse von freiem und konjugiertem 5 α - Östran-3 β ,17 α -diol zu der Masse von freiem und konjugiertem 5(10)-Östren-3 β ,17 α -diol im Urin von männlichen Pferden im Verhältnis von 1
Hydrokortison	1 Mikrogramm per Milliliter im Urin
Salizylsäure	625 μ g pro Milliliter im Urin, oder 5,4 μ g pro Milliliter im Plasma
Testosteron	0,02 Mikrogramm freies und konjugiertes Testosteron pro Milliliter im Urin von Wallachen, oder 0,055 Mikrogramm freies und konjugiertes Testosteron pro Milliliter im Urin von Maidenstuten und Stuten (außer tragende Stuten)
Theobromin	2 Mikrogramm pro Milliliter im Urin

Ein Verbot des Dopings im Pferdesport muß ganz besonders aus tierschutzrechtlichen Gründen eine Selbstverständlichkeit sein. Die wichtigsten Gründe für die Berechtigung eines solchen Verbotes lassen sich wie folgt zusammenfassen (UNGEMACH, 1985):

- der sportethische Gedanke eines fairen Wettkampfes,
- der Tierschutz (BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ, 1998),
- die Verhinderung einer falschen Zuchtauswahl durch Vortäuschung falscher Leistungsstandards unter dem Einfluß von Dopingmitteln,
- der Schutz des zahlenden und wettenden Publikums, das entscheidend zur Erhaltung und Förderung des Pferdesport beiträgt,
- der Schutz anderer Rennteilnehmer vor Gefährdungen, die von gedopten, leichter außer Kontrolle geratenen Tieren ausgehen.

Beim Doping unterscheidet man verschiedene Formen (TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985):

1. Doping auf Sieg
2. Doping auf Niederlage
3. Doping zur Wiederherstellung der normalen Leistungsfähigkeit
4. Doping mit körpereigenen Substanzen
5. Unabsichtliches Doping
6. Maßnahmen zur Erschwerung des Dopingsnachweises
7. Physikalisches Doping

Bei *Doping auf Sieg* soll eine Leistungssteigerung des Pferdes über seine natürlichen Leistungsgrenzen hinaus erreicht werden. Die natürliche Leistungsgrenze des Pferdes ist abhängig von zwei Faktoren, zum einen von der physiologischen Leistungsbereitschaft (sie beträgt etwa 40% des gesamten, individuellen Leistungsbereiches) und zum anderen von der trainingsbedingten Mobilisierung weiterer Leistungsreserven (zusätzlich etwa 20% der Gesamtkapazität können auf diese Art verfügbar gemacht werden). Die restlichen 40% stehen als Leistungsreserven für lebensbedrohliche Notfallsituationen zur Verfügung und sind durch physische wie psychische Barrieren (z.B. Schmerz, Ermüdung) geschützt (UNGEMACH, 1985). Im Rahmen des *positiven Dopings* sollen diese 'Notfallreserven' nun auf unterschiedliche Weise zusätzlich angegriffen / nutzbar gemacht werden. Bei der Form des *akuten positiven Dopings* wird durch die unmittelbar vor dem Rennen stattfindende Anwendung psychomotorischer Stimulantien, die erregend auf das Zentralnervensystem wirken, eine solche Leistungssteigerung erzielt. Generell bewirken diese Stimulantien eine Euphorisierung, einhergehend mit gesteigerter Leistungsbereitschaft und Konzentration und / oder eine Steigerung der lokomotorischen Aktivität (TOBIN, 1981). Abhängig von der Arzneimittelgruppe, zu der das verabreichte Pharmakon gehört, werden jeweils noch unterschiedliche, weitere Effekte erzielt, wie z.B. periphere Wirkungen in Form von gesteigerter Herzleistung, vermehrter Muskeldurchblutung und Bronchodilatation (Methylxantine) oder zentrale, analgetische Wirkungen (Opiate, Opioide). Substanzen oder Substanzgruppen, die beim Pferd zum Einsatz im akuten positiven Doping kommen, sind insbesondere folgende (nach TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985):

- Phenylalkylamine, z.B.: Amphetamin
- Cocain
- Methylxanthine, z.B.: Coffein, Theophyllin
- Opiate, Opioide, z.B.: Fentanyl
- Apomorphin

Unter *chronischem positivem Doping* versteht man insbesondere die Langzeitanwendung von Hormonen über Wochen und Monate vor dem eigentlichen Wettkampftermin. Zu den 'beliebtesten' Hormonen gehören die "Anabolika", welche als vom Testosteron abgeleitete, synthetische Produkte einen muskelaufbauenden Effekt ("Bodybuilding") auf den Körper ausüben. Auch bei Human-Athleten ist die Anwendung dieser Präparate weit verbreitet, und es wird angenommen, daß im Bereich des Hochleistungssportes etwa 99% aller Bodybuilder, 80-90% aller Gewichtheber, 75% aller Fußballspieler, sowie etwa 33% aller übrigen Athleten zumindest zeitweise anabole Hormonpräparate im Rahmen ihres Trainingsprogramms einsetzen (TOBIN, 1981; BERENDONK, 1991; STIMAC et al., 2002). Ein weiterer Vorteil dieser Medikation ist, daß sie rechtzeitig vor einem Wettkampf abgesetzt werden kann. Zum Zeitpunkt des Wettkampfes ist dann bei Dopingkontrollen ein Nachweis der verwendeten Substanzen in Urin oder Blut bei Mensch und Pferd nicht oder kaum mehr möglich, während die anabolen Effekte durchaus noch vorhanden sind und ausgenutzt werden können (TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985; RIEDEL, 1986; BERENDONK, 1991; SAUER et al., 1998; STIMAC et al., 2002). Einige dieser Substrate weisen jedoch lange Halbwertszeiten auf. Die mit langkettigen Fettsäuren veresterten, injizierbaren Steroide sind oft noch mehrere Wochen nach dem Absetzen in Spuren nachweisbar. Dies erfordert eine genaue Kenntnis der individuellen Stoffwechsellistung des einzelnen Athleten bezüglich des angewandten Präparates, um "Mißgeschicke" in Form einer positiven Dopingprobe zu vermeiden (TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985; RIEDEL, 1986; BERENDONK, 1991; SAUER et al., 1998; STIMAC et al., 2002).

2.2. Anabole Steroidhormone

Steroidhormone besitzen als Grundstruktur einen Sterankörper (Perhydrocyclopentanophenanthren). An diesen Kern werden unterschiedliche funktionelle Gruppen angelagert, die für die spezifische Wirksamkeit des jeweiligen Steroidabkömmlings im Körper verantwortlich sind. Bevorzugte Stellen für die Anlagerung befinden sich am C₃, C₁₁ und C₁₇. Häufig findet sich auch eine Dehydrierung an C₄ / C₅ (Abb. 1). Die Synthese im Körper erfolgt aus Acetyl-Co A über Squalen und Lanosterin zu Cholesterin. Durch unterschiedliche Abspaltung der Seitenkette des Cholesterin sowie Anlagerung von Methylgruppen an C₁₀ und / oder C₁₃ entstehen, ausgehend von Pregnenolon (sog. Δ^5 -Weg) und Progesteron (sog. Δ^4 -Weg), über mehrere Vorstufen die drei wirksamen Gruppen dieser Hormonklasse, die C₁₈-Steroide (Östrogene), C₁₉-Steroide (Androgene) und C₂₁-Steroide (Gestagene, Kortikosteroide) (Abb. 2) (HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996).

