

# Biomonitoring Blut beim Athleten als indirekter Manipulationsnachweis

Dr. Klaus Pöttgen  
Medizinischer Leiter IRONMAN GERMANY

## Geschichte

Aus historischer Sicht wird berichtet, dass Eigen- und Fremdblut seit den frühen 70er Jahren angewandt wird. 1984 bekannte das US Radteam den Gebrauch von Blutinfusionen vor den olympischen Spielen (1). Ein Nachweisverfahren für Fremdblutmanipulationen, welches durch das Vorhandensein von bis zu 12 körperfremden Antigenen auf den Erythrozytenmembranen nachgewiesen wird, besteht seit 2002 (2). Es wurde von australischen Wissenschaftlern entwickelt und 2004 in den von der Welt-Anti-Doping-Agentur akkreditierten Laboratorien in Sydney, Athen und Lausanne angewandt (3). So wurden Tyler Hamilton, Santi Perez (2004) und A. Winokov (2007) überführt. Während für Blutdoping eine aufwendige Infrastruktur notwendig

schiedener Tour de France Fahrer der „Fuentes Liste“ durch die „Operation Puerto“ in Spanien zeigte, kam es anscheinend zu einer Rückkehr zum Eigenblutdoping. Durch die Einführung des EPO-Nachweises (4) erfolgte im Jahre 2000 die Unterscheidung rekombinanter Isoformen von humanen mittels isoelektrischer Fokussierung und anschließender Visualisierung. Die Methode gewann schlagartig weltweite Aufmerksamkeit, als damit der Missbrauch von NESP bei drei Athleten (u. a. Goldmedallengewinner Johann Mühlegg) während der olympischen Spiele 2002 in Salt Lake City bewiesen werden konnte.

Kombinierte Daten von Videman et al. konnten zeigen, dass bis zur Einführung des Epotests der mittlere Haemoglobinwert im Skilanglauf deutlich Anstieg (5), (43).

## Differenzierung von humanem EPO und rHEPO

Die Halbwertszeit von Darbepoetin (NESP) ist ca. 3 mal länger als die von rHEPO und liegt bei ca. 21 h nach intravenöser Injektion, während Erythropoetin eine Halbwertszeit von 8,5 h aufweist. Nach subkutaner Injektion verlängert sich die Halbwertszeit von NESP auf ca. 49 h (27-89h) und 16-24 h für rHEPO. (6)

Während die älteren Arbeiten von Wide et al. einen sicheren Nachweis innerhalb von ca. 48 h versprachen (7), propagiert eine Arbeit aus dem Jahr 2003 von Breidbach et al. einen möglichen Nachweis mitunter bis zu 7 Tagen nach EPO-Administration zumindest in ca. 50% der Fälle (8). Das größte Problem ist allerdings, dass für einen positiven EPO Test wenigstens 80% isomere Formen (körperfremd) vorhanden sein müssen. DYNEPO, welches natürliche aus der menschlichen Haut gewonnene Zellen für die EPO-Biosynthese nutzt, ist zur Zeit nachweisbar und wurde mit dem suspendierten führenden der Tour de France 2007 Michael Rasmussen in Verbindung gebracht (8). Die Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) hat die Nachweismethode für „Dynepo“ allerdings noch nicht autorisiert. Daher ist der positive Befund des Dänen juristisch bisher nicht verwertbar.

## Erythropoetin und Blutveränderungen

Das folgende Diagramm zeigt den typischen Verlauf des klassischen EPO Doping mit dem Anstieg der Retikulozyten durch die Stimulation von rHEPO und anschließendem Hb-Anstieg. Da nach Absetzen von rHEPO die gesteigerte Produktion von Erythrozyten abgeschlossen ist, kommt es zum rasanten Abfall der Retikulozyten als Zeichen der emiedrigten Parameter der Erythropoese. Gleichzeitig besteht eine länger anhaltende Erythrozytenkonzentration und bleibt die maximale Sauerstofftransportkapazität noch erhöht wobei rHEPO/NESP mit der direkten Methode nicht mehr nachzuweisen ist, da es aufgrund der Plasmahalbwertszeit vollständig aus dem Körperkreislauf eliminiert wurde.

