

Schmidt W¹, Prommer N¹, Steinacker JM², Böning D³

Sinn und Unsinn von hämatologischen Grenzwerten im Ausdauersport - Folgerungen aus den Dopingskandalen von Turin 2006

Sense or absurdity of maximum permissible haematological values in endurance sports. Consequences arising out of the doping affairs of Turin 2006

¹ Abt. Sportmedizin/Sportphysiologie, Universität Bayreuth

² Sektion Sport und Rehabilitationsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

³ Institut für Sportmedizin, Charité- Universitätsmedizin, Berlin

Zusammenfassung

Wie die jüngsten Ereignisse der Olympischen Spiele in Turin zeigen, ist das Problem der Blutmanipulation im Ausdauersport bei weitem nicht gelöst. Die als Screening Verfahren genutzten Grenzwerte für [Hb] und Hkt sind erneut in die Diskussion gekommen, da sie zum Teil starken kurzfristigen Schwankungen unterliegen, die von den Regeln der einzelnen Verbände kaum oder nicht beachtet werden. Zu einer physiologischen Veränderung der Grenzwertgrößen tragen die Tageszeit, die Körperposition, der ernährungsbedingte und höhenabhängige Hydratationszustand und eine Trainingskarenz bei. Variationen im Hkt um über 3 % und in der [Hb] um über 1g/dl können folglich nicht nur durch manipulative Maßnahmen, sondern auch durch Plasmavolumenschwankungen erklärt werden. Da zudem in Zukunft eine Vielzahl von erythropoetischen Substanzen verfügbar sein wird, deren Missbrauch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden kann, ist es umso wichtiger, ein Verfahren zu entwickeln, welches die totale Hämoglobinmenge als zentrale Zielgröße einer jeden Manipulation kontrolliert. Durch eine flächendeckende wiederholte Anwendung dieses Verfahrens könnten Veränderungen der Dopingzielgröße kontinuierlich verfolgt werden, ohne dass Variationen im Plasmavolumen als Störgröße auftreten.

Schlüsselwörter: Erythropoetin, Blutdoping, totale Hämoglobinmasse, FIS, Antidoping

Blutmanipulationen im Ausdauersport

In allen Ausdauerdisziplinen stellen Blutmanipulationen ein gravierendes, möglicherweise sogar existenzielles Problem dar. In den vergangenen Jahren standen die autologen und homologen Bluttransfusionen sowie die Anwendung von rekombinantem Erythropoietin (rhEPO), welches aus Hamsterzelllinien gewonnen wird, im Vordergrund. Während unmittelbar nach der Markteinführung von Erythropoietin hohe Dosierungen angewandt wurden, besteht die Strategie nun eher darin, mit langfristig niedrig dosiertem rhEPO die Nachweisschwelle des direkten Urintests nicht zu überschreiten. Mit der Entwicklung von menschlichem rhEPO wird zudem ein spezifischer Nachweis äußerst schwierig, da eine Unterscheidung zwischen dem endogenen und von außen zugeführten EPO kaum mehr möglich ist. Verschärft wird die Situation dadurch, dass sich zusätzlich zum menschlichen

Summary

As the recent events at the Olympic Games in Turin demonstrate, the problem of blood manipulation in endurance sports is a long way from being solved. The limit values for [Hb] and Hkt used in the screening procedures are again under discussion, since they may be subject to pronounced, brief fluctuations which are hardly taken into account or even totally ignored by the regulations of the individual leagues. Among the factors which contribute to physiological changes in the borderline parameters are the time of day, position of the body, nutritional and altitude related hydration state and interruption in training. Variations in Hkt of more than 3 % and in [Hb] of more than 1g/dL can therefore be explained not only by manipulative measures, but also by fluctuations in plasma volumes. Since a number of erythropoietic substances will be available in future for which detection of abuse will not be unequivocally possible, it becomes even more important to develop a process which controls total hemoglobin quantity as a central parameter of any manipulation. Changes in doping parameters could be continuously monitored with broad, repeated application of this procedure, without confusion due to variations in plasma volume.