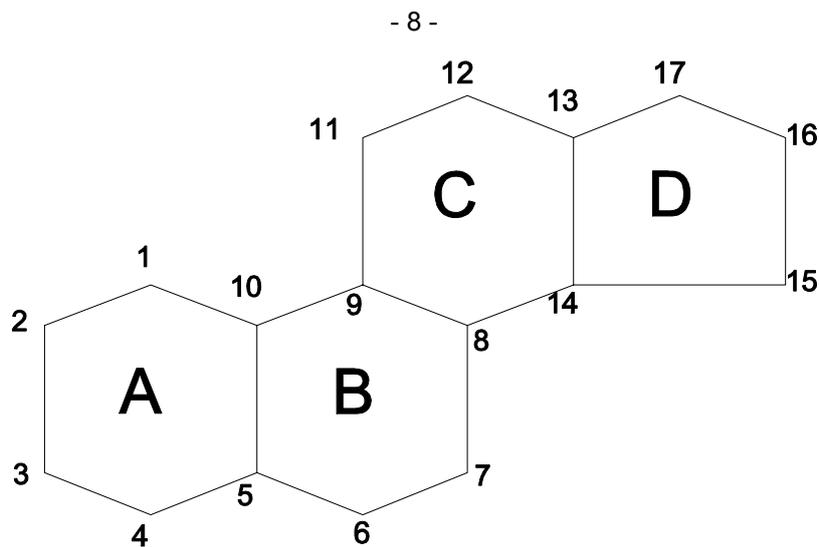


Abb. 1: Cyclopentanoperhydrophenanthren-Kern.

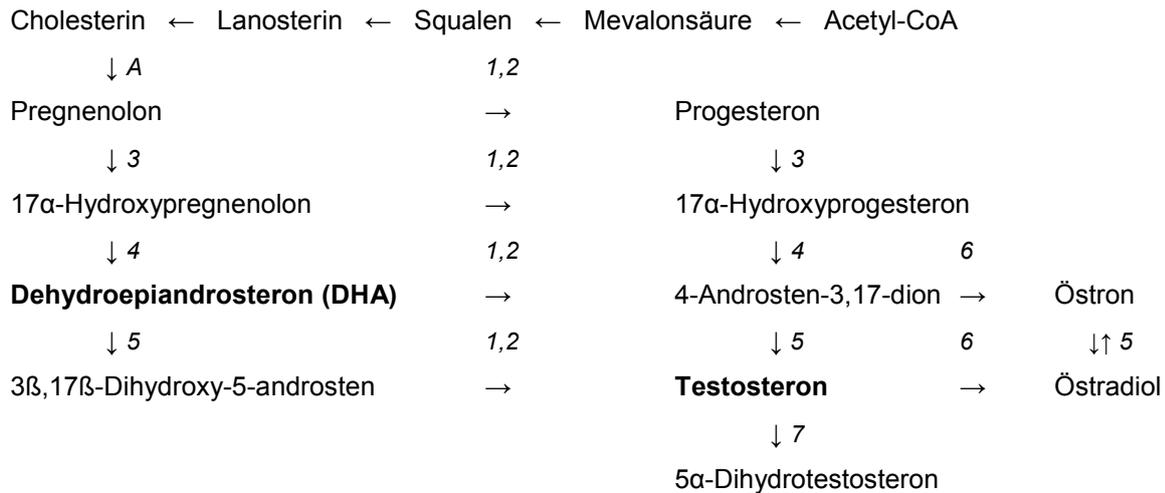
Die C_{19} -Steroide besitzen neben einer androgenen auch eine ausgeprägte anabole Wirkungskomponente. Sie werden als einzige Gruppe der steroidalen Sexualhormone zum Doping von Zucht- und Sportpferden eingesetzt (HOUGHTON, 1991a; NEUMANN et al., 1996; TEALE und HOUGHTON, 1991, SAUER et al., 1998; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004).

2.2.1. Androgene

2.2.1.1. Bildung im Organismus

Hauptsyntheseort der Androgene sind die Leydigischen Zwischenzellen des Hodens. Daneben werden sie auch in der Nebennierenrinde und im Ovar synthetisiert. Die Bildungsrate bei weiblichen Tieren beträgt etwa 10% des Wertes bei männlichen Tieren (RUOKONEN und VIHKO, 1974; RUOKONEN, 1979; AURICH, 2002). Das bei weitem wichtigste körpereigene Androgen ist das Testosteron. Bei männlichen Tieren macht es etwa 90% der körpereigenen Androgene aus. Es wird zu 88% in den Leydigischen Zwischenzellen und zu 12% in der Nebennierenrinde produziert. In den meisten Geweben des Körpers wird Testosteron durch das Enzym 5α -Reduktase in das eigentlich wirksame 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt (LÖSCHER et al., 1991; HOUGHTON, 1991a; NEUMANN, 1996). Neben Testosteron werden in der Nebennierenrinde auch noch folgende Steroide mit androgenem Wirkpotential synthetisiert: Dehydroepiandrosteron (DHA), DHA-Sulfat und 4-Androstan-3,17-dion (Abb. 2). Teilweise stellen diese lediglich Vorläufer des Testosterons dar, teilweise sind sie aber auch selbst aktiv wirksam. Als vom Ovar produzierte, androgene Steroide finden sich DHA und 4-

Androstan-3,17-dion (LÖSCHER et al., 1991; HOUGHTON, 1991a; NEUMANN et al., 1996) (Abb. 2). Synthese und Sekretion der Androgene durch Hoden und Ovar werden vom Luteinisierenden Hormon und vom Follikel Stimulierenden Hormon gesteuert und unterliegen einem negativen Rückkopplungsmechanismus über Hypothalamus und Hypophyse. Ein ebensolcher Rückkopplungsmechanismus reguliert auch die Androgene der Nebennierenrinde. Deren Aufbau und Freisetzung sind allerdings von Adrenocorticotropen Hormon abhängig (RIEDEL, 1986; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996).



Enzyme: A = Pregnenolon-Synthetase (Mitochondrien), 1 = 3β-Hydroxy-Δ⁵-Steroid-Dehydrogenase, 2 = Steroid-Δ-Isomerase, 3 = Steroid-17α-Monooxygenase, 4 = C-17,20-Lyase, 5 = 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, 6 = Aromatase, 7 = 5α-Reduktase.

Abb. 2: Biosynthese von Sexualhormonen (modifiziert nach NEUMANN et al., Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Heidelberg, 7. Auflage, 1996).

2.2.1.2. Wirkungen der Androgene

Die Wirkungen von Androgenen lassen sich in (1) sexualspezifische und (2) sexualunspezifische Wirkungen unterteilen.

Zu 1. sexualspezifische Wirkungen: Androgene bewirken beim männlichen Individuum die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale, die Reifung der Samenzellen, die Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und den Geschlechtstrieb (TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; BAHRKE und YESALIS, 2004; GARNETT et al., 2004; KENNEL et al., 2004).