Daraus wird klar, dass relativ gut auf einen Wettkampf mit hohen Hb-Werten zugesteuert werden kann ohne mit einem positivem Epo -Test zu rechnen.

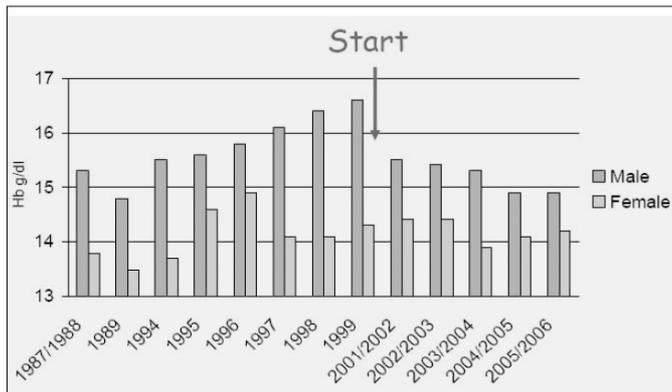


Abb. 1:  
Veränderungen der mittleren Hämoglobinwerte bei Skilangläufern (FIS) der Weltspitze. „Start“ markiert die Einführung des EPO-Urintests u.a. nach Videman et al. (5,44).

ist, änderten sich 1987 diese Voraussetzungen durch rekombinantes humanes Erythropoetin (rHEPO). Im Festina Skandal 1998 wurde systematisches Teamdoping genauso publik wie spätere Geständnisse von einzelnen Fahrern des Team Telekom. In welchem Alter bereits gedopt wurde räumte die erst 2005 positiv getestete kanadische Straßenmeisterin Genevieve Jeanson 2007 ein, als sie angab mit 16 Jahren das Blutdopingmittel EPO eingenommen zu haben. Wie der Doping Skandal 2006 mit dem Ausschluss ver-

So zeigten bei der WM 1995 einige Skiläufer Hb-Werte von 20 g/dl, wobei alle Medallengewinner über 17.5 g/dl lagen. Seit 1997 gilt der obere Grenzwert für Männer im Skilanglauf von 18.5 g/dl (FIS). 1999 lagen bei 30 männlichen Skiläufer zwischen die Hb-Werte zwischen 17.0- 18.7 g/dl. Alle Medallengewinner hatten Werte > 17.0 g/l. Später wurde der Grenzwert für Männer auf 17,0 g/dl und für Frauen auf 16,0 g/dl festgelegt.

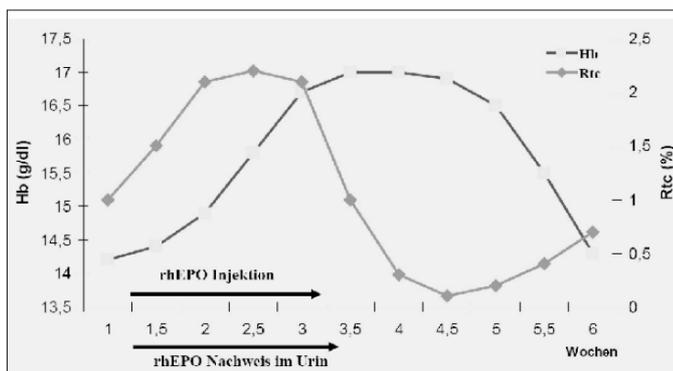


Abb. 2:

Klassisches „altes“ Injektionschema von rhEPO.

Beispiel der Veränderungen von Hämoglobin und Retikulozyten unter ca. 2 wöchiger EPO-Stimulation

Neuere Techniken von Athleten die an Rundfahrten und eng gesetzten Wettkämpfen teilnehmen haben das sogenannte Low Dose Verfahren eingesetzt.

Hierbei wird zu Beginn eine hohe Menge EPO eingesetzt und der erhöhte Hb an der Schutzsperrgrenze mit niedrigen intravenösen EPO Injektionen aufrechterhalten. Ashenden et.al 2006 konnte zeigen, dass eine Mikrodosierung das Zeitfenster des positiven Urinnachweises auf 12-18 h reduziert (34). Verfeinerte Techniken sorgen sogar bei abendlicher Injektion zu negativen Tests am Folgetag. Daher sollten Trainingskontrollen immer früh morgens stattfinden.

