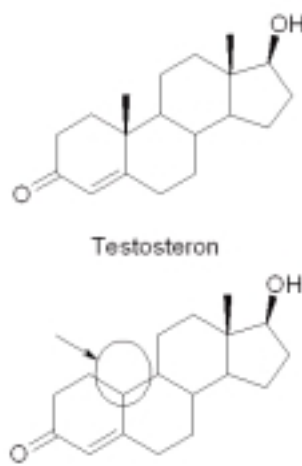


# Nandrolon – et dopingmiddel med mange aspekter

*Idrettsutøvere fattet tidlig interesse for nandrolon som dopingmiddel på grunn av den anabole effekten som gir økt styrke og muskelmasse, og fortsatt er nandrolon et av de mest brukte dopingmidlene. Denne artikkelen er viet nandrolon-problematikken og belyser mange sider av antidopingarbeidet. Nandrolon er et godt eksempel på hvordan arbeidet med dopingkontroll og dopinganalyse har utviklet seg, de mange aspekter man må ta hensyn til i forbindelse med dopinganalyse og hvordan ny kunnskap har forandret antidopingarbeidet. Eksempler som spenner fra forurensede kosttilskudd, via inntak av kjøtt fra dopeddyr til naturlig dannelse av nandrolon i kroppen vil bli omtalt.*

Hanne Solveig Lund<sup>1</sup> og Peter Hemmersbach<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Seks. for Dopinganalyse, Hormonlaboratoriet, Aker Universitetssykehus, <sup>2</sup>Farmasøytisk Inst., UiO

I henhold til § 12-1 i Norges Idrettsforbund og Olympiske Komité's lov er det forbudt å bruke midler som står oppført på WADAs internasjonale dopingliste [1]. Nandrolon (17 $\beta$ -hydroxyestr-4-en-3-on) er et eksempel på et forbudt stoff fra denne listen, og hører til gruppen av anabole stoffer. Nandrolon kan



Figur 1. Strukturformel for testosteron og nandrolon (nortestosteron).

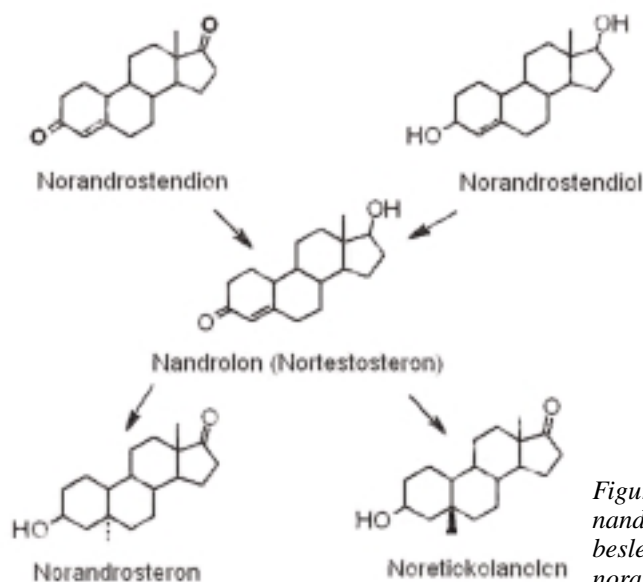
ansees som et «gammelt» dopingmiddel som var mye brukt på 60- og 70-tallet, men nandrolon er fortsatt i forskjellige applikasjonsformer et av de mest brukte dopingmidlene. WADAs statistikk over positive dopingprøver i 2004 viser at funn av anabole androgene steroider utgjør 36 % av alle positive prøver, og av disse er 28,5 % funn av nandrolon-metabolitter [2]. Dette gjør nandrolon til ett av de mest brukte dopingmidlene verden over, bare slått av testosteron og cannabis. Nandrolon omdannes fullstendig i kroppen til to hovedmetabolitter, norandrosteron (NA, 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -estran-17-on) og noretikolanolon (NE, 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -estran-17-on). Funn av disse metabolittene er imid-

lertid ikke entydig knyttet til administrasjon av nandrolon. Metabolittene kan ha en annen opprinnelse, noe denne artikkelen vil belyse. Forbedring av analyseteknikker og stadig lavere deteksjonsgrenser har ført til kjennskap om kroppens naturlige produksjon av nandrolon i konsentrasjoner man tidligere ikke kunne detektere. Derfor er det etablert en grenseverdi for NA i dopingsammenheng. Konsentrasjoner lavere enn 2 ng/ml i urin skal ikke ansees som en positiv dopingprøve [3]. Årsakene til dette vil også bli diskutert her.

## «Gammelt» dopingmiddel

Det anabole androgene steroidet nandrolon ble syntetisert i 1950 av Birch [4] og av Wilds og Nelson i 1953 [5]. Som vist i figur 1 er nandrolon strukturmessig veldig likt testosteron. Bare metylgruppen i 19-posisjon mangler, derfor kalles nandrolon også nortestosteron eller 19-nortestosteron.