Zu 2. *sexualunspezifische Wirkungen*: Auf den Stoffwechsel üben Androgene einen anabolen, d.h. anregenden, aufbauenden Einfluß aus. Sie führen zu einem vermehrten Wachstum aller Organe und Organsysteme, welche hierzu befähigt sind. Im Einzelnen sind folgende Effekte zu beobachten (TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; BERENDONK, 1991; DIAMOND et al., 1991; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; BARRETO-ESTRADA et al., 2004; GARNETT et al., 2004; KENNEL et al., 2004):

- a. eine proteinanabole Wirkung verursacht durch eine erhöhte Stickstoffretention. Folge davon sind eine positive N-Bilanz und eine Zunahme der Muskelmasse durch proteinbedingte Vergrößerung der einzelnen Muskelfasern.
- b. eine Erhöhung des Körpergewichtes durch die vermehrte Proteinsynthese sowie die dadurch bedingte, erhöhte Wasserretention im Körper.
- c. eine Retention von Ca^{2+} , PO_4^{3-} , K^+ und Kreatinin.
- d. ein vermehrtes Knochenwachstum, ausgelöst durch verstärkte Einlagerung von Ca^{2+} -Ionen in die Knochengrundsubstanz. Diese bewirkt sowohl eine Zunahme der Knochendicke als auch ein vermehrtes Längenwachstum der Knochen beim Juvenilen. Gleichzeitig kommt es bei diesem auch zu einer beschleunigten Knochenreifung.
- e. eine verstärkte Mucopolysaccharidsynthese, bes. in der Knochengrundsubstanz.
- f. eine Senkung des Blutspiegels von Cholesterin, freien Fettsäuren, Triglyceriden und Phospholipiden.
- g. eine Anregung der Erythropoese.
- h. eine Regulation der Funktionen der Talgdrüsen sowie Auswirkungen auf die Beschaffenheit der Haut.
- i. eine Appetitsteigerung.
- j. eine vermehrte Aggressivität.
- k. die Erzielung eines subjektiven Wohlfühls.

Die Intensität der androgenen Effekte wird bestimmt durch die Substituenten an C_3 und C_{17} der C_{19} -Steroide. (Ferner besitzen 5α -Steroide eine stärkere androgene Wirkung als 5β -Steroide). Die höchste Aktivität besitzen dabei die Steroide mit einer Doppelbindung zwischen C_4 und C_5 sowie einer Ketogruppe am C_3 (Testosteron) oder mit einer Ketogruppe am C_3 und einem gesättigten A-Ring (5α -Dihydrotestosteron, dessen androgene Wirksamkeit noch ausgeprägter ist als die des Testosteron) (HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996). Bei den androgen schwächer wirksamen DHA, DHA-Sulfat und 4-Androstan-3,17-dion ist die C_{17} -Hydroxygruppe oxidiert und (nur DHA) die Ketogruppe an C_3 reduziert (HOUGHTON, 1991a). Aufgrund der umfangreichen physiologischen Wirkungen umfaßt die therapeutische Anwendung von Androgenen bei Tieren ein weites Indikationsgebiet:

sexualspezifisch:

- primärer und sekundärer Hypogonadismus
- Oligozoospermie
- Pubertas tarda

sexualunspezifisch (anabol):

- Wachstumshemmung bei männlichen Tieren
- Anregung des Stoffwechsels
- nach langen (zehrenden) Erkrankungen
- nach schweren Operationen
- in der Rekonvaleszenz
- zur Appetitsteigerung
- chronische Leber- und Nierenerkrankungen
- Muskeldystrophie

Eine gesicherte klinische Wirksamkeit von Testosteron ist nur bei wenigen dieser Indikationen belegt, z.B. bei altersbedingten Ausfallerscheinungen hormoneller Genese bei Rüde und Kater und bei hormonell bedingten Alopezien kastrierter oder intakter Katzen (RUOKONEN und VIHKO, 1974; RUOKONEN, 1979; AURICH, 2002). Bei lebensmittelliefernden Tieren, zu denen nach den europäischen arzneimittelrechtlichen Vorschriften auch uneingeschränkt Sportpferde zählen, ist die Anwendung nur bei adulten Tieren für bestimmte zootechnische Maßnahmen sowie bei Fertilitätsstörungen und nur durch den Tierarzt als Injektion zulässig. Die Anwendung zur Ausnutzung der anabolen Effekte ist grundsätzlich, auch bei lebensmittelliefernden Tieren, die nicht zur Mast vorgesehen sind, d.h. auch bei Sportpferden aufgrund einer EG-Richtlinie aus dem Jahre 1988, in allen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union verboten (BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ, 2005). Zur Injektion sind bei lebensmittelliefernden Tieren nur Ester mit kurzkettigen Fettsäuren zulässig, aus denen das unveränderte Testosteron durch schnelle Hydrolyse an der Injektionsstelle freigesetzt wird.

Bei der Anwendung von Androgenen kann es zu verschiedenen, unerwünschten Nebenwirkungen kommen (TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; SAUER et al., 1998; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004; GARNETT et al., 2004):

bei nicht-adulten, weiblichen Tieren

- bei Langzeittherapie und / oder zu hoher Dosierung: frühzeitiger Schluß der Epiphysenfugen und damit vorzeitiger Abschluß des Längenwachstums bei weiblichen Tieren
- Maskulinisierungssymptome
- partielle Funktionsbeeinträchtigung der Hypophyse mit Zyklusstörungen oder, im Falle

einer bestehenden Trächtigkeit, Gefahr von Virilisierung weiblicher Föten oder Abort bei männlichen Tieren

- partielle Funktionsbeeinträchtigung der Hypophyse mit Störungen der Hodenfunktion wie Verringerung der Spermatozoenzahl, -qualität und -beweglichkeit; Reduktion der Hodengröße

Allgemein

- Störungen der Leberfunktion
- cholestatischer Ikterus - besonders bei Anwendung C₁₇-alkylierter Steroide (s. 2.2.2.3. Wirkungen synthetischer anaboler Steroide)
- Veränderungen im Elektrolythaushalt mit daraus resultierenden Ödemen durch Retention von K⁺, Na⁺, Ca²⁺, PO₄³⁻ und H₂O.

Dabei sind die Nebenwirkungen nach Absetzen in der Regel reversibel.

2.2.1.3. Dopingeffekte

Besonders die anabolen und psychischen Effekte der Androgene sind es, die schon früh zum Einsatz dieser Hormone bei Sportlern (erwiesenermaßen seit Ende der 50er Jahre), aber auch bei der Aufzucht von Masttieren geführt haben (SNOW et al., 1977, TOBIN, 1981, p. 149-158; HOUGHTON et al., 1986; RIEDEL, 1986; DUMASIA und HOUGHTON, 1988; HOUGHTON, 1991a, MASON et al., 1998; SAUER et al., 1998; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004; GARNETT et al., 2004). Im Humansport wie auch bei Sportpferden im Renn-, Fahr- und Springsport versprach man sich dabei durch Zunahme der Muskelmasse eine Erhöhung der Schnell- und Sprungkraft. Unterstützt wird diese erst nach längerer Anwendung eintretende Verbesserung der physikalischen Voraussetzungen durch eine gleichzeitig und schon innerhalb von Stunden wirksam werdende Beeinflussung der Psyche - bezeichnet als "winner's confidence" und "will to win" (TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; BERENDONK, 1991; BARRETO-ESTRADA et al., 2004). Für den Einsatz in der Mast wurden die Androgene illegal aufgrund ihres "leistungs-" oder "wachstumsfördernden" Effekts infolge der Zunahme der Muskelmasse eingesetzt, der bei einem geringeren Nährstoffeinsatz zu einer verstärkten Gewichtszunahme bei den Aufzuchtieren führt. Diese wird zwar zum Teil lediglich durch eine vermehrte Wassereinlagerung verursacht, bedeutet aber dessen ungeachtet einen höheren Erlös pro Einzelschlachtier (HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; MASON et al., 1998; SAUER et al., 1998).

Der Einsatz von Androgenen, für therapeutische wie für unlautere Zwecke (Doping), stellt aufgrund der oben aufgeführten Nebenwirkungen besonders für junge und weibliche Tiere eine mit zu großen Nachteilen (Wachstumshemmung, Maskulinisierung) erkaufte Behandlung dar.

Gleichzeitig sind es, wie auch beim Menschen, gerade diese beiden Gruppen, die von den Androgen-induzierten Wirkungen am meisten profitieren, da die von Androgenen erzielte Zunahme der Muskelmasse und die damit einhergehende Leistungssteigerung bei diesen Gruppen prozentual um ein Vielfaches höher ist, als bei männlichen Tieren, die schon von Natur aus über eine sehr viel höhere körpereigene Testosteronproduktion verfügen (SNOW et al., 1977, HOUGHTON und DUMASIA, 1979; TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; BERENDONK, 1991; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004; BARRETO-ESTRADA et al., 2004; GARNETT et al., 2004; KENNEL et al., 2004).