Aufgrund der geringen Nachweise von Substanzen im Urin wurde gleichzeitig versucht über Blutmonitoring indirekte Hinweise auf Missbrauch durch oder Bluttransfusionen zu gewinnen. Diese Modelle dienten bereits in der Vergangenheit dazu kostspielige Urin-Epokontrollen gezielter einzusetzen. Der Vorteil der Verwendung von Blutparametern besteht darin, dass eine große Anzahl von Proben in einem kurzen Zeitraum gescreent werden können und zusätzliche Informationen aus den Blutparametern erhalten werden.

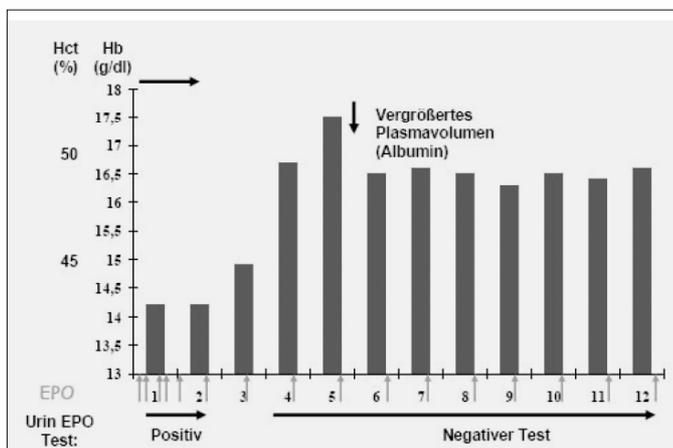


Abb.3:

Sog. Low Dose Schema (Mikrodosierung). Nach einer klassischen Boosterphase werden mit unterschwelligen rhEPO Injektionen die Hb-Werte hochgehalten. Ein Nachweis im Urin gelingt aufgrund der geringen rhEPO Menge kaum.

### Blutparameter

Um Blutparameter zum indirekten Dopingnachweis heranzuziehen wurden insbesondere die Retikulozyten und deren Reifestadien, Hämoglobinwerte, Ferritin, der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) sowie der Erythropoetinspiegel im Blut sowie deren Kombinationen untersucht (10).

### Hämoglobin

Frauen haben naturgemäß niedrigere Hb-Werte als Männer.

Es ist bekannt, dass bei 2,5 % der Allgemeinbevölkerung Hb-Werte über 16 auftreten. Ein genetisch bedingter hoher Hb-Wert zeigt wohl auch erhöhte Retikulozytenwerte (41).

### Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Um einen Missbrauch von rhEPO zu erfassen wurde 1994 der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR) als möglicher Parameter vorgeschlagen (11).

Alle Studien zeigen eindeutig, dass sich die sTfR-Werte durch die rhEPO-Applikation signifikant erhöhen und damit die Frage aufkam ab welcher Konzentration die Werte nicht mehr als Normalwerte betrachtet werden können. Da der Aspekt einer Eisenmangelerscheinung nicht außer Acht gelassen werden konnte ergab sich hier auch unter Berücksichtigung mit Ferritinwerten kein sicherer Nachweis.

### Retikulozyten

Die Stimulation der Erythropese wirkt sich direkt auf die Zahl und die Reifestadien der Retikulozyten, den zellkernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten, aus (12,13,14,15,16,17,18). In der Klinik dienen diese zur Überwachung der Effizienz von rhEPO-Therapien (19,20,21,22). Die Retikulozyten werden durch das Anfärben mit geeignetem Fluoreszenzfarbstoff über Messung der Fluoreszenzintensität durch entsprechende automatisierte Analysegeräte (z.B. Sysmex ()) oder ADVIA 120) (Absorption der aufgekugelten Zellen und Messung des Streulichts) erfasst. Zudem ist eine Alterseinstufung möglich, die auf der Messung der Fluoreszenzintensität der angefärbten Zellen basiert und niedrig-(LFR), der mittel-(MFR) und der hochfluoreszierenden Retikulozyten (HFR) unterscheidet. Je jünger die Retikulozyten desto höher die Fluoreszenz.

Retikulozyten wandeln sich innerhalb eines Tages in Erythrozyten um wobei die normale Anzahl bei 0,5 - 2% liegt.