Key Words: Erythropoetin, blood doping, total haemoglobin mass, FIS, anti doping

rhEPO Substanzen in der Entwicklung oder bereits in der klinischen Prüfung befinden, welche die endogene Produktion von EPO über HIF-1 stimulieren und somit noch nicht detektiert werden können. Auch die genetische Manipulation, wie z.B. durch Repoxygen, ist bereits im Tierexperiment erprobt und in der Sportpraxis schon bekannt. Das Ziel aller dieser Manipulationsarten ist es, die totale Hämoglobinmenge (tHb) des Körpers und damit die Sauerstofftransportfähigkeit zu erhöhen.

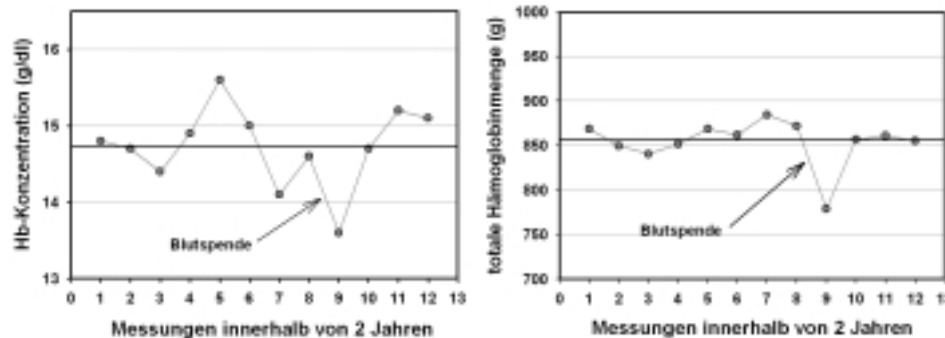
Die Effizienz dieser Maßnahmen wird durch Querschnittuntersuchungen an nicht gedopten Athleten bestätigt, die eine enge Abhängigkeit der VO_{2max} von der tHb (2, 4, 11) und dem Blutvolumen (2, 11) beschreiben. Ausdauersportler zeigen physiologischerweise schon um bis zu 100 % höhere tHb und Blutvolumenwerte, wohingegen die Hämoglobinkonzentration [Hb] und der Hämatokrit (Hkt) infolge eines überproportional erhöhten Plasmavolumens reduziert sind.

Physiologische Variationen von [Hb] und Hkt

Erstaunlicherweise findet man aber gerade bei professionellen Ausdauersportlern häufig höhere Werte für [Hb] und Hkt als bei Untrainierten (u.a. 17). Dies könnte durch Blutmanipulation erklärt werden, da die Expansion der Erythrozytenmenge (rhEPO-Gabe oder Erythrozyteninfusion) bei gleichbleibendem oder abnehmendem Plasmavolumen die Relativgrößen [Hb] und Hkt ansteigen lässt.

Zu den olympischen Spielen in Sydney wurden ein indirektes und ein direktes Nachweisverfahren zur Aufdeckung von Doping mit rhEPO entwickelt (6, 8), von denen das direkte Verfahren heute angewandt wird (ISU 2005). Der Nachteil dieses Verfahrens liegt darin, dass es nur rhEPO aus der Hamsterzelllinie in relativ hohen Konzentrationen detektiert, jedoch keine Bluttransfusionen. Zudem wird es die zukünftigen Manipulationsformen nicht aufdecken können und auch zurzeit wegen der aufwendigen und kostspieligen Durchführung nicht flächendeckend bei allen Ausdauersportlern eingesetzt.

Abbildung: Totale Hämoglobinmenge (tHb) und Hämoglobinkonzentration im Verlauf von 2 Jahren. Ein Blutverlust wird durch die Bestimmung der tHb eindeutiger identifiziert als durch die [Hb]. Mit Ausnahme des Blutverlustes bleibt die tHb konstant, während die [Hb] um 1,6g/dl schwankt (Unterschied zwischen Messung 5 und 7).