2.2.1.4. Pharmakokinetik von Testosteron

Androgene werden nach oraler Gabe in der Darmwand und in der Leber verstoffwechselt. Testosteron (Abb. 3) unterliegt nach oraler Gabe einem ausgeprägten first-pass Effekt in der Leber, so daß anschließend nur noch sehr geringe (subtherapeutische) Dosen der wirksamen Substanz in den Blutkreislauf und schließlich an die Zielorgane gelangen. Anders verhält es sich mit den injizierbaren Testosteronestern. Dabei bestimmt die Kettenlänge des jeweiligen Esters die Rate der Freisetzung des Testosterons aus seinem intramuskulären Depot und damit den Plasmaspiegel und die Wirkdauer. Acetate und Propionate des Testosterons werden rasch resorbiert und haben lediglich einen wenige Tage dauernden, kurzzeitigen Effekt. Aufgrund ihrer geringeren Resorptionsrate besitzen die Phenylpropionate, Cyclopentylpropionate und Undecylate eine längerdauernde Wirkung, welche über einige Wochen anhalten kann. Laurate, Decanoate und Heptanoate werden noch langsamer resorbiert und ihre Wirkung hält deshalb über mehrere Wochen an (TOBIN et al., 1989). Das Testosteronundekanoat stellt insofern eine Besonderheit dar, als daß dieser hochlipophile Ester nach oraler Gabe über das intestinale Lymphsystem den Kreislauf erreicht (TOBIN et al., 1989) und somit dem first-pass Effekt entgeht.

Nach RUOKONEN und VIHKO (1974), RUOKONEN (1979) und AURICH (2002) schwanken die im Blutplasma meßbaren Konzentrationen von Testosteron bei männlichen Tieren zwischen 2-30 ng/ml Plasma, in Abhängigkeit von der Tageszeit. Die entsprechenden Werte liegen bei weiblichen Tieren, bei noch nicht geschlechtsreifen männlichen Tieren und bei Tieren außerhalb der sexualaktiven Phase sowie bei Kastraten um 1-2 Zehnerpotenzen niedriger. Im Gegensatz zum Menschen spielt die Bindung des Testosterons an das sexualhormonbindende Globulin im Blutplasma bei landwirtschaftlichen Nutztieren und beim Hund nur eine untergeordnete Rolle (RUOKONEN und VIHKO, 1974; RUOKONEN, 1979; AURICH, 2002).

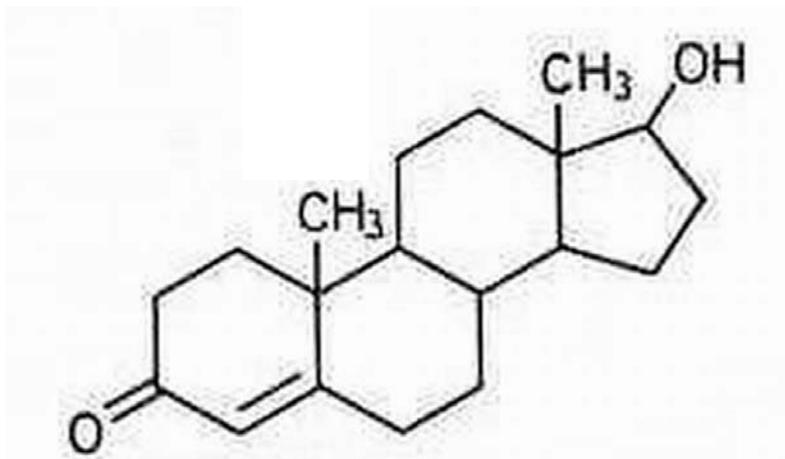


Abb. 3: Strukturformel des Testosteron.

Beim Pferd kommt es im Rahmen des Phase-I-Metabolismus zur Reduktion des A-Ringes und der 3-Ketogruppe sowie zur Oxidation der 17-Hydroxygruppe. Dadurch kommt es zur Hydroxylierung an C₃, C₆ und / oder zusätzlich an C₁₆. Den Hauptteil der Testosteronmetaboliten beim Pferd stellen die 17-Hydroxy-Komponenten, während beim Menschen die 17-Oxo-Komponenten den größten Anteil der Metaboliten ausmachen (RIEDEL, 1986; TEALE und HOUGHTON, 1991). Die Hydroxylgruppe der 17-Hydroxy-Komponenten kann sich dabei in 17 α -Stellung oder 17 β -Stellung befinden. Die wichtigsten Metaboliten des Testosterons beim Pferd sind 3 β -Hydroxy-5 α -Androstan-17-on, 5 α -Androstan-3 β ,17 α -diol, 5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol, 3,17-Dihydroxy-androstan-16-on, 3,16-Dihydroxy-androstan-17-on und Androstan-3,16,17-triol. Im Phase-II-Metabolismus findet beim Pferd dann eine Konjugation mit Schwefelsäure vornehmlich an die 17 β -OH-Gruppe, eine solche mit Glucuronsäure an die 17 α -OH-Gruppe statt (TEALE und HOUGHTON, 1991). Die Enzyme des Testosteronabbaus (z.B. die Cytochrom P₄₅₀-Isoenzyme) unterliegen einem geschlechtsabhängigen Regulationsmechanismus, wodurch die Elimination und Metabolisierung beim intakten männlichen Tier schneller erfolgt als beim weiblichen Tier und beim Kastraten. Generell wird für das Pferd jedoch eine Halbwertszeit des Testosterons von 2,5 min. angegeben. Nachweisbar verteilt sich Testosteron in alle Gewebe. Bei weiblichen und juvenilen Tieren werden höchste Werte in Leber und Niere gemessen, gefolgt von Fett und Muskulatur; bei geschlechtsreifen männlichen Tieren finden sich die höchsten Werte im Fett, gefolgt von Niere, Leber und Muskulatur. Beim Pferd liegen mehr als 85% der im Urin nachgewiesenen Metaboliten in konjugierter Form vor. Etwa 66% der Metaboliten sind mit Schwefelsäure verestert, und nur bei etwa 20% der Metaboliten findet eine Veresterung mit Glucuronsäure statt. Der Rest wird in unkonjugierter Form ausgeschieden (RUOKONEN und VIHKO, 1974; RUOKONEN, 1979; TEALE und HOUGHTON, 1991, AURICH, 2002). Beim Menschen dagegen ist der größte Teil

der Metaboliten mit Glucuronsäure verestert (MAUVAIS-JARVIS und BEAULIEU, 1965; RIEDEL, 1986, p. 33-37; TEALE und HOUGHTON, 1991). Desweiteren unterliegt Testosteron einem entero-hepatischen Kreislauf und wird neben dem renalen auch auf dem fäkalen Wege ausgeschieden. Beim Menschen sind annähernd 98-99% des gesamten im Blut befindlichen Testosterons an Transportproteine gebunden. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 10-20 min. (NEUMANN et al., 1996; AURICH, 2002).

2.2.2. Synthetische, anabole Steroide ("Anabolika")

Ziel der verschiedenen Modifikationen des Testosteronmoleküls war, dessen androgenes Wirkpotential zu unterdrücken und stattdessen die anabolen und psychischen Effekte allein wirksam werden zu lassen. Bei den so kreierte(n) (halb)synthetischen steroidal(en) Anabolika ist eine vollständige Eliminierung der androgenen Wirkungen allerdings bis heute noch nicht gelungen (TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; BERENDONK, 1991; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; BARHKE und YERSALIS, 2004; BARRETO-ESTRADA et al., 2004).