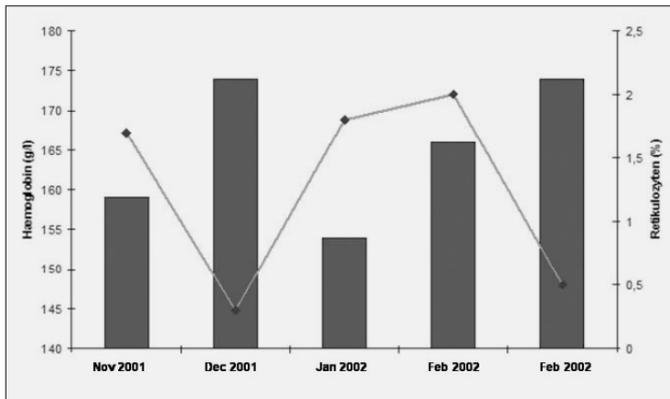


Abb 4.: Retikulozyten- und Hämoglobinverlauf eines Athleten der des EPO (NESP) Missbrauchs überführt wurde.

**Multiparametermodell**

Der Ansatz eines Multiparametermodells, d. h. der Kombination aus kleinem Blutbild, Retikulozytenparametern und relevanten Serumparametern führte zur Entwicklung der „ON“- und „OFF“-Modelle von Parisotto et al. (23,24), seit den Olympischen Spielen 2000 in Sydney als Screeningmethode eingesetzt werden.

Zur einer praktischen Umsetzung kam im Rahmen von Reglements vieler Verbände die Stimulationsphase durch rhEPO „ON-Phase“ bei der es zum Anstieg der Retikulozyten kommt. Beim Vorfinden eines Wertes über 2% wird hier sinnvollerweise sofort eine Zielkontrolle (= Urinkontrolle auf EPO) durchgeführt.

Auch die Reifestadien der Retikulozyten können Aussagen über eine gesteigerte Erythropoese, d. h. eine Funktionsdiagnose des Knochenmarks, liefern, da sich durch EPO die Reifezeit der Retikulozyten im Knochenmark von ca. vier Tagen auf lediglich zwei Tage verkürzt (25,26) und der Anteil der unreifen hochfluoreszierenden Retikulozyten (HFR) im Blut der steigt (22,27,28).

Wird EPO abgesetzt kommt es zum starken Abfall der Retikulozyten, da einerseits die Stimulation entfällt und andererseits das System die überhöhte Erythrozytenzahl erkennt. Die Hämoglobinkonzentration bleibt trotzdem länger erhöht, da rote Blutkörperchen eine Lebenszeit von bis zu 120 Tagen haben. Auch ein Abfallen des Anteiles der hoch- und mittelfluoreszierenden frühen Reifestadien der Retikulozyten (Retikulozytenreifungsindex) kann beobachtet werden.

Dies ist beim ungedopten Athleten eher ungewöhnlich da bei körperlicher Aktivität ein erhöhter Zellumsatz mit eher hohem Anteil

von jungen hochfluoreszierenden Retikulozyten beobachtet wird (29).

Diese Situation nach dem Absetzen von EPO mit extrem niedrigen Retikulozyten und hohem Hämoglobinwert wurde als OFF-score Wert in die Regularien aufgenommen.

Es ist wichtig festzustellen, dass eine sehr niedrige Anzahl zirkulierender Retikulozyten nicht die Konsequenz anderer nicht verbotener Wege zur Erhöhung der Gesamtzahl der roten Blutkörperchen sein kann, wie Höhentraining oder der Gebrauch von Mitteln für simulierte Höhe (30).

Verband	Hb g/dl m	Hb g/l w	Off score m	Off score w
UCI	17,0	16,0	133	123
IAAF	17,0	16,0	133	123
ISU	17,2 / 18,0	15,7 / 16,5	125,6 / 134	113,5 / 120,5

Tab 1.: Beispiele von Grenzwerten verschiedener Verbände die zu Schutzsperrern oder Zielkontrollen führen. (Bei der ISU wird noch Meereshöhe und Höhen über 610 m ü. M. unterschieden) (36)

Einem Anstieg des Hb in der Höhe geht in der Regel ein leichter Anstieg der Retikulozyten voraus, jedoch nie ein Abfall.