Von den einzelnen Verbänden, wurden daher Obergrenzen für Hkt oder [Hb] eingeführt, die offiziell dem Schutz des Sportlers dienen, ebenfalls aber zur Einschränkung der Manipulation führen sollen. Die augenblicklichen Grenzen sind jedoch nicht einheitlich und liegen zum Beispiel bei der UCI (Union Cycliste Internationale 1997) bei einem Hkt von 50 % bei Männern und 47 % bei Frauen. Bei der FIS (Fédération Internationale de Ski 2005) und der ISU (International Skating Union 2005) liegen die Grenzwerte der [Hb] bei 17,0 bzw. 16,0g/dl und bei 18,0 bzw. 16,5g/dl. Nach den Regeln der ISU werden die Grenzwerte in der Höhe auf 18,5 bzw. 17,0g/dl angehoben.

Im Verlauf der letzten Jahre konnten die Effekte dieser Grenzwertfestlegung eindrucksvoll gezeigt werden. Während die mittlere [Hb] im Skilanglauf im Jahre 1989 noch unterhalb derjenigen der Normalbevölkerung lag, stieg sie bis 1996 deutlich an, wobei extreme Werte von über 19g/dl gemessen wurden. Nach Einführung der [Hb]-Obergrenze verschwanden die Extremwerte, wohingegen die mittleren Werte immer noch deutlich oberhalb derjenigen von 1989 lagen (17). Dies ist ein starkes Indiz dafür, dass zwar exzessive Manipulationen vermieden werden, das Problem aber bei Weitem nicht gelöst ist.

Neben diesen zumindest teilweise positiven Auswirkungen der Grenzwerte müssen jedoch auch negative Aspekte für den einzelnen Sportler beachtet werden: Beide Grenzwerte sind nur eingeschränkt valide Messgrößen. Generell sind die im cubitalvenösen Blut gemessenen Werte ca. 10 % höher als die des Gesamtblutes, wobei es hier individuelle Variationen gibt, die unter anderem von der Höhe (10) und dem Vorliegen bestimmter Krankheitsformen (15) beeinflusst werden. Auch zwischen venösem und arterialisiertem Blut, wie es z.B. aus dem Ohrläppchen entnommen wird, bestehen Differenzen von ca. 5-8 % (z. B. 5)

Wichtiger ist jedoch, dass beide Grenzwerte akut von internen und externen Einflussfaktoren maßgeblich beeinflusst werden, die auf Veränderungen des Plasmavolumens beruhen (Übersicht der Effekte siehe 12, 13).

Beide Größen sinken in der Nacht um 5-6 %, eine gleichsinnige Veränderung ist bei Lagewechsel vom Stehen zum Liegen innerhalb von 15 min zu beobachten. Das Trinken von 1 Liter isotoner Kochsalzlösung führt zu einer Reduktion von 8 % nach 60min. Auch längerfristige Trainings- und Wettkampfperioden senken beide Größen beträchtlich; so fiel der Hkt während der 10-tägigen Niedersachsenradrundfahrt im Jahr 1988 bei einer Spitzemannschaft von 46,4 ±1,5 % auf 41,2 ±1,1 % am sechsten Tag ab.

Effekte, die zu einem Anstieg beider Grenzwertgrößen führen, sind akute Belastungen, Höheneinflüsse und Trainingspausen. Gut trainierte Sportler reagieren schon bei 150W mit einer Erhöhung der [Hb] von 0,4g/dl; bei maximaler Belastung steigt sie um 1,4g/dl an und benötigt ca. 60min bis der Ausgangswert wieder erreicht ist.

Eigene bislang unveröffentlichte Daten zeigen 2 Tage nach Aufstieg auf 3 500m einen mittleren Anstieg der [Hb] von 1,5g/dl, der zwischen 0,6 und 2,6g/dl schwankte. Diesen individuellen Variationen lagen Plasmavolumenverluste zwischen 180 und 910ml zu Grunde. Auch wenn die Veränderungen in geringeren Höhen weniger deutlich ausfallen, müssen sie beachtet werden, wie es zum Teil schon in dem Reglement der ISU (ISU 2005) getan wird. Von Bedeutung sind weiterhin Phasen reduzierten Trainings oder Trainingspausen, in denen ebenfalls ein Plasmavolumenverlust stattfindet, was [Hb] und Hkt folglich ansteigen lässt. Dies kann auch in den Tapering-Phasen ohne Trainingsbelastung vor großen Wettkämpfen zutreffen (16). So fanden Lormes et al. (2003; 7) anhand von 5121 Hkt-Messungen aus 13 Jahren einen signifikanten Anstieg des Hkt vom letzten Trainingslager zu den unterschiedlichen Weltmeisterschaftsorten von