Die erste strukturelle Veränderung, welche vorgenommen wurde, bestand in der Abspaltung der Methylgruppe vom C₁₀-Atom des Testosterons. Das so entstandene Steroid bekam den Namen 19-Nor-Testosteron oder Nandrolon (BIRCH, 1949; BIRCH und MUKHERJI, 1950). Beim Vergleich seiner androgenen und anabolen Wirkungen erwies es sich wie andere 19-Nor-Analoga weiterer Androgene als wirksames Anabolikum mit schwachem androgenen Restpotential (SNOW et al., 1977, TOBIN, 1981; TOBIN et al., 1989; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996). In späteren Untersuchungen wurden einige der 19-Nor-Androgene bei bestimmten Tierspezies auch als körpereigene Substanzen, beim männlichen Tier im Hodengewebe und im Urin, beim weiblichen Tier in der Follikelflüssigkeit und im Urin, nachgewiesen (Pferd, Schwein) (HOUGHTON und DUMASIA, 1979; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991). Folgende weitere Modifikationen wurden am Testosteronmolekül vorgenommen (TOBIN et al., 1989; HOUGHTON, 1991a) (Abb. 4):

1. Einführung einer zweiten Doppelbindung in den A-Ring (z.B.: Methandienon = Dianabol)
2. Anlagerung eines Pyrazol-Ringes an den A-Ring des Steroid-Kernes (z.B.: Stanozolol)
3. Anlagerung einer Oxymethylen-Gruppe am C₂-Atom des A-Ringes (z.B.: Oxymetholon)
4. Austausch des C₂-Atoms des A-Ringes gegen ein O-Atom (z.B.: Oxandrolon)
5. Anlagerung eines α -Alkyl-Substituenten an das C₁₇-Atom des D-Ringes
→ oral wirksame, anabole Steroide (z.B.: Methandriol)

Die heute im Pferdedoping gebräuchlichsten, synthetischen Anabolika finden sich in Tab. 3 (HOUGHTON, 2004).

2.2.2.1. Injizierbare Anabolika

Viele der modifizierten Steroide stehen als intramuskulär injizierbare C₁₇-Esterverbindungen zur Verfügung. Die Esterformulierungen sind in Form öliger Lösungen als mittel- bis langfristig wirksame Injektionspräparate auf dem Markt. Die Veresterung bewirkt eine Verzögerung der Resorption aus dem intramuskulären Depot (s. 2.2.1.4. Pharmakokinetik von Testosteron). Dabei ist die Freisetzungsgeschwindigkeit des Anabolikums als Ester oder in freier Form nach Hydrolyse abhängig von der Kettenlänge der veresterten Fettsäure. Die Hydrolyse der Ester findet in Blut und Zielorganen statt, wobei nur das freie, unveresterte Anabolikum wirksam ist (SNOW et al., 1977, TOBIN, 1981; TOBIN et al., 1989; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996). Für erlaubte therapeutische Indikationen der Anabolikaaanwendung bei lebensmittelliefernden Tieren sind nur Ester zulässig, aus denen an der Injektionsstelle das freie Androgen durch schnelle Hydrolyse freigesetzt wird (BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ, 2005).

Für die Tiermedizin wurden nur einige Esterverbindungen von Testosteron, Nandrolon, Boldenon (1-Dehydrotestosteron) und Trenbolon sowie Stanozolol als Injektionspräparate zugelassen (Tab. 4 & 5). Zur Anwendung kommen sie in der Kleintiermedizin, hauptsächlich bei Hund und Katze vor allem in der Rekonvaleszenz, nach schweren Operationen, bei chronischen Leber- und Nierenerkrankungen sowie bei Muskeldystrophien (SNOW et al. 1977, HOUGHTON et al., 1990; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; TEALE und HOUGHTON, 1991). Die Anwendung der synthetischen Anabolika ist in der Europäischen Union bei allen lebensmittelliefernden Tieren, inklusive Sportpferden, für jede Indikation, d.h. nicht nur zu Mastzwecken, sondern im Unterschied zu Testosteron auch zu therapeutischen Zwecken, verboten (HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; MASON et al., 1998; SAUER et al., 1998).

2.2.2.2. Oral-wirksame Anabolika

Die orale Wirksamkeit anaboler Steroide setzt eine strukturelle Veränderung voraus, durch die der ausgeprägte first-pass Effekt von Steroiden durch Biotransformation zu geringer oder unwirksamen Metaboliten bei der ersten Leberpassage vor Erreichen des systemischen Blutkreislaufes verringert wird (SNOW et al. 1977, RIEDEL, 1986; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; SCHÄNZER et al., 1992; NEUMANN et al., 1996). Die 17 α -Alkylierung bewirkt einen Schutz vor Oxidation des C₁₇ in β -Stellung (RIEDEL, 1986; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; SCHOENE, 1996) (Abb. 4).

Tab. 3: Aktuell zu Dopingzwecken beim Pferd mißbräuchlich angewandte, anabole Steroide, ihre zum Nachweis verwendeten Metaboliten und deren Vorkommen als Konjugat des Phase-II-Metabolismus (HOUGHTON, 2004)

Steroid	Metaboliten	Phase-II-Konjugat
Boldenon	Boldenon	S
	Zahlreiche Phase-I-Metaboliten	
Clostebol	4-Chloro-androst-4-en-3,17 β -diol	S
	4-Chloro-androstan-3,17 β -diol	S
Danazolol	Ethisteron	G
	2-Hydroxymethylethisteron	G
	6-Hydroxyethisteron	G
	2-Formyl-1,2-dehydroethisteron	S
Ethylestrenol	17 α -Ethyl-5 α -estran-3 α ,17 β -diol	G
	17 α -Ethyl-5 β -estran-3 α ,17 β -diol	G
Fluoxymesteron	16-Hydroxy-fluoxymesteron	G
	6,16-Dihydroxy-fluoxymesteron	G / S
	3,16-Dihydroxy-fluoxymesteron	S
Mestanolon	17 α -Methyl-5 α -androstan-3 β ,17 β -diol	G
Mesterolol	1 α -Methyl-5 α -androstan-3 α -ol-17-on	?
	1 α -Methyl-5 α -androstan-3 β -ol-17-on	?
	1 α -Methyl-5 α -androstan-3 β ,17 β -diol	?
	1 α -Methyl-5 α -androstan-3,16-diol-17-on	?
Methandienon	Methandienon	S
	16-Hydroxy-methandienon	S
	17 α -Methyl-5 β -androstan-3 α ,17 β -diol	G / S
	17 α -Methyl-5 α -androstan-3 β ,17 β -diol	G / S
	16-Hydroxy-5-dihydro-methandienon	S
	6,16-Dihydroxy-5-dihydro-methandienon	S
Methandriol*	Diols / Triols	S
Methyltestosteron*	Diols / Triols	S
Nandrolon	Nandrolon	S
	Estrandiole	G / S
Trenbolon	Epitrenbolon	G
Testosteron	Testosteron	S
	Androstandiole	G / S

G = Mit Glucuronsäure konjugierte Phase-II-Metaboliten
S = Mit Schwefelsäure konjugierte Phase-II-Metaboliten
* = Ergebnisse aus dieser Studie
? = Phase-II-Konjugation noch nicht bestimmt

Tab. 4: Dosierung verschiedener Esterverbindungen für die Tiermedizin zugelassener Anabolika (nach SNOW et al.,1977)

Anabolikum	Dosierung (i.m. Injektion)	
Boldenon-Undecyclenat	alle 3 Wochen:	1,1 mg/kg
Nandrolon-Phenylpropionat	alle 2 bis 4 Wochen:	1,1 mg/kg
Nandrolon-Laurat	alle 4 Wochen:	1,1 mg/kg
Methandriol-Dipropionat	alle 2 Wochen:	0,75 mg/kg

2.2.2.3. Wirkungen synthetischer anaboler Steroide

Die unerwünschten Nebenwirkungen der anabolen Steroide werden zum großen Teil durch das noch vorhandene, androgene Restpotential - wie für Testosteron beschrieben (s. 2.2.1.2. Wirkungen der Androgene) - verursacht (SNOW et al., 1977, TOBIN, 1981; RIEDEL, 1986; TOBIN et al., 1989; BERENDONK, 1991; HOUGHTON, 1991a; LÖSCHER et al., 1991; NEUMANN et al., 1996; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004), z.B.:

- vorzeitiger Schluß der Epiphysenfugen
- Störungen des Reproduktionssystems
- Störungen der Leberfunktion.