Zudem sind nur wenige Bedingungen bekannt die zu einem wesentlichen Abfall der Retikulozyten (Reticulocytopenie) führen. Diese Krankheiten (Osteomyelofibrose, myelodysplastisches Syndrom) sind allerdings nicht vereinbar mit sportlichen Leistungen auf sehr hohem Niveau. Niedrige Retikulozytenwerte sind somit immer mit einer Anämie verbunden.

Zudem wurde von Gore et al. (31,32) beschrieben, dass ein Blutbild mit angestiegenem Hämoglobin und abnormal niedrigen Retikulozyten auch nur irgendeiner krankhaften Veränderung in der Literatur zugeschrieben werden kann. Die Kombination dieser Werte ist in der medizinischen Welt nicht bekannt und aller Wahrscheinlichkeit auf den vorherigen Gebrauch verbotener Substanzen die das Knochenmark stimulieren oder Bluttransfusionen begründet.

Reinfusionsstudien (33) konnten im Übrigen keine so starken Abfälle von Retikulozyten zeigen wie dies unter EPO Gebrauch beobachtet wird.

Am 29.6.2007 wurden erstmals bei Triathleten (IRONMAN GERMANY) im Pre-Competition Verfahren in Deutschland Blutabnahmen durchgeführt.

Ein Athlet zeigte Off-Score Werte in beiden Durchläufen von 136,6 und 142.

Daraufhin wurde erstmals ein Dopingverfahren wegen des Verdachts der Blutmanipulation im Oktober 2007 durch den Verband (DTU) eröffnet.

Der Off-Score Wert wurde nach Zusammenführung großer Athletenkollektive von Gore et al. (35) erstellt, gilt als zweite Generation des indirekten Epo-Missbrauches und errechnet sich wie folgt:

OFF-Score =  $Hb (g/l) - 60 \cdot \sqrt{\text{Retikulozyten } \%}$   
 Normalwerte liegen bei Männern bei ca. 90 - 95. So bestehen für Männer bei Werten auf Seehöhe von größer 125,6 eine Manipulationswahrscheinlichkeit von 1000 : 1 = 99,9 % und

größer 133 eine Manipulationswahrscheinlichkeit von 10000 : 1 = 99,99 %.

In der Praxis wurden z. B. bei 3699 Blutabnahmen seit 2001 beim Verband FIS nur von 6 Athleten die Werte von 133 überschritten. Bisher gab es 7 positive EPO Tests. Ein Wert von 142 wurde noch nie erreicht. (Stand 8/2007)

### Praktische Beurteilung

Vor einer Bewertung dieser Parameter ist immer die Validität genauestens zu prüfen. Damit sind die möglichen messbedingten Abweichungen der Parameter (z.B. der Retikulozyten) und die Abnahmebedingungen in Form eines „best case Szenario“ für den Athleten zu berechnen, da Abnahmezeit- und Zustand des Athleten (Training etc.) sowie die Analysebedingungen (Lagerung der Probe etc.) nachhaltigen Einfluss auf die untersuchten Parameter haben können. Auch sollte vor der Messung der Blutparameter die Eichung der verwendeten Messgeräte einem unabhängigen Qualitätskontrollsystem unterworfen sein und an entsprechenden Ringversuchen teilnehmen. Nur so können falsch positive Befunde vermieden werden und ungedopte Athleten geschützt werden.

### Gesamthämoglobinmasse

Einen weiteren Ansatz geben die Arbeiten von Schmidt et al. (37,38) hinsichtlich der Erfassung der Gesamthämoglobinmasse und des Blutvolumens. Gut trainierte Ausdauersportler haben im Vergleich zu anderen Athleten und „normalen“ Personen ein wesentlich erhöhtes Blutvolumen und Gesamthämoglobin (30-40 %) (39), wobei die Steigerung durch Training und Höhengaufenthalt nur begrenzt möglich ist.

Bei der ersten Blutprobe wird der Kohlenmonoxidgehalt bestimmt.