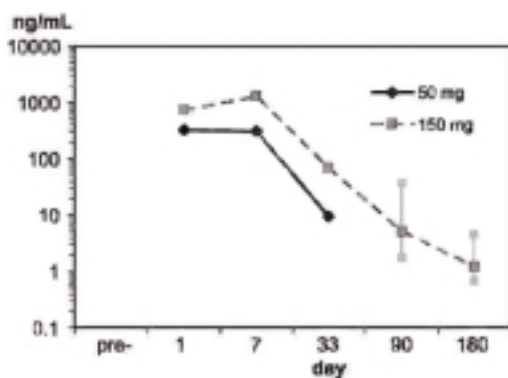
Metabolismen til nandrolon ble undersøkt av Engel i 1958 [6]. Fase I metabolismen av nandrolon følger metabolismen av testosteron i stor grad, med oksidasjon av hydroksygruppen i 17-posisjon ved hjelp av 17 $\beta$ -hydroksysteroid-dehydrogenase som danner et 17-oxo-steroid og reduksjon av dobbeltbindingen i 4-posisjon ved hjelp av 5 $\alpha$ - og 5 $\beta$ -reduktase. Som følge av dette dannes de to hovedmetabolittene NA og NE, som vist i figur 2. Disse skilles i hovedsak ut konjugert til glukuronsyre som glukuronider. Strukturen til hovedmetabolittene ble bekreftet ved hjelp av syntese i 1960 [7] og er beskrevet i en rekke publikasjoner [8-10]. Det dannes også en 3 $\beta$ -hydroksy-isomer (3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -estran-17-on), men denne skilles ut som sulfat og er av liten interesse i dopingsammenheng. NA og NE har også vist seg å være hovedmetabolitter av nandrolon-beslektede steroider som norandrosteron



Figur 2. Metabolisme av nandrolon og de nandrolon-beslektede steroidene norandrosteron og noretikolanolon.



Figur 3. Nandrolondekanoat er virkestoffet i preparatet i Deca Durabolin.



Figur 4. Konsentrasjon av norandrosteron i urin etter injeksjon av henholdsvis 50 mg og 150 mg nandrolondekanoat (semilogaritmisk skala). Fra [9].

(estr-4-en-3,17-dion) og norandrostendiol ( $3\alpha,17\beta$ -dihydroxyestr-4-en) [11]. Metabolisme av nandrolon og nandrolonbeslektede steroider er vist i figur 2.

### Klinisk bruk og misbruk

Til injeksjon administreres nandrolon vanligvis som langkjedede esterderivater. Nandrolondekanoat er virkestoffet i preparatet Deca Durabolin, som er vist i figur 3. Mens misbruket av dette preparatet har økt de siste 50 årene, er den kliniske bruken redusert. I klinisk sammenheng benyttes nandrolon til patologiske tilstander som kjennetegnes ved negativ nitrogenbalanse, katabole tilstander som store brannskader, kreft og AIDS, og forsøksvis for behandling av osteoporose, kronisk nyresvikt og anemi [12-13]. Videre har nandrolon vært gjenstand for mye forskning omkring utvikling av en p-pille for menn.

Misbruk av anabole androgene steroider kjennetegnes ved at flere ulike preparater kombineres, gjerne i tidsintervaller eller «sykluser». Dosene som benyttes i dopingsammenheng er ofte 5-10 ganger høyere enn doser som benyttes ved klinisk bruk [14-15].

På midten av 90-tallet oppsto en ny applikasjonsform. Nandrolon-beslektede steroider som norandrostendiol og norandrostendion ble solgt som orale preparater, uten tilknytning til medisinsk behandling. Denne problematikken omtales mer utfyllende i avsnittet om kosttilskudd og prohormoner.

### Utskillelse av nandrolon og beslektede steroider

Farmakokinetiske studier av nandrolon etter injeksjon av nandrolonestere har blitt gjennomført i serum i en rekke sammen-

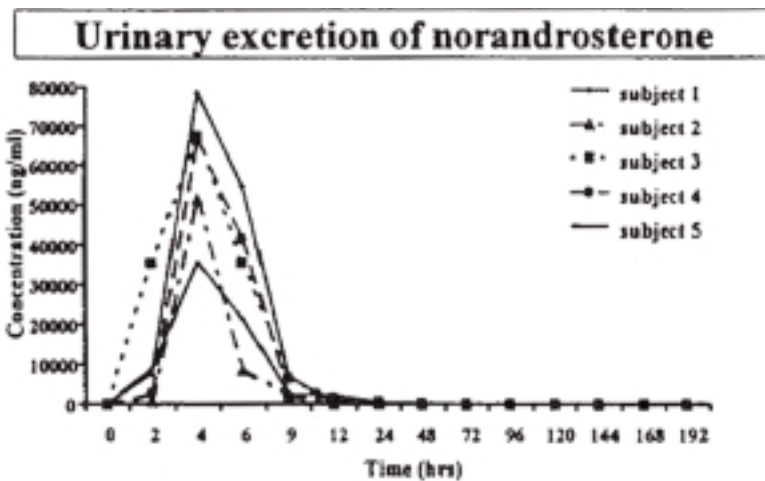
henger, men Bagchus [9] presenterer en god studie som beskriver konsentrasjonsforhold i både serum og urin med data knyttet til forskjellige doseringer. Etter enkeltinjeksjoner av hhv 50, 100 og 150 mg nandrolondekanoat ble nivåene i serum og urin monitorert over tid. Som vist i figur 4 er metabolitten NA sporbar i urin i konsentrasjoner høyere enn grenseverdien på 2 ng/ml i 6 måneder etter injeksjon av en enkelt dose på 150 mg nandrolondekanoat. Etter administrasjon av depotpreparater, hvor nandrolon foreligger som fettløselige, langkjedede esterderivater, kan altså metabolittene NA og NE spores i svært



Figur 6. Eksempel på internettsalg av nandrolon-beslektede steroider som «kosttilskudd».

lang tid etterpå.

Sporbarhet over tid er imidlertid avhengig av administrasjonsform. Etter inntak av de nandrolon-beslektede steroidene som foreligger som tabletter eller kapsler til oralt inntak, skilles metabolittene ut i svært høye konsentrasjoner de første timene. På grunn av en rask fase I metabolisme skilles de raskt ut i urin og er bare sporebare noen få dager etter inntak, se figur 5 fra [16].



