

<sup>1</sup>Böning D, <sup>2</sup>Maassen N

# Wirkungsmechanismen von Erythropoetindoping

## *Mechanisms of doping with Erythropoietin*

<sup>1</sup>Sportmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

<sup>2</sup>BE Sportphysiologie/Sportmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Vorstellung, dass Erythropoetindoping allein durch Zunahme des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut wegen des Anstiegs der Hämoglobinkonzentration wirkt, ist zu einfach. Eine Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit durch diesen Mechanismus kann nur erfolgen, wenn der optimale Hämatokrit nicht überschritten wird; oberhalb davon sinkt das maximale Herzzeitvolumen wegen der steil ansteigenden Blutviskosität ab. Der vergrößerte Sauerstoffgehalt kann daher nur wirken, wenn der normale Hämatokrit des Menschen während Arbeit suboptimal ist. Wegen der Gesundheitsrisiken hoher Hämatokrite könnte die evolutionäre Selektion dies verursacht haben. Andere Faktoren für eine Leistungsverbesserung durch Erythropoetin dürften sein: eine vergrößerte Diffusionskapazität für Sauerstoff, ein höherer Anteil junger Erythrocyten mit guten funktionellen Eigenschaften, eine Zunahme des Blutvolumens, eine Vasokonstriktion, eine Verhinderung von Schäden durch Radikale, eine Verbesserung der Stimmung durch cerebrale Effekte des Hormons und Placebowirkungen. Die Bedeutung letzterer ist unbekannt, da es kaum fehlerfreie Doppelblindstudien über den Einfluss von Erythropoetin gibt. Insgesamt sind die Wirkungen von Erythropoetindoping multifaktoriell und nicht auf die Vergrößerung des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut beschränkt.

**Schlüsselwörter:** Blutdoping, Erythrocyten, optimaler Hämatokrit, Placebo

### EINLEITUNG

Laien, aber auch viele Wissenschaftler sind davon überzeugt, dass Erythropoetin (Epo)-Doping allein durch Zunahme des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut wegen des Anstiegs der Hämoglobinkonzentration ([Hb]) wirkt. Es ist aber keineswegs so, dass grundsätzlich gilt: höhere Hämoglobinkonzentration = mehr Sauerstofftransport = mehr Leistung. Dies zeigen einige im Folgenden beschriebene, wenig bekannte Phänomene, so dass man auch Modifikationen dieser Vorstellung und andere Mechanismen in Betracht ziehen muss.

1. Ausdauertraining mit Zunahme der  $\dot{V}O_{2,max}$  führt zu einer leichten Absenkung der Hämoglobinkonzentration, da das Erythrocytenvolumen dabei zunimmt, aber weniger als das Plasmavolumen (Hämodilution, z. B. (24)). Warum benutzt der Organismus nicht die Erhöhung der Hämoglobinkonzentration? Ein Eisenmangel als Erklärung liegt in den meisten Fällen nicht vor.
2. Die maximale Sauerstoffaufnahme korreliert bei gesunden Personen nicht oder nur schwach mit der Hämoglobinkonzentration bzw. dem Hämatokritwert, dagegen gut mit dem Blutvolumen (z. B. (10)).

### SUMMARY

The wide-held opinion on the mechanism of doping with erythropoietin is rather simple, considering only an increased oxygen content of arterial blood because of a rise in hemoglobin concentration. An improvement of aerobic performance by this mechanism can only result if the optimal hematocrit is not exceeded; above the optimum, maximal cardiac output is reduced by the steep increase of blood viscosity. Therefore, the increased oxygen content of blood is only helpful if the normal hematocrit of man during exercise is suboptimal. The health risk of high hematocrit might have caused such a selection during evolution. Other factors for performance improvement by erythropoietin might be: augmented diffusion capacity for oxygen, increased percentage of young red cells with good functional properties, increase of the blood volume, vasoconstriction, inhibition of damage by radicals, improvement of mood by cerebral effects of the hormone, and placebo effects. The importance of the latter is unknown since perfect double-blind studies are rare. On the whole, the effects of erythropoietin doping are multifactorial and not restricted to the increase in arterial oxygen content.