47,1 ± 3,0 % auf 48,0 ± 3,1 %, wobei entsprechende Veränderungen häufig schon nach den Flugreisen auftraten. In solchen Fällen dürften mangelnde Trainingseffekte, geringe Flüssigkeitszufuhr und Hypoxieexposition synergistisch auf den Hkt-Anstieg wirken.

Im Folgenden soll nun beispielhaft dargestellt werden, welche quantitativen Auswirkungen Plasmavolumenverschiebungen und Blutmanipulationen auf den Hkt-Wert haben.

Bei Annahme einer tHb von 700g und eines Blutvolumens von 5300ml, was den Werten einer gut ausdauertrainierten 54kg schweren Frau entspricht, würde der Anstieg im Hkt von 44 % (entsprechend ca. 14,7g/dl) auf 47 % (15,7g/dl) durch eine Abnahme des Plasmavolumens von 340ml oder, bei unverändertem Blutvolumen, durch eine Zunahme des Erythrozytenvolumens von 160ml, d.h. eine Zunahme der tHb um 53g verursacht werden. Ein unverändertes Blutvolumen liegt aufgrund des Gauer-Henry-Reflexes vor, der bei einer Volumenexpansion z.B. durch Bluttransfusionen zu einer Diurese führt (3). Wenn nach einer solchen Manipulation die diuretischen Prozesse noch nicht vollständig abgeschlossen sind, würde der oben genannte Anstieg im Hkt mit einer höheren Transfusionsmenge korrelieren.

Ein Anstieg des Hkt in der o.g. Größenordnung kann folglich sowohl durch Manipulation oder durch eine Kombination mehrerer Einflussfaktoren auf das Plasmavolumen erklärt werden.

Lösungsmöglichkeiten

Diese Berechnungen zeigen, dass Veränderungen in [Hb] oder Hkt keine sicheren Indikatoren eines Dopingvergehens sind. Das mindeste, was rasch erfolgen muss, ist eine Standardisierung der Blutentnahme in Bezug auf Körperstellung, Tageszeit, vorhergehende Belastung und Höhe sowie eine Korrektur der Vorschrift der FIS, in der der [Hb]-Grenzwert mit 17 (Männer) bzw. 16 (Frauen) mg/ml angegeben ist, was nicht 16, sondern 1,6 g/dl entspricht (18). Auch könnte die schon bestehende Testbatterie bei den indirekten Methoden (ON-, OFF-model) um eine weitere Größe eASAT erweitert werden, die abschätzen lässt, ob ungewöhnlich viele junge Erythrozyten im Blut vorhanden sind (1).

In Anbetracht der zukünftigen Manipulationsmöglichkeiten, die eine spezifische Detektierung in vielen Fällen nicht erlauben werden, wäre aber ein einfach durchzuführendes zuverlässiges Screeningverfahren wünschenswert, welches die manipulierte Zielgröße direkt, d.h. die tHb bestimmt (s. Abb. 1). Unabhängig von der zugefügten stimulierenden Substanz und unabhängig von Plasmavolumenveränderungen kann so der Effekt eines Dopings sichtbar gemacht werden.

In der Praxis könnte dies so aussehen, dass die tHb während der gesamten Karriere eines Sportlers mehrfach im Jahresverlauf bestimmt und in einem Blutpass kenntlich gemacht wird. Auf diese Weise kann ein individueller Datenpool erstellt werden, dessen Aussagekraft mit jeder neuen Messung verbessert wird. Voraussetzung ist, dass im Jahresverlauf nur unwesentliche Schwankungen der tHb erfolgen. In einer ersten Pilotstudie haben wir dieses Konzept an Aus-