Danach muss der Sportler zwei Minuten lang Kohlenmonoxid (Menge von ca. 3 Zigaretten) einatmen. Vier Minuten später wird eine zweite Blutprobe entnommen. Aus der Differenz der Kohlenmonoxidwerte vor und nach dem Test lässt sich die Gesamtmenge an Hämoglobin unabhängig vom Plasmavolumen im Körper berechnen. Bisher gibt es jedoch keine Grenzwerte und die eingeatmete CO Menge überschreitet die zulässigen arbeitsmedizinischen Grenzwerte. Als Screening Methode ist diese allerdings sehr wertvoll. Es lassen sich individuelle Profile erstellen sowie Auffälligkeiten erkennen. Beim T-Mobile Team war diese Messung in einem selbst geschaffenen, angeblich harten und transparenten Anti-Doping-System fester Bestandteil. So wurde z.B. der Ukrainer und T-Mobile-Star Sergej Gontschar, welcher bei der Tour 2006 mit zwei Etappensiegen zwei Tage im Gelben Trikot fuhr, wegen auffälliger Blutwerte und kontrollierter Hb-Massenwerte entlassen.

### Z-Score

Als neueste und 3. Generation der indirekten Bestimmung des EPO Missbrauchs

wird seit 2006 vorgeschlagen individuelle Profile von Athleten zu erstellen und Schwankungsprofile von Hb und Retikulozyten zu bewerten (40).

Diese Bewertung setzt entsprechend viele valide Blutabnahmen voraus.

Ähnlich den OFF-Score Werten werden hier Wahrscheinlichkeiten numerisch festgehalten, die den Schluss eines Startverbotes oder eines Verdachtsbefund mit Zielkontrolle vorgeschlagen. Die Berechnung erfolgt über folgende Formel:

$$\text{Hbz-score} = (\text{Hbcurrent} - \text{Hbmean}) / \sqrt{(\sigma^2 (1 + 1/n))}$$

### Perspektiven

Neueste Ansätze zur Bekämpfung von Blutdoping beinhalten statistische Modelle, die auf lernfähigen Mustererkennungsalgorithmen beruhen, die anhand von Blutprofilen von gedopten und ungedopten Athleten „trainiert“ wurden und Wahrscheinlichkeiten für Manipulationen berechnen. Diese Verfahren haben eine Sensitivität von bis zu 60% bei 100% Spezifität.

Damit sind sie allen bisherigen indirekten Methoden weit überlegen.

Bei der Bewertung von Blutproben ist es immer wichtig die Validität zu prüfen.

Dazu gehören insbesondere die Abnahmebedingungen, Eichprotokolle, Kühlkette sowie Schwankungsbreiten der einzelnen Parameter.

### Literatur

1. N. CRAMER, R. B. Olympic cheating: the inside story of illicit doping and the U. S. cycling team. *Rolling Stone* 14:25-30, 1985.
2. ELSON, M., H. POPP, K. SHARPE, and M. ASHENDEN. Proof of homologous blood transfusion through quantification of blood group antigens. *Haematologica* 88:1284-1295, 2003.
3. Ärzte Zeitung, 26.07.2007 <http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=459623&pid=464955>
4. LASNE, F., and J. DE CEAURRIZ. Recombinant erythropoietin in urine. *Nature* 405:635, 2000.
5. Videman, T., Lereim, I., Hemmingsson, P., Turner, M. S., Rousseau-Bianchi, M.P., Jenoure, P., Raas, E., Schonhuber, H., Rusko, H., Stray-Gundersen, J. Changes in hemoglobin values in elite cross-country skiers from 1987-1999. *Scand J Med Sci Sports* 2000, 10: 98-102.
6. Institut für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln [http://www.dshs-koeln.de/biochemie/tubriken/00\\_home/00\\_dar.html](http://www.dshs-koeln.de/biochemie/tubriken/00_home/00_dar.html)
7. Wide, L., Bengtsson, C., Berglund, B., Ekblom, B. (1995) Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 27: 1569-1576
8. Breidbach, A., Catlin, D. H., Green, G. A., Tregub, I., Truong, H., Gorzek, J. (2003) Detection of recombinant human erythropoietin in urine by isoelectric focusing. *Clin Chem*. 49: 901-907
9. <http://de.eurosport.yahoo.com/28092007/73/dynepo-rasmussen-nachgewiesen.html>

10. Indirekte und direkte Methoden zur Detektion des Erythropoietindopings; Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden, Dipl.-Chem. Dirk Schwenke <http://deposit.dtb.de/cgi-bin/dokserv?idn=972777075>