**Key words** blood doping, erythrocytes, optimal hematocrit, placebo

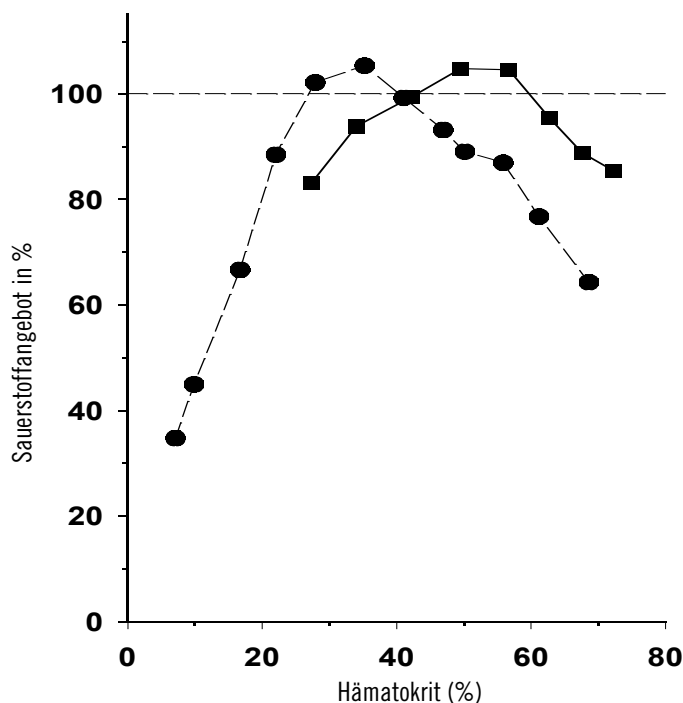
3. Äthiopier und Tibeter leben seit mehr als 20.000 Jahren in großer Höhe und sind daher die am besten genetisch für diese Umwelt angepassten Menschen. Sie haben nur eine kleine oder überhaupt keine Zunahme der Hämoglobinkonzentration und sind trotzdem leistungsfähig (9). Auch Kenianer haben keine erhöhten Hämoglobinkonzentrationen, weder in 2.100 m Höhe (15,8 + 1,4 g/dl) noch nach Abstieg ins Tiefland (Abnahme um 1,7 g/dl in der ersten Woche (3)). Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration (vor allem durch Hämodilution) findet man regelmäßig auch nach der Rückkehr vom Höhentraining bei Sportlern aus dem Flachland, daher kann eine eventuelle Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit in Normoxie nicht mit dieser Größe zusammenhängen (8).

Zweifeln an der Bedeutung einer Erhöhung der ([Hb]) scheint zu widersprechen, dass Pferde, Hunde und Lamas beim Laufen ein Erythrocytenkonzentrat aus ihrer Speichermilz entleeren und damit Hämatokritwerte von bis zu 60% erreichen; ihre maximale Sauerstoffaufnahme ist mit etwa 140 ml/kg\*min fast doppelt so hoch wie bei einem Hochleistungssportler (12). Der Mensch steigert den Hämatokrit während Muskelarbeit nur um maximal

etwa 5%; dabei spielt die Milz lediglich eine zweitrangige Rolle (19). Die wesentliche Ursache ist Wasserverschiebung in die Muskeln, dadurch kommt es zur Hämokonzentration und einer vorübergehenden Blutvolumenabnahme.

Die obengenannten Tiere können sich die starke Hämatokritzunahme leisten, weil ihre Erythrocyten viel kleiner als beim Menschen sind (Volumen weniger als 50 fl gegenüber 90 fl, (2)) und leichter durch enge Gefäße passieren.