Figur 5. Konsentrasjon av norandrosteron i urin hos 5 forsøkspersoner etter inntak av 100 mg 4-norandrostendion. Fra [16].

### Kosttilskudd<sup>1</sup> og prohormoner

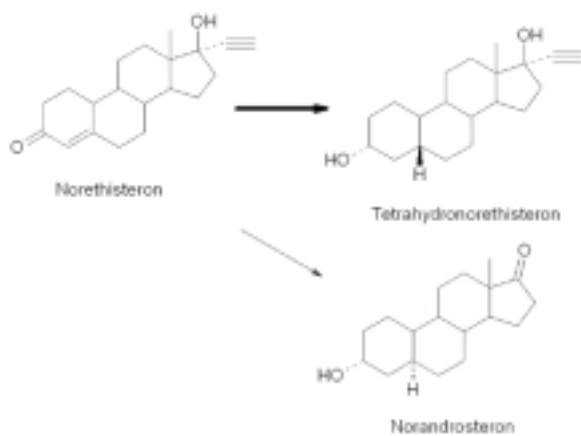
På begynnelsen av 90-tallet dukket det opp noen enkeltstående tilfeller der idrettsutøvere avga en positiv dopingprøve som viste seg å være resultat av inntak av kosttilskudd eller naturpreparater. I disse tilfellene var det hovedsakelig efedrin eller koffein i som ble påvist. Slike stimulerende midler var tilsatt preparatene uten at det var oppgitt på innholdsdeklarasjonen. Oppfølgingen av disse sakene endte med at produktene ble trukket fra markedet. Etter 1995 viste det seg imidlertid at dette problemet tiltok, både med tanke på antall saker og at sakene omfattet også andre dopingmidler, som blant annet anabole androgene steroider.

### Prohormoner

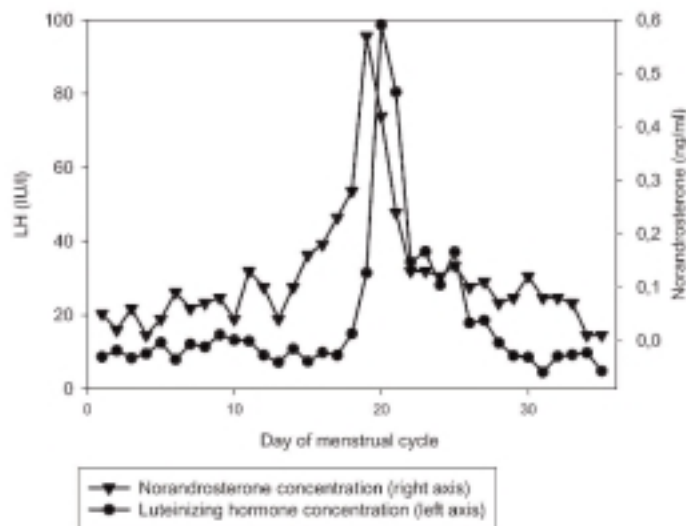
Som nevnt tidligere foreligger de nandrolon-beslektede steroidene norandrostendiol og norandrostendion som orale preparater, og disse steroidene dukket opp på midten av 90-tallet da de ble tilgjengelige som «kosttilskudd». Årsaken var at loven som regulerer kosttilskudd og urtepreparater i USA, den såkalte «The Dietary Supplement Health and Education Act», ble vedtatt i 1994. Begrepet kosttilskudd ble utvidet til å gjelde alt som ikke rammes av den strenge legemiddel- eller steroidlovgivningen, videre ble reguleringen av salg av kosttilskudd og urtepreparater kraftig redusert.

Så lenge preparatene ikke ble markedsført med å ha terapeutisk effekt eller så lenge ingen helseisiko var dokumentert, kunne ikke salgsrestriksjoner iverksettes. Kvalitetskontrollen av kosttilskudd ble overlatt til produsentene. Etter mye arbeid og mange runder ble regelverket i USA strammet inn i 2004.

Norandrostendiol og norandrostendion betegnes ofte som prohormoner eller «for-



Figur 7. Metabolisme av norethisteron til hovedmetabolitten tetrahydronorethisteron og norandrosteron.



Figur 8. Utskillelse av norandrosteron (høyre akse) og luteiniserende hormon, LH (venstre akse) gjennom en menstruasjonssyklus. Fra [41].

løpere». Forbindelsene er kjemisk og farmakologisk nært beslektet med nandrolon. Betegnelsen forløper eller prohormon henpeiler på det at stoffet omdannes til det aktive hormonet i kroppen. Som vist i figur 1 har norandrostendiol og norandrostendion de samme metabolittene som nandrolon, NA og NE. På bakgrunn av en enkelt urinprøve vil man ikke kunne si noe om opphavet til metabolittene. Prohormonene ble designet slik at de omgikk den strenge steroidlovgivningen i USA, og resultatet var at produktene kunne selges uten restriksjoner som kosttilskudd. Selv om preparatene var forbudt i Norge og resten av Europa, kunne de lett skaffes til veie i et raskt voksende internettmarked. Figur 6 viser et eksempel på internettsalg av nandrolon-beslektede steroider som «kosttilskudd». Prohormonene er oppført på WADAs internasjonale dopingliste [1], selv om den prestasjonsfremmende effekten av prohormoner er lite undersøkt [17].

