

Grenzen und Risiken von Blutdoping und Epo-Doping



UMIT

Univ.-Prof. Dr. W. Schobersberger
Institut für Urlaubs-, Reise- und Höhenmedizin
Hall, Tirol

Wovon hängt der O₂-Transport im Blut ab?

O₂-Transportkapazität =

Herzminutenvolumen x O₂-Gehalt

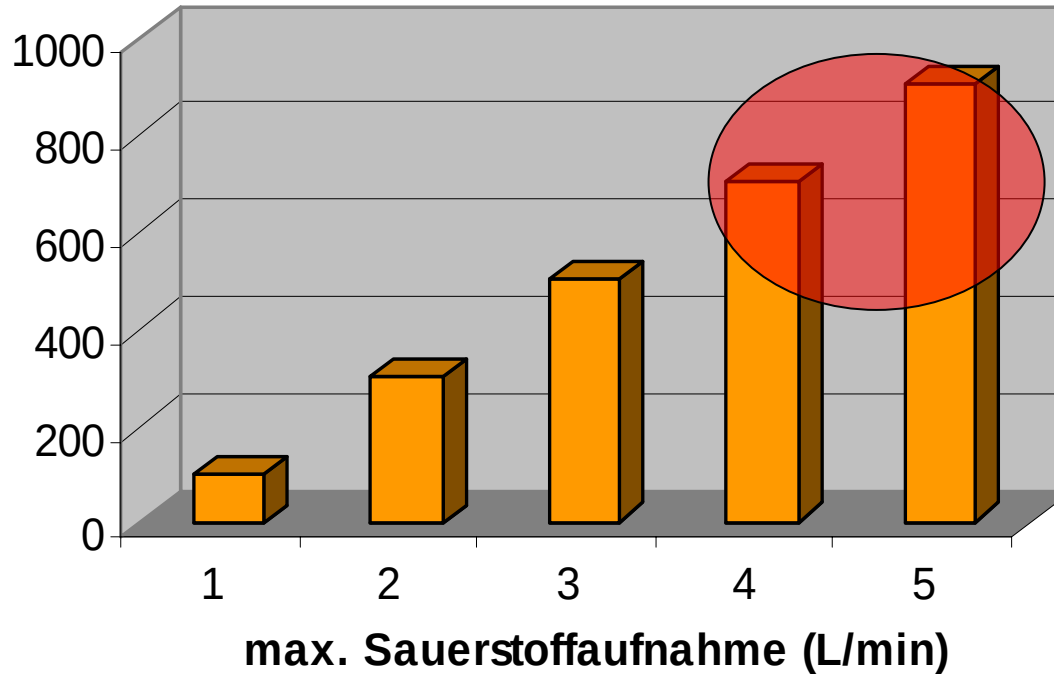
Herzminutenvolumen =

Schlagvolumen x Herzfrequenz

O₂-Gehalt im Blut =

1,34 x Hämoglobin x SaO₂/100 + (PaO₂ x 0,003)

Hämoglobin (g)



Zusammenhang der maximalen Sauerstoffaufnahme mit dem Hämoglobingehalt im Blut

Chronologie des Dopings im Radsport

1967



Der Tod des Tom Simpson

1998



2006



Blutdoping/Epo-Doping im Radsport: Mythos oder Realität?

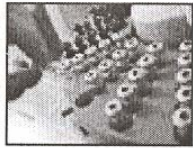
Nachrichten aus dem Profi-Radsport

04.07.2006

Seit 2003 massiv eingesetzt

UCI-Studie: Blutdoping gang und gäbe

Valkenburg (dpa) - Die ARD hat eine Studie vorgestellt, die den massiven Generalverdacht von **Blutdoping** im Profiradsport erhärtet. Die Untersuchung soll vom Weltradsportverband UCI veranlasst worden sein, berichtete der Sender.