Das Problem bei hohem Hämatokrit ist nämlich die überproportionale Steigerung der Viskosität ab etwa 45-50%. Oberhalb eines optimalen Hämatokrits wird das maximale Herzzeitvolumen geringer, da das Herz die zunehmende Pumpleistung wegen des Reibungswiderstandes nicht mehr aufbringen kann. Der gesteigerte Sauerstoffgehalt des Blutes nützt nichts, da die Durchblutung abnimmt. Beim arbeitenden Hundemuskel beträgt der optimale Hämatokrit 50-60% (15), Abbildung 1). Beim Menschen ist er unbekannt, dürfte aber wegen der größeren Erythrocyten niedriger sein. Möglicherweise haben die vorgeschriebenen Obergrenzen für Hämoglobinkonzentration oder Hämatokrit bei Sportlern (25) sogar die unbeabsichtigte Nebenwirkung, dass ein Doper den optimalen Hämatokrit besser trifft.



**Abbildung 1:** Sauerstoffangebot (Prozent des Wertes bei 40% Hämatokrit) für den ruhenden (Kreise) und den arbeitenden (Quadrate) Hundemuskel in Abhängigkeit vom Hämatokrit (modifiziert aus (15), mit Genehmigung des Springer-Verlages Heidelberg).

Man könnte vermuten, dass die Evolution den für die Leistung optimalen Hämatokrit beim Menschen eingestellt hat und dass eine weitere Erhöhung der Hämoglobinkonzentration nichts bringt. Der menschliche Hämatokrit liegt nämlich über dem Ruhewert von Pferden (33%, (2)) und vielen Hunden (40%, z. B. (28)) vor der Milzentleerung. Da aber ein hoher Hämatokrit das Thromboserisiko sowie den Blutdruck erhöht und damit die Sterbewahrscheinlichkeit vergrößert, ist denkbar, dass ein suboptimaler Wert selektiert wurde. Der mit EPO dopende Sportler würde also Schutzmechanismen gegen lebensgefährliche Krankheiten austricksen.

Abgesehen von der Zunahme des Sauerstoffgehalts im arteriellen Blut durch Erhöhung von Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit dürften noch folgende Faktoren bei EPO-Doping wirken:

1. Die Diffusionskapazität, d. h. die je Minute in der Lunge aufgenommene bzw. im Gewebe abgegebene Sauerstoffmenge (je mmHg  $O_2$ -Druckdifferenz) steigt mit zunehmendem Hämatokrit (z. B. (28)); je mehr Erythrocytenoberfläche für den Austausch von  $O_2$  zur Verfügung steht, desto schneller erfolgt er. Dies dürfte den Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung bei Ausbelastung, der bei vielen Ausdauertrainierten beobachtet wird, verringern (13).
2. Der Anteil junger Erythrocyten mit guten funktionellen Eigenschaften (bessere Verformbarkeit, höhere Enzymaktivitäten, höhere Pufferkapazität, rechtsverschobene Sauerstoffbindungskurve, (22)) nimmt zu. Allerdings führt das Absetzen von Epo innerhalb weniger Tage wieder zur Verschlechterung der Erythrocytenqualität (20).
3. Die Zunahme des Erythrocytenvolumens kann zum Anstieg des Blutvolumens führen, das über vermehrte Kreislauffüllung (insbesondere die diastolische Füllung des Herzens) die Durchblutung verbessert. Allerdings fanden einige Autoren keine Zunahme des Blutvolumens bei Blut- oder EPO-Doping, weil möglicherweise zeitgleich das Plasmavolumen heruntergeregelt wurde (17,23). Dagegen steigt nach der Rückkehr von einem Höhentraining das Blutvolumen durch Vergrößerung des Plasmavolumens an (8).
4. Epo löst in manchen Organen eine Vasokonstriktion aus (17); dies kann die Kreislauffüllung verbessern. Auch die erhöhte Hämoglobinkonzentration selbst kann dies bewirken, da Hb vasodilatierendes NO bindet. Langfristig fördert Epo die Gefäßbildung über die Mobilisierung endothelialer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (z. B. (16)).
5. Epo schützt Erythrocyten gegen Radikale (11).
6. Epo hat eine Schutzfunktion gegen Hypoxie im Gehirn, außerdem verbessert es die Stimmung (Antidepressivum) und damit vermutlich die Einsatzbereitschaft (18).
7. Ähnlich dürfte der Placeboeffekt eine Rolle spielen. Man glaubt an die leistungsfördernde Wirkung, was die Motivation stimuliert und damit endogen geschützte Reserven zugänglich macht (5,6).