#### Forurensede kosttilskudd

Et annen konsekvens av prohormonsalget er problemet med forurensede kosttilskudd. Utilstrekkelig eller feil merking av

preparater gjør at det er en viss risiko forbundet med inntak av kosttilskudd og urtepreparater. Flere rapporter viser funn av prohormoner i preparater selv der det ikke fremgår av innholdsdeklarasjonen at de er tilsatt. Manglende kvalitetskontroll ved produksjon av preparatene og/eller produktmanipulasjon kan være årsaken til dette. Selv svært lave konsentrasjoner i kosttilskudd, spormengder, kan føre til en positiv dopingprøve [18-20]. En omfattende undersøkelse gjennomført av IOC i tidsrommet 2000-2001, der 634 kosttilskudd fra 13 land ble undersøkt, avslørte at 14,8 % av kosttilskuddene inneholdt prohormoner som ikke var oppført på innholdsdeklarasjonen, men som kunne ha ført til en positiv dopingtest [21]. En undersøkelse gjennomført i Norge på samme tid viser samme tendens [22]. Av 25 undersøkte tilskudd inneholdt 20 prohormoner som ikke var oppgitt på innholdsdeklarasjonen. 13 inneholdt forløpere til nandrolon, 20 inneholdt forløpere til testosteron. Det skal bemerkes at utvalget av leverandører utelukkende var fra høyrisikogruppen.

#### Risikovurdering av kosttilskudd

Med bakgrunn i problemet med bruk av kosttilskudd og risiko for positiv dopingprøve har Olympiatoppen i samarbeid med Det Norske Veritas laget en risikovurdering for kosttilskudd, slik at det skal være enklere for idrettsutøvere å vurdere hva som er forbundet med henholdsvis lav, ukjent og høy risiko. Denne risikovurderingen tar utgangspunkt i type tilskudd, kjøpsmønster og produsenter [23]. Også myndighetene har tatt tak i dette problemet og utarbeidet en omfattende rapport om kostholdsanbefalinger for idrettsutøvere [24].

#### Norethisteron

Ved nedbrytning av norethisteron, virke-

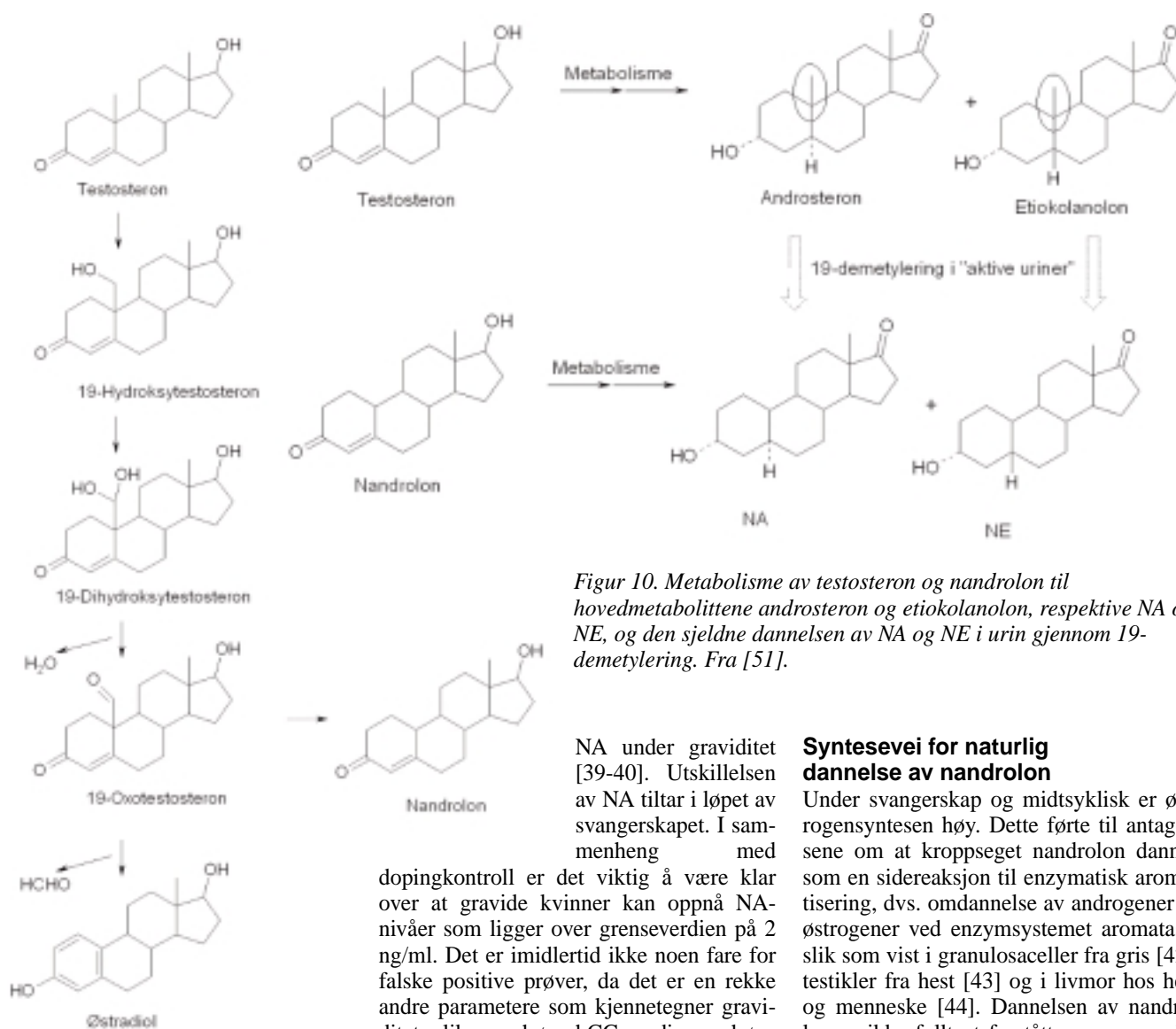
stoffet i ikke forbudte p-pillepreparater, dannes NA som en metabolitt som skiller ut i lave konsentrasjoner. Dette kan føre til en antatt positiv prøve, men tilstedeværelsen av andre karakteristiske metabolitter av norethisteron gjør det uproblematisk å identifisere administrasjon av slike preparater [25]. I figur 7 er strukturformler for norethisteron, hovedmetabolitten tetrahydronorethisteron og NA vist.