Besonders bei den 17α -alkylierten, oral wirksamen anabolen Steroiden wurde eine stark ausgeprägte, leberschädigende Wirkung festgestellt. Diese kann zum einen zur Ausbildung eines cholestatischen Ikterus führen (WADE, 1978; NEUMANN et al., 1996; STIMAC et al.,2002; BAHRKE und YESALIS, 2004). Zum anderen scheint auch ein Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Präparate und dem vermehrten Auftreten von z.T. bösartigen Neoplasmen des Lebergewebes zu bestehen (SNOW et al., 1977, WADE, 1978). Aufgrund dessen wurde ein großer Teil der Verbindungen wieder vom Markt genommen (WADE, 1978, p. 1408; HOUGHTON, 1991a; HOUGHTON, 1991c). Die Erfahrungen zeigen jedoch, daß ein Großteil dieser Substanzen auch heute noch auf dem 'Schwarzen Markt' erhältlich ist und mißbräuchlich zu Dopingzwecken und zum Schaden der behandelten Individuen eingesetzt wird (SNOW et al. 1977, HOUGHTON, 1991c, STANLEY et al., 1997; TEALE und HOUGHTON, 1998; STIMAC et al., 2002; BAHRKE und YESALIS, 2004).

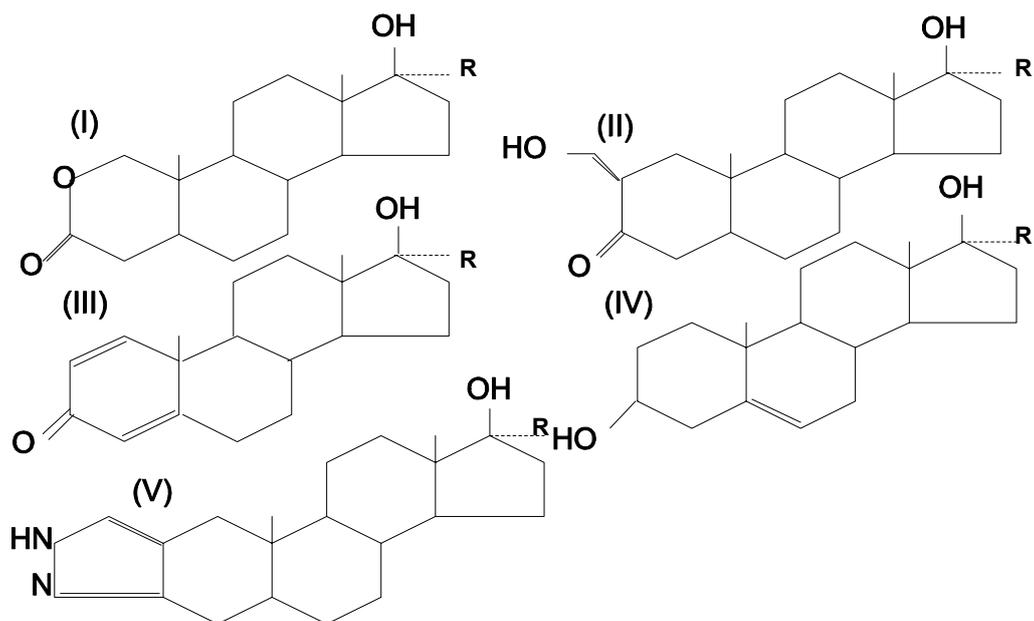


Abb. 4: Einige 17-alkylierte (R) Steroidpräparate: I = Oxandrolon, II = Oxymetholon, III = Dianabol, IV = Methandriol, V = Stanozolol.

2.2.2.4. Anabolikawirkungen beim Sportpferd

Über die Wirksamkeit von Anabolika bei Wettkampfsportlern hat es besonders in der DDR umfangreiche Untersuchungen am Menschen gegeben, speziell im Zusammenhang mit verschiedenen Trainingsmethoden und unterschiedlichen Diät- / Ernährungsplänen. Dabei wurde u.a. festgestellt, daß von der trainingsbegleitenden Einnahme von anabolen Steroiden am meisten diejenigen Sportler profitieren, welche vor der Medikation ein mittelmäßiges Leistungsniveau aufweisen, während Sportler mit hervorragenden Leistungen durch die Einnahme anaboler Steroide nur noch eine geringgradige Leistungssteigerung erzielen können. Viele der befragten Sportler gaben jedoch an, aufgrund der Medikation mit gesteigerter Motivation und erhöhtem Selbstvertrauen in den Wettkampf zu gehen (RIEDEL, 1986; BERENDONK, 1991). Auch beim Pferd wurde in verschiedenen Untersuchungen versucht, die Auswirkungen einer Anabolika-Anwendung, hauptsächlich einer Leistungssteigerung, festzustellen. Die bisherigen Resultate sind teilweise widersprüchlich und konnten nicht den zweifelsfreien Beweis einer behandlungsinduzierten Leistungssteigerung erbringen (SNOW et al., 1977, TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985; TOBIN et al., 1989; HOUGHTON, 1991a). Generell konnte festgestellt werden, daß der Einsatz von Anabolika zu einer Zunahme der Muskelmasse und insgesamt zu einer Erhöhung des Körpergewichtes führt. Daneben wurde eine Steigerung des Hämatokritwertes beobachtet (SNOW et al. 1977, TOBIN, 1981; UNGEMACH, 1985; TOBIN et al., 1989; HOUGHTON, 1991a). Es zeigte sich, daß Stuten,

noch-heranwachsende Hengste und Wallache am stärksten von einer Anabolika-Anwendung profitieren. Ferner wurde bei jungen Pferden eine stärkere Ausprägung der zu beobachtenden anabolen Effekte festgestellt als bei älteren. Die geringsten anabolen Effekte wurden bei adulten Hengsten erzielt, bei denen von Natur aus infolge der höheren Testosteronproduktion und -spiegel im Vergleich zu Stuten und Wallachen die Muskelmasse größer und der Hämatokritwert höher sind (TOBIN, 1981).

