

Blutparameter

Blut beim Athleten – Indirekter Manipulationsnachweis – Teil 2

Dr. Klaus Pöttgen

Um Blutparameter zum indirekten Dopingnachweis heranzuziehen, konnten nur die Retikulozyten und deren Reifestadien sowie Hämoglobinwerte und deren Kombinationen verwertet werden. Für Ferritin, den löslichen Transferrinrezeptor

(sTfR) sowie den Erythropoetinspiegel konnte dies nicht zweifelsfrei erfolgen.

Studien zeigen, dass bei 2,5% der Allgemeinbevölkerung Hb-Werte über 16 auftreten, wobei Frauen naturgemäß niedrigere Hb-Werte als Männer haben.

Die Stimulation der Erythropoese wirkt sich direkt auf die Zahl und die Reifestadien der Retikulozyten, die zellkernhaltigen Vorstufen der Erythrozyten, aus. In der Klinik dienen diese zur Überwachung der Effizienz von rhEPO-Therapien. Retikulozyten wandeln sich innerhalb eines Tages in Erythrozyten um, wobei die normale Anzahl bei 0,5–2% liegt. Sie werden durch das Anfärben mit geeignetem Fluoreszenzfarbstoff durch entsprechend automatisierte Analysegeräte erfasst, die sogar eine Alterseinstufung ermöglichen. Je jünger die Retikulozyten desto höher die Fluoreszenz. Die Kombination aus Hb-Wert und Retikulozytenparametern führte zur Entwicklung der „ON“- und „OFF“-Modelle. In der Stimulations- „ON-Phase“ kommt es durch rhEPO zum Anstieg der Retikulozyten und beim Vorfinden eines Wertes über 2% wird hier sofort eine Zielkontrolle (Urintest auf EPO) durchgeführt.

Durch EPO wird die Reifezeit der Retikulozyten im Knochenmark von ca. vier auf zwei Tage verkürzt, wobei der Anteil der unreifen Retikulozyten im Blut steigt.

Wird EPO abgesetzt, kommt es zum starken Abfall der Retikulozyten, da die Stimulation entfällt, das System die überhöhte Erythrozytenzahl erkennt und

sein niedrigeres Gleichgewicht wieder einstellen will.

Die Hb-Konzentration bleibt trotzdem länger erhöht, da rote Blutkörperchen eine Lebenszeit von bis zu 120 Tagen haben. Auch ein Abfallen des Anteiles der frühen Reifestadien (Retikulozytenreifungsindex) kann beobachtet werden.

Dies ist beim ungedopten Athleten eher ungewöhnlich, da bei körperlicher Aktivität ein erhöhter Zellumsatz mit eher hohem Anteil von jungen Retikulozyten beobachtet wird.

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

Höhentraining oder der Gebrauch von Mitteln für simulierte Höhe kann nicht die Konsequenz sehr niedriger zirkulierender Retikulozyten sein. 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 führen. Diese Krankheiten, wie Osteomyelofibrose, sind allerdings nicht vereinbar mit sportlichen Leistungen auf sehr hohem Niveau, da sie immer mit einer Anämie verbunden sind. In der Literatur ist keine krankhafte Veränderung beschrieben, die ein Blutbild mit angestiegenem Hb und abnormal niedrigen Retikulozyten zeigt.

Reinfusionsstudien (Eigenblutdoping) konnten im Übrigen keine so starken

Abfälle von Retikulozyten zeigen, wie dies unter EPO-Gebrauch beobachtet wird.

Nachdem ein Athlet im Rahmen des IRONMAN GERMANY 2007 Off-Score-Werte von 136,6 und 142 zeigte, wurde daraufhin erstmals ein Dopingverfahren wegen des Verdachts der Blutmanipulation im Oktober 2007 durch den Verband eröffnet.

Der Off-Score-Wert wurde nach Zusammenführung großer Athletenkollektive erstellt, gilt als zweite Generation des indirekten Epo-Missbrauches und errechnet sich wie folgt:

$$\text{OFF-Score} = \frac{\text{Hb(g/l)} - 60 \cdot \sqrt{\text{Retikulozyten\%}}}{100}$$

Ein sehr hoher Wert zeigt nicht vereinbare hohe Hb-Werte mit sehr niedrigen Retikulozytenwerten. Normalwerte liegen bei Männern bei ca. 90–95.

So besteht die Manipulationswahrscheinlichkeit für Männer bei Werten auf Seehöhe von >125,6 bei 1000:1 = 99,9% und von >133 bei 10000:1 = 99,99%.

In der Praxis wurden z.B. bei 3.699 Blutabnahmen seit 2001 beim Verband FIS nur von 6 Athleten die Werte von 133 überschritten. Bisher gab es 7 positive EPO-Tests.

Praktische Beurteilung

Vor einer Bewertung dieser Parameter ist immer die Validität genauestens zu prüfen. Damit sind die möglichen messbedingten Abweichungen der Parameter 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 gibt die Erfassung der Gesamthämoglobinmasse unabhängig vom Plasma- und Blutvolumen. Bisher gibt es jedoch keine Grenzwerte.

Als Screening-Methode ist diese allerdings sehr wertvoll und wurde beim T-Mobile Team im Anti-Doping-System fester Bestandteil.

Z-Score

Als neueste Generation der indirekten Bestimmung des EPO-Missbrauches wird seit 2006 vorgeschlagen, individuelle Profile von Athleten zu erstellen und Schwankungsprofile von Hb und Retikulozyten zu bewerten. Ähnlich den OFF-Score-Werten werden hier Wahrscheinlichkeiten numerisch festgehalten, die den Schluss eines Startverbotes oder eines Verdachtsbefund mit Zielkontrolle vorschlagen.

$$\text{Hbz-score} = \frac{\text{Hb}_{\text{current}} - \text{Hb}_{\text{mean}}}{\sqrt{\sigma^2 (1 + 1/n)}}$$

→ 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.

■ Dr. Klaus Pöttgen



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

Tab. Beispiele von Grenzwerten zweier Verbände, die zu Schutzsperrern oder Zielkontrollen führen

Verband	Hb g/dl m	Hb g/l w	Off-Sscore m	Off-Sscore w
UCI	17,0	16,0	133	123
IAAF	17,0	16,0	133	123



Dr. Klaus Pöttgen Leitender Arzt arbeitsmedizinisches Zentrum Darmstadt, Medizinischer Leiter IRONMAN GERMANY, 7-maliger Teilnehmer IRONMAN HAWAII, Weltmeister Triathlon Langdistanz AK 1999