#### Doping av dyr, naturlig nandrolonproduksjon i dyr og forurensing i kjøtt

Nandrolon som dopingmiddel har ikke bare vært benyttet av mennesker, men har også vært i bruk i forbindelse med dyreoppdrett og kjøttproduksjon [26]. Hos noen dyrearter, som villsvin, ukastret råne [27] og hest er naturlig nandrolonproduksjon påvist. Nivåene av nandrolon er særlig høye i vev som testikler, lever og nyrer. Inntak av kjøtt fra dyr som er dopet med nandrolon eller kjøtt fra dyr med endogen nandrolonproduksjon, kan føre til utskillelse av NA i urin [28-31]. I Norge holder veterinærmyndighetene og Mattilsynet strengt oppsyn med dette, og sannsynligheten for å få i seg steroidkontaminert mat i Norge må ansees som liten. En ekspertgruppe nedsatt av UK Sports [32] konkluderer med at det ikke er noen stor risiko forbundet med å spise kjøtt som er i vanlig salg, selv om man via matretter basert på innmat fra ukastret råne eller hest kan oppnå NA-nivåer som overskrider grenseverdien på 2 ng/ml. Det kan derfor være klokt å unngå slike matretter, iallfall for idrettsutøvere.

#### Kroppsegen nandrolonproduksjon

De første rapportene om en naturlig produksjon av nandrolon i mennesker ligger 20 år tilbake i tiden [33-34]. Med innføring av stadig mer sensitive analyseteknikker som HRGC-HRMS, en kombinasjon av



Figur 10. Metabolisme av testosteron og nandrolon til hovedmetabolittene androsteron og etiokolanolon, respektive NA og NE, og den sjeldne dannelsen av NA og NE i urin gjennom 19-demetylering. Fra [51].

Figur 9. Foreslått syntesevei (forenklet) for dannelsen av norandrosteron som en sidereaksjon til aromatiseringsen av testosteron til østradiol.

kapillær gasskromatografi kombinert med høyopløselig massespektrometri, i tillegg til en mer omfattende opprensing og prøveoppbevaring, ble det mulig å bestemme steroider som NA ned til svært lave konsentrasjoner. Deteksjonsgrensene ligger i dag hundre ganger lavere enn for 15 år siden. Dette førte til oppdagelsen av at NA skiller naturlig ut i urin hos både kvinner og menn. Det har vært av stor interesse å undersøke forekomsten av endogent produsert NA, og etter hvert har det dukket opp en rekke publikasjoner som beskriver NA av endogen, det vil si kroppsegen opprinnelse [35-38]. Det hører imidlertid til sjeldenhetene at NA-konsentrasjonene overskrider grenseverdien på 2 ng/ml.

#### Utskillelse av NA under graviditet

Det har blitt observert en økt utskillelse av

NA under graviditet [39-40]. Utskillelsen av NA tiltar i løpet av svangerskapet. I sammenheng med dopingkontroll er det viktig å være klar over at gravide kvinner kan oppnå NANivåer som ligger over grenseverdien på 2 ng/ml. Det er imidlertid ikke noen fare for falske positive prøver, da det er en rekke andre parametere som kjennetegner graviditet, slik som høye hCG-verdier og høye nivåer av pregnandiol.

#### Utskillelse av NA gjennom en menstruasjonsyklus

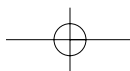
For å undersøke den fysiologiske utskillelsen av NA hos kvinner mer systematisk, ble urinprøver fra 12 frivillige kvinner samlet daglig gjennom en hel menstruasjonsyklus [41]. I disse prøvene ble NA bestemt ned til en deteksjonsgrense på 0,05 ng/ml, 180 pmol/l. Resultatene viser at alle kvinnene skiller ut NA i et karakteristisk mønster gjennom menstruasjonsyklusen. Et tydelig maksimum i NA-konsentrasjonen kunne observeres rett før eggløsningen, som er den tiden da produksjonen av østrogen er på sitt høyeste. Konsentrasjonen i urin var betydelig lavere ved starten av folikkelfasen og ved enden av lutealfasen enn midtsyklisk. Tidspunktet for maksimumskonsentrasjonene var klart relatert til den økte utskillelsen av luteiniserende hormon (LH) midtsyklisk, som vist i figur 8. Imidlertid ble aldri grenseverdien i dopingsammenheng, 2 ng/ml, nådd i noen av prøvene. Den høyeste konsentrasjonen som ble påvist var 0,8 ng/ml.

#### Syntesevei for naturlig dannelsen av nandrolon

Under svangerskap og midtsyklisk er østrogensyntesen høy. Dette førte til antagelsene om at kroppseget nandrolon dannes som en sidereaksjon til enzymatisk aromatisering, dvs. omdannelse av androgener til østrogen ved enzymsystemet aromatase, slik som vist i granuloceller fra gris [42], testikler fra hest [43] og i livmor hos hest og menneske [44]. Dannelsen av nandrolon er ikke fullt ut forstått, men en mulig syntesevei er vist i figur 9. For å studere aromatiseringsreaksjonen har det blitt gjennomført studier i follikkelvæske [45]. Follikkelvæske inneholder betydelige mengder aromatase, og er dermed et velegnet medium til undersøkelsen av denne hypotesen. Produksjonen av nandrolon og østradiol fra granulosa cellekulturer ble studert *in vitro* etter stimulering og hemming av enzymsystemet med henholdsvis testosteron og aromatasehemmeren 4-hydroxyandrostendion. Resultatene indikerer at enzymsystemet aromatase er involvert i dannelsen av både østradiol og nandrolon, og at nandrolon dannes som et biprodukt i aromatiseringsreaksjonen av androgener til østrogen.