Die beim Menschen festgestellten Nebenwirkungen von Anabolika sind auch bei Pferden zu beobachten. So wurden verschiedene Studien zur Auswirkung der Anabolika-Anwendung auf die Fruchtbarkeit bei heranwachsenden und adulten Stuten durchgeführt (TURNER und IRVINE, 1982; MAHER et al., 1983). Dabei ergaben sich bei der kurzzeitigen Verabreichung von Methandriol oder von niedrigen bis mittleren Testosterondosen keine langfristigen negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Bei der Verabreichung hoher Testosterondosen kam es zum Auftreten von hengstähnlichem Verhalten, welches sich besonders in einer Zunahme der Aggressivität der behandelten Stuten äußerte (TURNER und IRVINE, 1982). Bei vielen Stuten bestanden in der auf den Versuch folgenden Zuchtsaison Schwierigkeiten, eine Trächtigkeit zu erzielen. Diese Tatsache wurde hauptsächlich durch zwei Umstände verursacht. Erstens war das Einsetzen der Rosse nicht mehr an den typischen Verhaltensänderungen erkennbar, sondern mußte per rektaler Palpation bestimmt werden. Zweitens akzeptierte etwa die Hälfte der Stuten nicht die Annäherung des Hengstes, so daß eine künstliche Besamung durchgeführt werden mußte. Bei jungen Hengsten führte die Anwendung anaboler Steroide zu ausgeprägt negativen Wirkungen auf die Samenqualität sowie auf die Produktion und Anzahl der Spermatozoen. Außerdem kam es zu einer starken Reduktion des Hodenumfanges und einer signifikanten Abnahme der LH-Konzentration im Serum (SNOW et al., 1977; SQUIRES et al., 1980; SQUIRES et al., 1982). Diese sexualspezifischen Nebenwirkungen waren nur teilweise und oft erst nach Monaten oder Jahren reversibel (TURNER und IRVINE, 1982; SQUIRES et al., 1982).

2.2.2.5. Anabolikaanwendungen und analytischer Nachweis beim Sportpferd

Obwohl jegliche Anwendung von Anabolika bei Sportpferden illegal ist und gegen lebensmittelrechtliche Vorschriften sowie Dopingbestimmungen verstößt und obwohl sich die beobachteten Effekte beim Pferd - Zunahme von Körpergewicht und Muskelmasse, Erhöhung des Hämatokrits, vermehrte Aggressivität, besonders bei Stuten - nicht in einem eindeutigen Zusammenhang mit einer dadurch bedingten Leistungssteigerung bringen lassen, werden anabole Steroide in Pferdesportkreisen wegen folgender Wirkungen geschätzt (TOBIN, 1981):

Tab. 5: Pharmakokinetik einiger synthetischer Anabolika beim Pferd

I. 19 Nor-Testosteron (Nandrolon) (nach HOUGHTON, 1977)

Nach Injektion in die Glutäalmuskulatur:

- Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach 2,5 Stunden
- 36 Stunden nach der Applikation war die Ausscheidung der Substanz beendet
- 80% der verabreichten Dosis wurden über den Urin ausgeschieden

Metaboliten

10% der Metaboliten waren unkonjugiert

64% der Metaboliten waren mit Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert

Die 5 Haupt-Metaboliten (nach prozentualer Häufigkeit):

1. 17 β -Hydroxyestr-4-en-3-on [S]
2. 3-Hydroxyestran-17-on [G & S]
3. 17 α -Hydroxyestr-4-en-3-on [G]
4. 5 α -Estran-3 β ,17 α -diol [G > S]
5. 5 α -Estran-3 β ,17 β -diol [S > G]

II. 1-Dehydrotestosteron (Boldenon) (nach DUMASIA und HOUGHTON, 1988)

Nach Injektion in die Glutäalmuskulatur:

- Ausscheidung von 30-36% der verabreichten Gesamtdosis über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation

Metaboliten

10-15% der Metaboliten waren unkonjugiert

60-70% der Metaboliten waren mit Glucuron- oder Schwefelsäure konjugiert

Die 5 Hauptmetaboliten (nach prozentualer Häufigkeit):

1. Androst-1,4-dien-3,17-dion [G]
2. 17-Hydroxyandrost-1-en-3-on (2 Isomere) [G]
3. 16-Hydroxyandrost-1-en-3,17-dion (2 Isomere) [G]
4. 17 α -Hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on [G]
5. 17 β -Hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on [S]

-
- [] = die Buchstaben in Klammern geben den Konjugenten an:
G = mit Glucuronsäure konjugierte Metaboliten
S = mit Schwefelsäure konjugierte Metaboliten

- Verbesserung des physischen Allgemeinzustands,
- Erhöhung des Tonus der Muskulatur,
- vermehrte Aufmerksamkeit ("Wachheit") und
- aggressives Verhalten,
- glänzendes Fell.

Demzufolge finden Anabolika breite Anwendung zu Dopingzwecken bei den unterschiedlichen Leistungspferdetypen. So wurden anabole Steroide z.B. nachgewiesen in den Körperflüssigkeiten bei zu Auktionen vorgestellten, jungen Pferden; bei zu Körungen vorgestellten, zwei- bis dreijährigen Hengsten; bei Sportpferden der Disziplinen Dressur, Springen und Military sowie bei Vollblutrennpferden unterschiedlichen Alters (z.B. Nachweis des Einsatzes von Methandriol bei Vollblutrennpferden in Südafrika) (SNOW et al., 1977; HOUGHTON, 1992a; STANLEY et al., 1997; HARTWIG, 2004).

Das weltweite Vorkommen des häufigen und vielseitigen, mißbräuchlichen Einsatzes dieser Dopingmittel macht eine intensive diesbezügliche Kontrolle der Zielgruppe "Leistungspferd" nötig. Diese setzt praktikable und dennoch sichere Analysemethoden für die zur Untersuchung gewonnenen Körperflüssigkeiten des Pferdes (hauptsächlich Blut und Urin) voraus. Dabei muß durch ein kostengünstiges und leicht zu automatisierendes "Screening-Verfahren" zunächst der Verdacht auf das Vorliegen einer unerlaubten Substanz und ihrer Zugehörigkeit zur Gruppe der Steroide erfolgen (TOBIN, 1981; HOUGHTON, 1991a; TEALE und HOUGHTON, 1991; SCHOENE, 1996; HAGEDORN et al., 2001; HAGEDORN et al., 2002). Für bestimmte Einzelsubstanzen kann bereits ein Screening mit Hilfe der Gaschromatographie mit anschließender Massenspektrometrie im SIM-Verfahren („*selected ion monitoring*“) ein substanzspezifischer Nachweis durchgeführt werden (TOBIN, 1981; TEALE und HOUGHTON, 1991; SCHOENE et al., 1994; STANLEY et al., 1997). In der anschließenden Bestätigungsanalyse ("*Confirmatory Analysis*") muß in der fraglichen Probe der Wirkstoff aus der festgestellten Stoffgruppe zweifelsfrei identifiziert werden. Dieser Nachweis zur einwandfreien Bestätigung der mißbräuchlichen Anwendung einer bestimmten Substanz zu Dopingzwecken erfolgt bei anabolen Steroiden mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (TOBIN, 1981; HOUGHTON, 1991a; TEALE und HOUGHTON, 1991; SCHOENE et al., 1994, SCHOENE, 1996; STANLEY et al., 1997).

Aufgrund der Möglichkeit, anabole Steroide ohne Wirkungsverlust längere Zeit vor dem Rennen abzusetzen und wegen der umfangreichen Biotransformation dieser Wirkstoffe sind analytische Verfahren, die nur auf dem Nachweis der Muttersubstanzen beruhen, nicht ausreichend (TEALE und HOUGHTON, 1991; HAGEDORN et al., 1992; MASON et al., 1998; SAUER et al., 1998; HAGEDORN et al., 2002). Zur Entwicklung effizienter Nachweismethoden für Anabolika ist deshalb eine Kenntnis der Biotransformation dieser Wirkstoffe und der

entstehenden Metaboliten erforderlich. Es sollten deshalb mit der vorliegenden Arbeit Informationen über den Metabolismus von Methandriol und 17 α -Methyltestosteron aus der Gruppe der oral verabreichbaren, anabolen Steroide beim Vollblutrennpferd erlangt und auf dieser Basis entsprechende Nachweismethoden für diese beiden Anabolika erarbeitet werden. Ferner wurde in die Untersuchung noch Dehydroepiandrosteron (DHA), ein endogener Testosteronvorläufer, miteinbezogen.