Sie dokumentiert «klare und in ihrem Ausmaß unerwartete Hinweise auf **Blutdoping** bei Radsportlern». Nach Wilhelm Schänzer, dem Leiter des Doping-Kontroll-Labors Köln, zeige das Blutbild zahlreicher Athleten «große Auffälligkeiten»: Der Wissenschaftler erklärte: «Es gibt deutliche Kennzeichen, dass mit Blutdoping-Methoden gearbeitet worden ist.»

Nachrichten aus dem Profi-Radsport

10.11.2006

"Nicht gefährlicher als Kuchen"

Sportarzt: 95 % der belgischen Profis sind gedopt

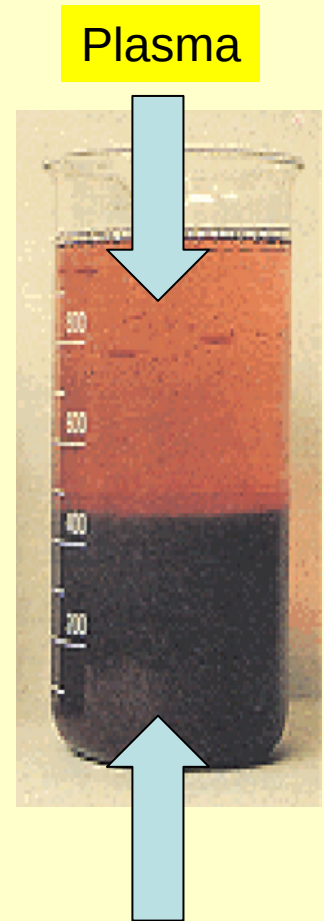
Von Christoph Adamietz

Der niederländische Sportmediziner Bernd Nikkels behauptet, dass belgische Cross-Fahrer seit Ende der 90er Jahre Epo einnehmen und führt deren Dominanz in der Szene darauf zurück. Aber auch Straßenradsportler werden von Nikkels beschuldigt. „Auf der Straße sind 95 Prozent der belgischen Fahrer gedopt“, lautet sein Vorwurf. Auch beim belgischen ProTour Team Quick.Step sei **Doping** gang und gäbe. „Leute wie Patrick Lefevere (Teamchef von Quick.Step d. Red.) wissen sofort, wenn einer ihrer Fahrer dopt. Ich weiß was er tut, aber ich kann es leider nicht sagen. Sonst würde ich die Fahrer des Epo-Gebrauchs beschuldigen und das kann ich nicht tun, da meine Informationen unter meine berufliche Schweigepflicht fallen.“ Dennoch machte Nikkels noch einmal deutlich: „Ja ich habe konkrete Beweise gegen Lefevere. Die letzten stammen aus dem Herbst 2005.“



Basiswerte des roten Blutbilds

- Rote Blutkörperchen = Erythrozyten; 99% aller festen Bestandteile des Blutes
- Hämoglobin (Hb) = roter Blutfarbstoff; bindet und transportiert den Sauerstoff in den Erythrozyten
Normwerte: Mann **13.5 - 18 g/dl**
Frau **12.5 - 16 g/dl**
- Hämatokrit: Prozentuale Anteil der Blutzellen am Gesamtblut
Normwerte: Mann **42 - 52%**
Frau **37 - 47%**
- Totales Hämoglobin: Gesamtgehalt an zirkulierendem Hämoglobin



Plasma

Feste Bestandteile

Was bringt Blutdoping oder EPO-Doping?

- **Maximaler Leistungszuwachs um 5%**
- ***„Bei einer Gesamtlänge der Tour de France von 3.500 km würde der Vorsprung gegenüber einem nicht gedopten Radprofi rein rechnerische 175 km betragen – fast eine Etappenlänge“ (Meutgens, TOUR 8/2006)***

Was ist Blutdoping???