dauersportlern überprüft und im Jahresverlauf mittlere Abweichungen vom individuellen Mittelwert von 1,8 % gefunden, wobei die maximale individuelle Abweichung bei 4,9 % lag (9). Da der mittlere Anstieg der tHb nach Manipulation mit EPO bei 12 % liegt (8) könnte so eine Abgrenzung zu physiologischen Variationen vorgenommen werden. Das heißt, dass bei einem plötzlichen Abweichen vom Vorwert oder vom gesamten Mittelwert des individuellen Datenpools ein Dopingverdacht vorliegt, der mittels spezifischerer Folgetests bewiesen werden müsste. Wenngleich die tHb-Bestimmung im Vergleich zur Messung von [Hb] oder Hkt etwas aufwändiger ist (ca. 10-15 min, 14), so ist sie eine angemessene Vorgehensweise, um zur Problemlösung beizutragen. Allerdings führt dieser Weg zur weiteren Offenlegung medizinischer Daten und somit letztendlich zum gläsernen Athleten.

Literatur

1. Böning D, Cristancho E, Robinson Y: Neue Aspekte zum Nachweis von Erythropoietin-Doping, in: Bundesinstitut für Sportwissenschaft (Hrsg.): BISp-Jahrbuch 2003, Bonn, 2004, 197-202.
2. Böning D, Cristancho E, Serrato M, Reyes O, Mora M, Coy L, Rojas J: Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *Int J Sports Med* 25 (2004) 561-568.
3. Böning D, Skipka W: Renal blood volume regulation in trained and untrained subjects during immersion. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 42 (1979) 247-254.
4. Gore CJ, Hahn AG, Burge CM, Telford RD: VO₂max and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *Int J Sports Med* 18 (1997) 477-482.
5. Hutler M, Beneke R, Böning D: Determination of circulating hemoglobin mass and related quantities by using capillary blood. *Med Sci Sports Exerc* 32 (2000) 1024-1027.
6. Lasne F, De Ceaurriz J: Recombinant erythropoietin in urine. *Nature* 405 (2000) 635.
7. Lormes W, Liu Y, Altenburg D, Schmidt HP, Steinacker JM: Die Veränderung des Hämatokrits bei jugendlichen Hochleistungsrudern während der Vorbereitungs-trainingslager und bei Weltmeisterschaften (Abstract). *Dtsch Z Sportmed* 54 (2003) S64.
8. Parisotto R, Gore CJ, Emslie KR, Ashenden MJ, Brugnara C, Howe C, Martin DT, Trout GJ: A novel method utilizing markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica* 85 (2000) 564-572.
9. Prommer N, Schoch C, Heinrich L, Schumacher O, Vogt S, Schmid A, Schmidt W: Regular measurements of total haemoglobin mass – a new tool to detect blood manipulations in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 37 (2005) 371.
10. Sanchez C, Merino C, Figallo M: Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol* 28 (1970) 775-778.
11. Schmidt W: Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler. *Dtsch Ztschr Sportmed* 50 (1999) 341-349.
12. Schmidt W: Hämatokrit - Standards der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed* 53 (2002) 325-326.
13. Schmidt W, Biermann B, Winchenbach P, Lison S, Böning D: How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *Int J Sports Med* 21 (2000) 133-138.
14. Schmidt W, Prommer N: The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *Eur J Appl Physiol* 95 (2005) 486-495.
15. Schreiber SS, Bauman A, Yalow RS, Berson SA: Blood volume alterations in congestive heart failure. *J Clin Invest* 33 (1954) 578-586.
16. Shepley B, MacDougall JD, Cipriano N, Sutton JR, Tarnopolsky MA, Coates G: Physiological effects of tapering in highly trained athletes. *J Appl Physiol* 75 (1993) 1433-1435.
17. Videman T, Lereim I, Hemmingsson P, Turner MS, Rousseau-Biachi M-P, Jenouire P, Raas E, Schönhuber H, Rusko H, Stray-Gundersen J: Changes in hemoglobin values in elite cross-country skiers from 1987 to 1999. *Scand Med Sci Sports* 10 (2000) 98-102.
18. <http://www.fis-ski.com/data/document/fis-proceduralguidelines2005-2006.pdf>