#### Fysisk aktivitet

Hypotesen om sammenhengen mellom hard trening og økt utskillelse av NA og NE har lenge vært omdiskutert. En rekke undersøkelser har blitt gjennomført for å belyse hvorvidt dannelsen av NA kan øke med fysisk aktivitet [37, 46-49] eller metabolsk stress [50]. Resultatene er motstridende, og det kan diskuteres om antall forsøkspersoner er tilstrekkelig, om utvalget



av forsøkspersoner er representativt og om forsøksoppsettet er hensiktsmessig. Mye kan imidlertid tyde på at fysisk aktivitet kan føre til en økt utskillelse av NA i urin, men at det er liten sannsynlighet for at nivåene skal overskride grenseverdien på 2 ng/ml. Disse undersøkelsene støtter dermed opprettholdelsen av 2 ng/ml som grenseverdi.

### Forandringer under lagring av urinprøver

I 2005 rapporterte Grosse [51] og medarbeidere om dannelse av NA fra androsteron etter at urinen er avgitt. Denne omdannelsen er vist i figur 10. Fenomenet ble bekreftet ved at urinprøver ble inkubert med deutererte steroider androsteron-D4 og etiokolanolon-D5, og tilstedeværelsen av deuterert NA og NE beviser at omdannelse kan forekomme i visse urinprøver ved lagring. Allikevel må det understrekes at dette fenomenet bare har blitt observert i få urinprøver med spesielle egenskaper. Ved vårt laboratorium i Oslo har det bare blitt observert noen få prøver i løpet av flere år. Det er visse kriterier som må oppfylles for at en slik omdannelse eller ustabilitet skal være aktuelt. Undersøkelsen av kinetikken viser at reaksjonen er påvirkbar av tid, temperatur, og konsentrasjon, noe som tyder på at norsteroidene dannes i en sidereaksjon ved nedbrytningen av androsteron og etiokolanolon. Det produseres mer NE enn NA, noe som understreker den spesielle rollen til 5 $\beta$ -isomerene. Produksjonen av NE er tre ganger høyere enn dannelsen av NA.

### Kan naturlig produksjon skilles fra doping?

Flere forsøk har blitt gjort for analytisk å kunne skille mellom NA av endogent opphav og NA som resultat av administrasjon av nandrolon eller nandrolon forløpere. Le Bizet [52] foreslo en hypotese basert på analyse av både glukuronid- og sulfatkonjugatene. Denne teorien kunne imidlertid ikke verifiseres, heller ikke i våre egne eksperimenter [53]. De mest lovende forsøk på å skille mellom endogent og eksogent NA er gjort ved hjelp av GC-C-IRMS (Gas Chromatography-Combustion-Isotope Ratio Mass Spectrometry). Denne teknikken har vist seg å være til stor nytte for å avgjøre om testosteron er av endogen eller eksogen opprinnelse [54]. Her utnyttes det faktum at det er et signifikant annet forhold mellom fordelingen av <sup>12</sup>C- og <sup>13</sup>C-isotopene i kroppseget testosteron sammenlignet med testosteron fra testosterepreparater. IRMS kan også bidra til å entydig identifisere kilden til nandrolonmetabolitter i urinprøver [55]. Imidlertid har det vist seg å være vanskelig å oppnå tilfredsstillende følsomhet til å kunne detektere tilstrekkelig lave konsentrasjoner av NA.

### Oppsummering

De ovenstående momentene viser at det er knyttet en rekke forhold til tolkningen av et sikkert funn av nandrolonmetabolittene norandrosteron og noretioholanolon i urin. Det foreligger som oftest bare en enkel urinprøve. Prøven representerer et enkeltstående «metabolsk snapshot». Derfor er en vurdering av administrasjonsform, inntatte doser og tidspunkt for inntak bare mulig i begrenset omfang, også når interindividuelle forskjeller i metabolisme taes i betraktning. Dessuten er det umulig å bestemme den nøyaktig strukturen av det administrerte steroidet. Laboratoriet har ansvar for at utøvernes rettssikkerhet er ivaretatt og for å beskytte idrettsutøverne mot falske positive funn. Laboratoriet sikrer bevis for at dopingreglementet er brutt ved at analytiske metoder er «state-of-the-art» og at identifikasjonen av forbudte stoffer er utvetydig og definitiv. WADA har publisert strenge identifikasjonskriterier for påvisning av forbudte stoffer [56]. En slik identifikasjon ved hjelp av kromatografisk separasjon og massespektrometrisk deteksjon følges ved funn av nandrolonmetabolittene av ytterlige vurderinger før det kan fastslås at utøveren har inntatt et forbudt stoff som nandrolon eller dets beslektede prohormoner:

- konsentrasjonen vurderes mot grenseverdien på 2 ng/ml
- mulig graviditet utelukkes hos kvinner
- tillatte medikamenter som gir opphav til de samme metabolittene, utelukkes
- eventuelt utføres en GC-C-IRMS-undersøkelse
- eventuelt sjekkes renheten til kosttilskudd
- mulig ustabilitet under oppbevaringen utelukkes

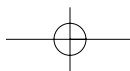
### Fotnoter

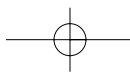
<sup>1</sup> Begrepet kosttilskudd omfatter i denne artikkelen alt fra preparater som tilskudd av vitaminer og mineraler til såkalte ergogene tilskudd som markedsføres for sin prestasjonsfremmende effekt.