Unter **BLUTDOPING** versteht man die Verabreichung von Eigen- oder Fremdblut – Vollblut oder Zubereitungen – mit dem Ziel der Leistungssteigerung

Autologe Transfusion = Eigenbluttransfusion

Homologe Transfusion = Fremdbluttransfusion

Heterologe Transfusion = Transfusion zwischen verschiedenen Gattungen

Frankreich (17. Jhdt):

Tierblutüber-
tragung auf
den Menschen

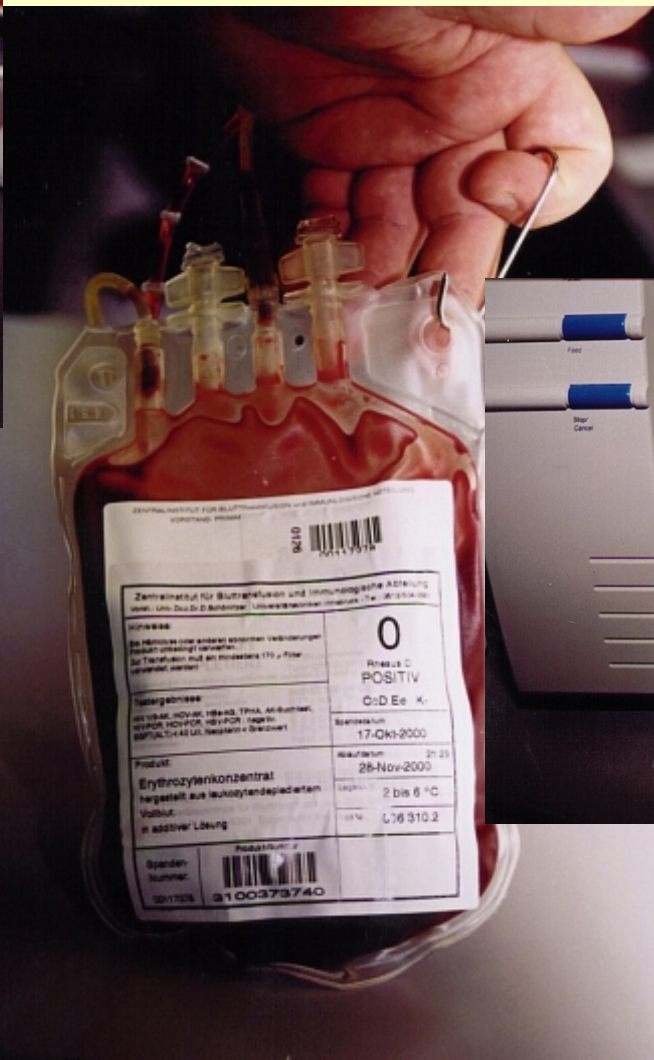


Apherese-Maschinen



Verarbeitung von Vollblut: Reinraum / Leukofiltration





Lagerung in Kühlräumen/Vitrinen



Fremdblutdoping ist inzwischen
nachweisbar (*2004 Taylor Hamilton und
Santiago Perez*)

Eigenblutdoping wird bislang nur durch
Indizien erkennbar

- Glykol als Stabilisator
- Retikulozyten sehr niedrig
- totale Hämoglobinmenge -> Blutpass

„Der Wasserträger wird zum Blutträger, sein Blut kann dem Leader zugeführt werden“ (Dr. M. Kamper, NZZ, 9.5.04)



Gefahren/Nebenwirkungen von Blutdoping

Auszug

- Blutvergiftung durch Infusion infizierter Blutkonserven
- Übertragung von Krankheiten durch infizierte Blutkonserven (HIV, Hepatitis B und C)
- Transfusionsreaktion bis zum Schock durch Verwechslung der Blutkonserven
- Blutmangel
- Schwindelzustände
- Erhöhtes Thrombosen- und Embolie Risiko