2.3. Einzelsubstanzen

2.3.1. Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron - DHA - [C₁₉H₂₈O₂; 3 β -Hydroxyandrost-5-en-17-on] (Abb. 5) ist ein endogener Vorläufer des Testosteron. Es wird hauptsächlich in der Nebennierenrinde (und im Ovar) gebildet und ist selbst schwach androgen wirksam (SANDBERG et al., 1964; SCHUBERT et al., 1965; RUOKONEN und VIHKO, 1974; AINSWORTH und NITCHUK, 1975; WADE, 1978; RUOKONEN, 1979; BUDAVI, 1989; MOTOLA und YEN, 1990; NESTLER et al., 1990; PRASANNA et al., 1990; BAHRKE und YESALIS, 2004; GARNETT et al., 2004).

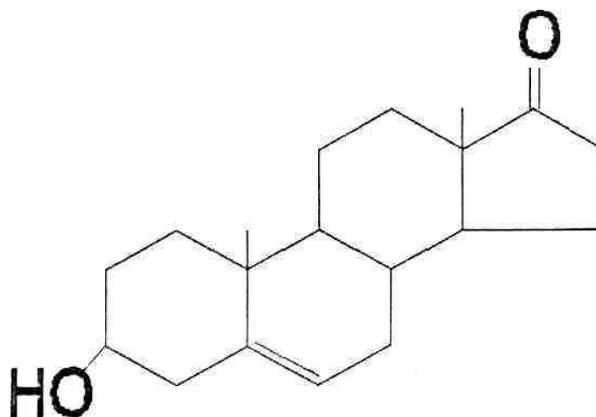


Abb. 5: Dehydroepiandrosteron.

Über Vorkommen und Wirkungen des DHA beim Pferd ist bisher wenig bekannt. Eine an untrainierten männlichen Ratten durchgeführte Studie konstatiert für die mehrwöchige Einnahme von DHA u.a. eine Verringerung der Gewichtszunahme sowie eine Abnahme der Fettpolster bei gleichzeitiger Zunahme des relativen Lebergewichtes (HAMILTON et al., 1991; McINTOSH und BERDANIER, 1991; RATKO et al., 1991; McINTOSH et al., 1993; GARNETT

et al., 2004). HOUGHTON et al. (1990) perfundierten ein Gemisch aus deuteriertem und radioaktiv markiertem DHA in eine Testikulararterie eines in Narkose gelegten Ponyhengstes. Aus dem homogenisierten Hodengewebe konnten folgende DHA-Metaboliten extrahiert werden: Testosteron, 4-Androstendion, verschiedene 5-Androsten-3,17-diol-Isomere, 19-Hydroxytestosteron und 19-Hydroxy-4-androstendion.

2.3.2. Methandriol

Methandriol - MAD - [C₂₀H₃₂O₁₇; 17 α -Methyl-5-androsten-3 β ,17 β -diol] (Abb. 6) ist ein synthetisches Anabolikum mit schwach androgenem Restpotential. Es ist aus DHA synthetisierbar (WADE, 1978; BUDAVI, 1989; STIMAC et al., 2002).

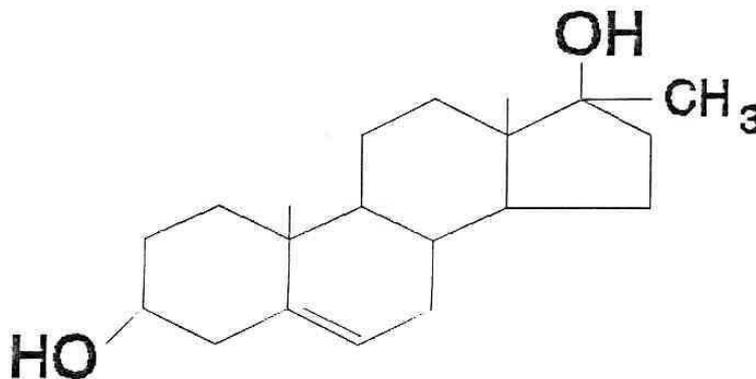


Abb. 6: Methandriol.

Therapeutisch ist der anabole Effekt von MAD u.a. bei Tumorerkrankungen, bei hohen Nitratverlusten infolge von Verbrennungen sowie bei kachektischen Zuständen und in der Rekonvaleszenz angewendet worden. Bei längerfristiger Behandlung kann es dabei zu dem Auftreten eines cholestatischen Ikterus und zu Gelbsucht kommen (WADE, 1978; BUDAVI, 1989; STIMAC et al., 2002). Außer den bereits unter 2.2.2.4. *Anabolikawirkungen beim Sportpferd* aufgeführten Auswirkungen einer MAD-Anwendung auf die Fruchtbarkeit bei Hengsten und Stuten liegen bisher keine weiteren Berichte, z.B. über die Verstoffwechslung oder eine gesicherte leistungssteigernde Wirkung des MAD beim Pferd vor.

2.3.3. 17 α -Methyltestosteron

17 α -Methyltestosteron - 17 α -MT - [C₂₀H₃₀O₂; 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-on] (Abb. 7) ist ein synthetisches Anabolikum mit einem androgenen Restpotential, welches bei oraler Applikation etwa 1/4 bis 1/3 der androgenen Wirkung einer Injektion der gleichen Dosis an Testosteron-Propionat hervorruft. 17 α -MT ist aus MAD synthetisierbar (WADE, 1978; BUDAVI, 1989; BARRETO-ESTRADA et al., 2004; KENNEL et al., 2004).

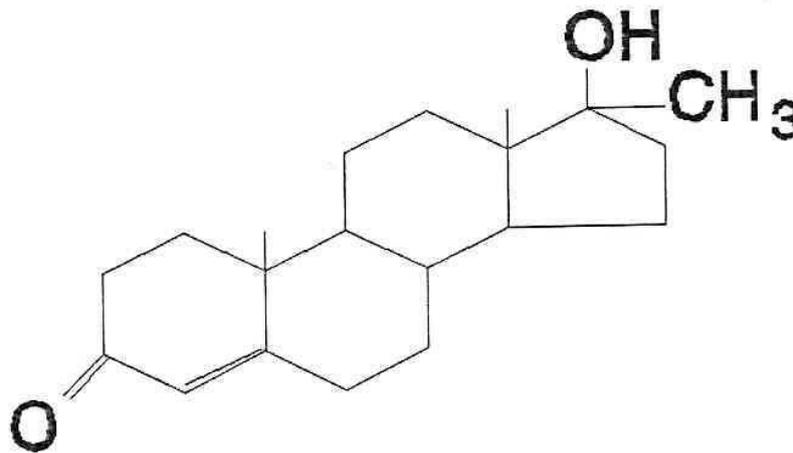


Abb. 7: 17 α -Methyltestosteron.

Auch für 17 α -MT gilt in Bezug auf die anabole Wirksamkeit das bereits für DHA und MAD Angeführte. Es wird weiterhin eingesetzt zu der Behandlung von Anämie und Wachstumsverzögerungen. Neben den bereits erwähnten Nebenwirkungen kann es bei der Langzeitanwendung auch zum Auftreten einer Kreatinurie kommen. Ebenso wurde sehr selten die Entstehung von Leber-Neoplasien beobachtet (WADE, 1978; BUDAVI, 1989; BARRETO-ESTRADA et al., 2004; KENNEL et al., 2004). Beim Pferd wird 17 α -MT zur Erzielung eines leistungssteigernden Effektes eingesetzt. Ob dieser tatsächlich auftritt und über die Verstoffwechslung von 17 α -MT beim Pferd liegen jedoch bisher noch keine gesicherten Erkenntnisse vor.