Welche Bedeutung der letzte Faktor hat, ist offen. Erstaunlich ist allerdings, dass zwar viele Autoren eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Epo-Gabe aufzeigen, es anscheinend aber nur wenige echte Doppelblindstudien gibt (7,27). In diesen Untersuchungen erhielten Ausdauersportler bzw. Untrainierte 4 Wochen lang Epo (150-230 Einheiten je kg und Woche) oder Placebo sowie in beiden Gruppen Eisen; weder Versuchspersonen noch Untersucher wussten Bescheid. Die Hämoglobinkonzentration stieg um bis zu 7-11%, die maximale  $O_2$ -Aufnahme um 7% an. In einer Studie von Russell et al. (21) waren die Ergebnisse ähnlich; aber die Kontrollpersonen erhielten kein Eisen im Gegensatz zu den mit Epo behandelten, obwohl Eisen allein auch die Leistungsfähigkeit verbessert (1). Andere Untersuchungen waren nicht (z. B. (4), (14)) oder nicht hundertprozentig verblindet (26). Vielleicht spielt doch der Glaube an das Wundermittel eine bisher kaum beachtete Rolle bei der Leistungsverbesserung durch Erythropoetin?

Zusammenfassend muss man feststellen, dass die Wirkung von Epo nicht auf die Hämoglobinkonzentration beschränkt ist. Es kann über mehrere Faktoren leistungsfördernd, aber auch gefährdend sein.

Angaben zu finanziellen Interessen und Beziehungen, wie Patente, Honorare oder Unterstützung durch Firmen: Keine.