EPO (= Erythropoietin) - Doping



EPO - Geschichte

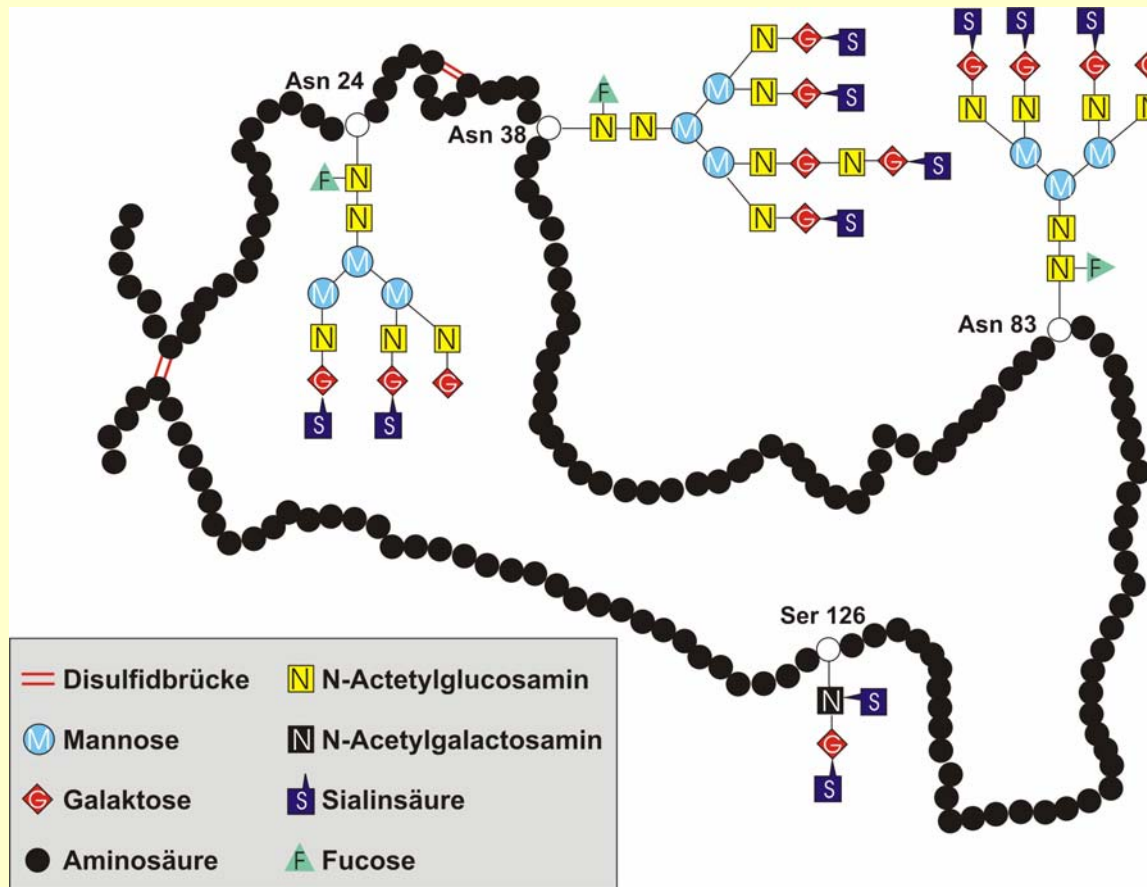
- 1953 Entdeckung durch Allan Erslev
- 1957 Goldwasser und Mitarb.: Indirekter Nachweis der EPO Bildung in Niere
- 1977 Goldwasser und Mitarb.: EPO Isolierung aus Harn
- 1983 Fue-Kuen Lin: Isolierung des humanen EPO-Gens
- 1985 erfolgreiche Klonierung und Expression eines rekombinanten EPO (rEPO) in Säugetierzellen
- 1989 Epogen® (Epoietin α) erstes rEPO am Markt; aus Hamster-Ovarzellen gewonnen (CHO)
- **1990 Verbot von EPO im Sport durch IOC**