11. Gareau, R., Gagnon, M. G., Thellend, C., Chenard, C., Audran, M., Chanal, J.-L., Ayotte, C., Brisson, G. R. Transferrin Soluble receptor: A Possible Probe for Detection of Erythropoietin Abuse by Athletes. *Horm Metab Res* 1994, 26: 311-2

12. Portsmann, B. Retikulozyten Reifung - Analytik - Klinische Bedeutung; Verlag D. E. Wachholz: Nürnberg, 1993.

13. Ashenden, M. J.; Fricker, P. A.; Morrison, N. K.; Dobson, G. P.; Hahn, A. G. Th haematological response to an iron injection amongst female athletes. *Int J Sports Med* 1998, 19: 474-8

14. Dixon, L. R. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *J Perinat Neonatal Nurs* 1997, 11: 1-18.

15. Ashenden, M. J.; Dobson, G. P.; Hahn, A. G. Sensitivity of reticulocyte indices to iron therapy in an intensely training athlete. *Br J Sports Med* 1998, 32: 259-60.

16. Major, A.; Mathez-Loic, F.; Rohling, R.; Gautsch, K.; Brugnara, C. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1997, 98: 292-4.

17. d'Onofrio, G.; Kuse, R.; Foures, C.; Jou, J. M.; Pradella, M.; Zini, G. Reticulocytes in haematological disorders. *Clin Lab Haematol* 1996, 18: 29-34.

18. Tarallo, P.; Humbert, J. C.; Mahassen, P.; Fournier, B.; Henny, J. Reticulocytes: Biological variations and reference limits. *Eur J Haematol* 1994, 53: 11-5.

19. Ahluwalia, N.; Skkine, B. S.; Savin, V.; Chonko, A. Markers of Masked Iron Deficiency and Effectiveness of EPO Therapy in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 1997, 30: 532-41.

20. Rutherford, C. J.; Schneider, T. J.; Dempsey, H.; Kirm, D. H.; Brugnara, C.; Goldberg, M.A. Efficacy of Different Dosing Regimens for Recombinant Human Erythropoietin in a Simulated Perioperative Setting: The Importance of Iron Availability in Optimizing Response. *Am J Med* 1994, 96: 139-45.

21. Tarallo, P.; Humbert, J. C.; Mahassen, P.; Fournier, B.; Henny, J. Reticulocytes: Biological variations and reference limits. *Eur J Haematol* 1994, 53: 11-5.

22. Tanaka, H.; Tsumi, N.; Kann, E.; Sawamura, A.; Yoshimoto, M.; Inariba, H.; Ohno, Y.; Kishimoto, T.; Maekawa, M. EPO Test in Hemodialysis Patients. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1993, 21: 221-9.

23. Parisotto, R.; Gore, C. J.; Emslie, K. R.; Ashenden, M. J.; Brugnara, C.; Howe, C.; Martin, D. T.; Trout, G. J.; Hahn, A. G. A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica* 2000, 85: 564-72.

24. Parisotto, R.; Wu, M.; Ashenden, M. J.; Emslie, K. R.; Christopher, J. G.; Howe, C. Kazlauskas, R.; Sharpe, K.; Trout, G. K.; Xie, M.; Hahn, A. G. Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoiesis. *Haematologica* 2001, 86: 128-37.

25. Brugnara, C. Reticulocyte Cellular Indices: A new Approach in the Diagnosis of Anemias and Monitoring of Erythropoietic Function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000, 37: 93-130.

26. Sowade, O.; Sowade, B.; Brilla, K.; Franke, W.; Stephan, P.; Gross, S.; Scigalla, P.; Warmke, H. Kinetics of Reticulocyte Maturity Fractions and Indices and Iron Status During Therapy With Epoetin beta

(Recombinant Human Erythropoietin) in Cardiac Surgery Patients. *Am J Hematol* 1997, 55: 89-96.

27. Breyman, C.; Bauer, C.; Major, A.; Zimmermann, R.; Gautschi, K.; Huch, A.; Huch, R. Optimal timing of repeated rh-erythropoietin administration improves its effectiveness in stimulating erythropoiesis in healthy volunteers. *Br J Haematol* 1996, 92: 295-301.

28. Major, A.; Bauer, C.; Breyman, C.; Huch, A.; Huch, R. rh-Erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol* 1994, 87: 605-8.