## LITERATUR

1. AGARWAL R: Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol* 27 (2007) 565-571.
2. ALTMAN PL, DITTMER DS: *Biology Data Book*. Washington, D. C.: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1964.
3. ASHENDEN MJ, GORE CJ, PARISOTTO R, SHARPE K, HOPKINS WG, HAHN AG: Effect of altitude on second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica* 88 (2003) 1053-1062.
4. AUDRAN M, GAREAU R, MATECKI S, DURAND F, CHENARD C, SICART M-T, MARION B, BRESSOLLE F: Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) 639-645.
5. BEEDIE CJ, COLEMAN DA, FOAD AJ: Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17 (2007) 259-269.
6. BENEDETTI F, POLLO A, COLLOCA L: Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? *J Neurosci* 27 (2007) 11934-11939.
7. BIRKELAND KI, STRAY-GUNDERSEN J, HEMMERSBACH P, HALLEN J, HAUG E, BAHR R: Effect of thEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Med Sci Sport Exer* 32 (2000) 1238-1243.
8. BÖNING D: Höhenttraining – was ist gesichert? *Dtsch Z Sportmed* 47 (1996) 196-200.
9. BÖNING D: Menschliche Lamas? *Dtsch Z Sportmed* 55 (2004) 268-269.
10. 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) 1-8.
11. CHATTOPADHYAY A, CHOUDHURY TD, BANDYOPADHYAY D, DATTA AG: Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical. *Biochem Pharmacol* 59 (2000) 419-425.
12. DANE DM, HSIA CC, WU EY, HOGG RT, HOGG DC, ESTRERA AS, JOHNSON RL, JR: Splenectomy impairs diffusive oxygen transport in the lung of dogs. *J Appl Physiol* 101 (2006) 289-297.
13. DEMPSEY JA, WAGNER PD: Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87 (1999) 1997-2006.
14. EKBLUM B: Blood boosting and sport. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 14 (2000) 89-98.
15. GAEHTGENS P, KREUTZ F, ALBRECHT KH: Optimal hematocrit for canine skeletal muscle during rhythmic isotonic exercise. *Eur J Appl Physiol* 41 (1979) 27-39.
16. HEESCHEN C, AICHER A, LEHMANN R, FICHTLSCHERER S, VASA M, URBICH C, MILDNER-RIHM C, MARTIN H, ZEIHNER AM, DIMMELER S: Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 102 (2003) 1340-1346.
17. LUNDBY C, THOMSEN JJ, BOUSHEL R, KOSKOLOU M, WARBERG J, CALBET JA, ROBACH P: Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* 578 (2007) 309-314.
18. MISKOWIAK K, INKSTER B, SELVARAJ S, WISE R, GOODWIN GM, HARMER CJ: Erythropoietin improves mood and modulates the cognitive and neural processing of emotion 3 days post administration. *Neuropsychopharmacology* 33 (2008) 611-618.
19. PROMMER N, EHRMANN U, SCHMIDT W, STEINACKER JM, RADERMACHER P, MUTH CM: Total haemoglobin mass and spleen contraction: a study on competitive apnea divers, non-diving athletes and untrained control subjects. *Eur J Appl Physiol* 101 (2007) 753-759.
20. RENTSCH RL, DAMSGAARD R, LUNDBY C, JUEL C: Effects of darbepoetin injections on erythrocyte membrane transport protein expressions in humans. *J Appl Physiol* 101 (2006) 164-168.
21. RUSSEL G, GORE CJ, ASHENDEN MJ, PARISOTTO R, HAHN AG: Effects of prolonged low doses of recombinant human erythropoietin during submaximal and maximal exercise. *Eur J Appl Physiol* 86 (2002) 442-449.
22. SCHMIDT W, BÖNING D, BRAUMANN KM: Red cell age effects on metabolism and oxygen affinity in humans. *Respir Physiol* 68 (1987) 215-225.
23. SCHMIDT W: Screening der totalen Hämoglobinmenge bei Triathleten und professionellen Radrennfahrern. *Dtsch Z Sportmed* 59 (2008) 146-152.
24. SCHMIDT W, MAASSEN N, TROST F, BÖNING D: Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *Eur J Appl Physiol* 57 (1988) 490-498.
25. SCHMIDT W, PROMMER N, STEINACKER JM, BÖNING D: Sinn und Unsinn von hämatologischen Grenzwerten im Ausdauersport – Folgerungen aus den Dopingskandalen von Turin 2006. *Dtsch Z Sportmed* 57 (2006) 54-56.
26. THOMSEN JJ, RENTSCH RL, ROBACH P, CALBET JA, BOUSHEL R, RASMUSSEN P, JUEL C, LUNDBY C: Prolonged administration of recombinant human erythropoietin increases submaximal performance more than maximal aerobic capacity. *Eur J Appl Physiol* 101 (2007) 481-486.
27. WILKERSON DP, RITTWEGER J, BERGER NJ, NAISH PF, JONES AM: Influence of recombinant human erythropoietin treatment on pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics during exercise in humans. *J Physiol* 568 (2005) 639-652.
28. WU EY, RAMANATHAN M, HSIA CCW: Role of hematocrit in the recruitment of pulmonary diffusing capacity: comparison of human and dog. *J Appl Physiol* 80 (1996) 1014-1020.

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dieter Böning  
Sportmedizin, Charité  
Universitätsmedizin Berlin  
Arnimallee 22  
14195 Berlin  
E-Mail: dieter.boening@charite.de