### Referanser

1. World Anti Doping Agency, The 2006 Prohibited List. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2006\\_LIST.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2006_LIST.pdf), 2006. (Lest 14.02.2006).
2. World Anti Doping Agency, 2004 Adverse Analytical Findings Reported by Accredited Laboratories. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/LAB-STATS\\_2004.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/LAB-STATS_2004.pdf), 2005. (Lest 14.02.2006).
3. World Anti Doping Agency, Minimum Required Performance Limits for Detection of Prohibited Substances. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/perf\\_limits\\_2.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/perf_limits_2.pdf), 2004. (Lest 14.02.2006).

4. Birch, J.A., Hydroaromatic steroid hormones. I: 10-Nortestosterone. *J Chem Soc*, 1950: p. 367-8.
5. Wilds, J.A. and N.A. Nelson, The facile synthesis of 19-nortestosterone and 19-norandrosterone. *J Am Chem Soc*, 1953. 75: p. 5366-9.
6. Engel, L.L., J. Alexander, and M. Wheeler, Urinary metabolites of administered 19-nortestosterone. *J Biol Chem*, 1958. 231: p. 159-65.
7. Kupfer, D., E. Forchielli, and R.I. Dorfman, 3 $\alpha$ -Hydroxy-19-nor-5 $\alpha$ -androstan-17-one and 19-Nor-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol. *J Org Chem*, 1960. 25: p. 1674-75.
8. Schanzer, W., Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem*, 1996. 42(7): p. 1001-20.
9. Bagchus, W.M., et al., Pharmacokinetic evaluation of three different intramuscular doses of nandrolone decanoate: analysis of serum and urine samples in healthy men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005. 90(5): p. 2624-30.
10. Baume, N., et al., [<sup>13</sup>C]Nandrolone Excretion in Trained Athletes: Interindividual Variability in Metabolism. *Clin Chem*, 2004. 50(2): p. 355-364.
11. Kintz, P., V. Cirimele, and B. Ludes, [Norandrostenolone and noretiocholanolone: metabolite markers]. *Acta Clin Belg Suppl*, 1999. 1: p. 68-73.
12. Felleskatalogen. [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no), ed. H.M. Tørisen. 2005, Oslo. (Lest 14.02.2006).
13. Martindale: The Complete Drug Reference. 34 ed, S.C. Sweetman, Editor. 2005, Suffolk: Pharmaceutical Press.
14. Llewellyn, W., *Anabolics 2006*. 2006, Jupiter: Body of Science.
15. Sinner, D. and M. Bachmann, *Anabole Steroide Das schwarze Buch*. 2004, Gronau: BMS Verlag.
16. Delbeke, F.T., Nutritional Supplements and Doping, in *Biomedical Side Effects of Doping*, C. Peters, T. Schulz, and H. Michna, Editors. 2001, Sport & Buch Strauss: Köln. p. 155-161.
17. Burke, L., B. Desbrow, and M. Minehan, Dietary Supplements and nutritional ergogenic aids in sport, in *Clinical Sports Nutrition*, L. Burke and V. Deakin, Editors. 2000, McGraw-Hill Book Company: Australia. p. 455-553.
18. Ayotte, C., et al., Sport nutritional supplements: quality and doping controls. *Can J Appl Physiol*, 2001. 26 Suppl: p. S120-9.
19. Catlin, D.H., et al., Trace contamination of over-the-counter androstenedione and positive urine test results for a nandrolone metabolite. *Jama*, 2000. 284(20): p. 2618-21.
20. Geyer, H., et al., Positive doping cases with norandrosterone after application of contaminated nutritional supplements. *Deutsche Zeitschrift für sportsmedizin*, 2000. 51(11): p. 378-82.
21. Geyer, H., et al., Analysis of Non-