29. Banfi G, Del Fabro M. Behavior of reticulocyte counts and immature reticulocyte fraction during a competitive season in elite athletes in four different sports. *International Journal of Laboratory Hematology* 29(2): 127-31, 2007

30. Ashenden M, Gore C, Parisotto R, Sharpe K, Hopkins W, Hahn A. Effect of altitude on second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes.

*Haematologica* 2003; 88:1053-62 [<http://www.haematologica.org/journal/2003/881053.pdf>]

31. Gore C., Parisotto R., Ashenden M., Stray-Gundersen J., Sharpe K., Hopkins W., Emslie K., Howe C., Trout G., Kaziauskas R., Hahn A. Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes.

*Haematologica* 2003; 88:333-344 [<http://www.haematologica.org/journal/2003/88333.pdf>]

32. Parisotto R, Ashenden M, Gore C, Sharpe K, Hopkins W, Hahn A. The effect of common hematologic abnormalities on the ability of blood models to detect erythropoietin abuse by athletes.

*Haematologica* 2003; 88:931-40 [<http://www.haematologica.org/journal/2003/88931.pdf>]

33. Damsgaard et al. *Haematologica* 2006;91:1006-1008

(<http://www.haematologica.org/journal/2006/07/1006.html>)

34. Ashenden M, Varlet-Marie E., Lasne F, Audran M. The effects of microdose recombinant human erythropoietin regimens in athletes; *Haematologica* 2006;91:1143-1144 (<http://www.haematologica.org/journal/2006/08/1143.html>)

35. GORE, C. J., R. PARISOTTO, M. J. ASHENDEN, et al. Second generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica* 88:333-344, 2003.

36. [www.isu.org](http://www.isu.org); [www.iaaf.org](http://www.iaaf.org); [www.uci.ch](http://www.uci.ch)

37. Heinicke, K.; Wolfarth, B.; Winchenbach, P.; Biermann, B.; Schmid, A.; Huber, G.; Friedmann, B.; Schmidt, W. Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *Int J Sports Med* 2001, 22: 504-12.

38. Schmidt, W.; Heinicke, K.; Rojas, J.; Manuel-Gomez, J.; Serrato, M.; Mora, M.; Wolfarth, B.; Schmid, A.; Keul, J. Blood volume and hemoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34: 1934-40.

39. Schmidt, W.; Biermann, B.; Winchenbach, P.; S., L.; Boning, D. How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *Int J Sports Med* 2000, 21: 133-8.

40. Ken Sharpe, Ashenden M, Schumacher YO. A third generation approach to detect erythropoietin abuse in athletes; *Haematologica* 2006; 91:356-363

41. Schumacher YO, Schmid A, Lenz T, Keul, J.; Blood Testing in Sports: Hematological Profile of a Convicted Athlete. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 11:115-117, 2001

42. B. Ekblom, A. N. Goldberg, and B. Cullbring; Response to exercise after blood loss and reinfusion; *J Appl Physiol*, Vol. 33, Issue 2, 175-180, August 1, 1972

43. Stray-Gundersen J, Videman T, Penttila I, Lereim I.; Abnormal hematologic profiles in elite cross-

country skiers: blood doping or?; *Clin J Sport Med* 2003 May;13(3):132-7

44. Kombinierte Daten der FIS; überlassen von Chefmediziner (FIS) Prof. Bengt Saltin u.a. aus Quellen (42,43) Copenhagen Muscle Research Centre University of Copenhagen, Denmark



ISSN 0931-3850

**Triathlon und Sportwissenschaft**

Herausgeber: Triathlon-Verein Deutscher Ärzte und Apotheker  
Sportwissenschaftlicher Beirat der Deutschen Triathlon Union

Band 18

Redaktion:

**Martin Engelhardt/Birgit Franz**  
**Georg Neumann/Arndt Pfützner**

## 19. und 20. Internationales Triathlon-Symposium

Bad Endorf 2004/Bad Buchau 2005



Der neue Symposiumsband ist erschienen. Er kann bei H. G. Hassel, Gartenstr. 8, 56332 Wolken zum Preis von 15 EUR incl. Versand bestellt werden. Frühere Ausgaben sind noch in einer Restauflage zum Preis von 8 EUR incl. Versand erhältlich.