- Hormonal Nutritional Supplements for Anabolic-Androgenic Steroids - Results of an International Study. *Int J Sports Med*, 2004. 25: p. 124-129.
22. Aarskog, K., *Undersøkelse av Næringsgænzungsmitteln auf Androgen-Anabole Steroide mit Hilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS). Hovedfagsoppgave i legemiddelanalyse for graden Cand. Pharm. Farmasøytisk Institutt, Matematisk Naturvitenskapelig Fakultet, Universitetet i Oslo.* 2001.
  23. *Olympiatoppens risikovurdering av kosttilskudd.* <http://www.nif.idrett.no/files/{E759387E-067B-43CB-9563-D8B543A5C101}.pdf> (Lest 14.02.2006).
  24. *Mat og prestasjon - Kostholdsanbefalinger for idrettsutøvere.* 2003, Oslo: Sosial- og helsedirektoratet.
  25. de Boer, D., et al., The problems of oral contraceptives in dope control of anabolic steroids. *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry*, 1988. 17(2): p. 127-8.
  26. Vanoosthuyze, K., et al., Survey of the hormones used in cattle fattening based on the analysis of Belgian injection sites. *Analyst*, 1994. 119(12): p. 2655-8.
  27. L.A. van Ginkel, et al., Het voorkomen van nortestosteron in eetbare delen van niet gecasteerde mannelijke varkens. *Tijdschr. Diergeneeskd (Nederland)*, 1989. 114: p. 311-14.
  28. Debruyckere, G. and C. Van Peteghem, Detection of 19-nortestosterone and its urinary metabolites in miniature pigs by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography. A.*, 1991. 564(2): p. 393-403.
  29. Debruyckere, G., R. de Sagher, and C. Van Peteghem, Clostebol-positive urine after consumption of contaminated meat. *Clin Chem*, 1992. 38(9): p. 1869-73.
  30. Le Bizec, B., et al., Consequence of boar edible tissue consumption on urinary profiles of nandrolone metabolites. I. Mass spectrometric detection and quantification of 19-norandrosterone and 19-noretiochololone in human urine. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2000. 14(12): p. 1058-65.
  31. De Wasch, K., et al., Consequence of boar edible tissue consumption on urinary profiles of nandrolone metabolites. II. Identification and quantification of 19-norsteroids responsible for 19-norandrosterone and 19-noretiochololone excretion in human urine. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2001. 15(16): p. 1442-7.
  32. Callicott, R., A.T. Kicman, and U.K.S.C. Expert Committee on Nandrolone, Nandrolone Progress Report to the UK Sports Council from the Expert Committee on Nandrolone February 2003. *International Journal of Sports Medicine*, 2003. 24(8): p. 620-6.
  33. Dehennin, L., et al., Presence de 19-norandrostendione et de 19-nortestosterone dans les fluides folliculaires humain et equin. *Pathol. Biol.*, 1984. 32: p. 828-829.
  34. Dehennin, L., M. Jondet, and R. Scholler, Androgen and 19-norsteroid profiles in human preovulatory follicles from stimulated cycles: an isotope dilution-mass spectrometric study. *J Steroid Biochem*, 1987. 26(3): p. 399-405.
  35. Dehennin, L., Y. Bonnaire, and P. Plou, Urinary excretion of 19-norandrosterone of endogenous origin in man: quantitative analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999. 721(2): p. 301-7.
  36. Le Bizec, B., et al., Evidence for the presence of endogenous 19-norandrosterone in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999. 723(1-2): p. 157-72.
  37. Robinson, N., et al., Detection of nandrolone metabolites in urine after a football game in professional and amateur players: a Bayesian comparison. *Forensic Sci Int*, 2001. 122(2-3): p. 130-5.
  38. Van Eenoo, P., et al., Endogenous origin of norandrosterone in female urine: indirect evidence for the production of 19-norsteroids as by-products in the conversion from androgen to estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2001. 78(4): p. 351-7.
  39. Reznik, Y., et al., Rising plasma levels of 19-nortestosterone throughout pregnancy: determination by radioimmunoassay and validation by gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 64(5): p. 1086-8.
  40. Mareck-Engelke, U., et al., The Appearance of Urinary 19-Norandrosterone During Pregnancy. *European Journal of Sport Science*, 2002. 2(2): p. 1-7.
  41. Hemmersbach, P., A.H. Hågensen Jetne, and H. Lund, Determination of urinary norandrosterone excretion in females during one menstrual cycle by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*, 2006. in press.
  42. Khalil, M.W., et al., Formation of 4-oes-trene-3,17-dione (19-norandrostenedione) by porcine granulosa cells in vitro is inhibited by the aromatase inhibitor 4-hydroxyandrostenedione and the cytochrome P-450 inhibitors aminogluthetimide phosphate and ketoconazole. *J Endocrinol*, 1989. 120(2): p. 251-60.
  43. Dintinger, T., et al., Synthesis and aromatization of 19-norandrogens in the stallion testis. *J Steroid Biochem*, 1989. 32(4): p. 537-44.
  44. Dintinger, T., et al., Androgen and 19-norandrogen aromatization by equine and human placental microsomes. *J Steroid Biochem*, 1989. 33(5): p. 949-54.
  45. Lund, H.S., et al., Synthesis of nandrolone in the human ovary, in *Recent Advances in Doping Analysis*, W. Schanzer, et al., Editors. 2002, Sport und Buch Strauss: Köln. p. 23-33.
  46. de Geus, B., et al., Norandrosterone and noretiochololone concentration before and after submaximal standardized exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 2004. 25(7): p. 528-32.
  47. Schmitt, N., et al., Nandrolone excretion is not increased by exhaustive exercise in trained athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2002. 34(9): p. 1436-9.
  48. Gambelunghe, C., M. Somavilla, and R. Rossi, Testing for nandrolone metabolites in urine samples of professional athletes and sedentary subjects by GC/MS/MS analysis. *Biomedical Chromatography*, 2002. 16(8): p. 508-12.
  49. Le Bizec, B., et al., Endogenous nandrolone metabolites in human urine. Two-year monitoring of male professional soccer players. *Journal of Analytical Toxicology*, 2002. 26(1): p. 43-7.
  50. Reznik, Y., et al., Urinary nandrolone metabolites of endogenous origin in man: a confirmation by output regulation under human chorionic gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(1): p. 146-50.
  51. Grosse, J., et al., Formation of 19-norsteroids by in situ demethylation of endogenous steroids in stored urine samples. *Steroids*, 2005. 70(8): p. 499-506.
  52. Le Bizec, B., et al., Endogenous nandrolone metabolites in human urine: preliminary results to discriminate between endogenous and exogenous origin. *Steroids*, 2002. 67(2): p. 105-10.
  53. Lund, H.S., et al., Inter-Laboratory Study of Low Levels of Nandrolone Metabolites, in *Recent Advances in Doping Analysis*, W. Schanzer, et al., Editors. 2004, Sport und Buch Strauss: Köln. p. 485-489.
  54. Shackleton, C.H., et al., Confirming testosterone administration by isotope ratio mass spectrometric analysis of urinary androstanediols. *Steroids*, 1997. 62(4): p. 379-87.
  55. Ayotte, C., et al., GC/C/IRMS and GC/MS in "Natural" Steroids Testing, in *Recent Advances in Doping Analysis*, W. Schanzer, et al., Editors. 2001, Sport und Buch Strauss: Köln. p. 133-143.
  56. World Anti Doping Agency, Identification Criteria for Qualitative Assays Incorporating Chromatography and Mass Spectrometry. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/criteria\\_1\\_2.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/criteria_1_2.pdf), 2003. (Lest 14.02.2006).