A B E R

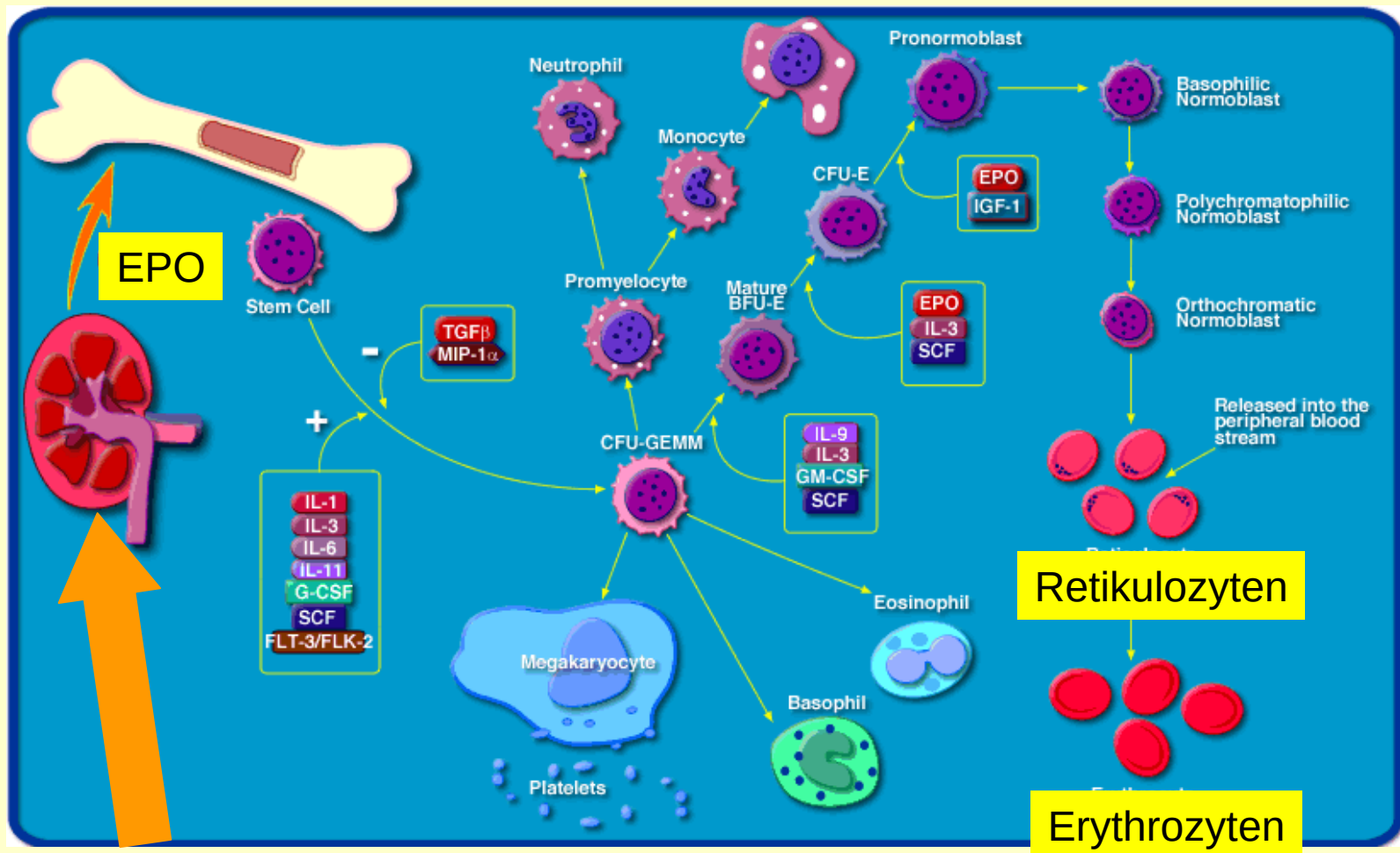
**EPO: Problematik des Nachweis
und Forschung nach neuen EPO's**

**Medizinische EPO Forschung =
„Optimierungen“ im EPO-Doping**

Molekülstruktur von Erythropoietin

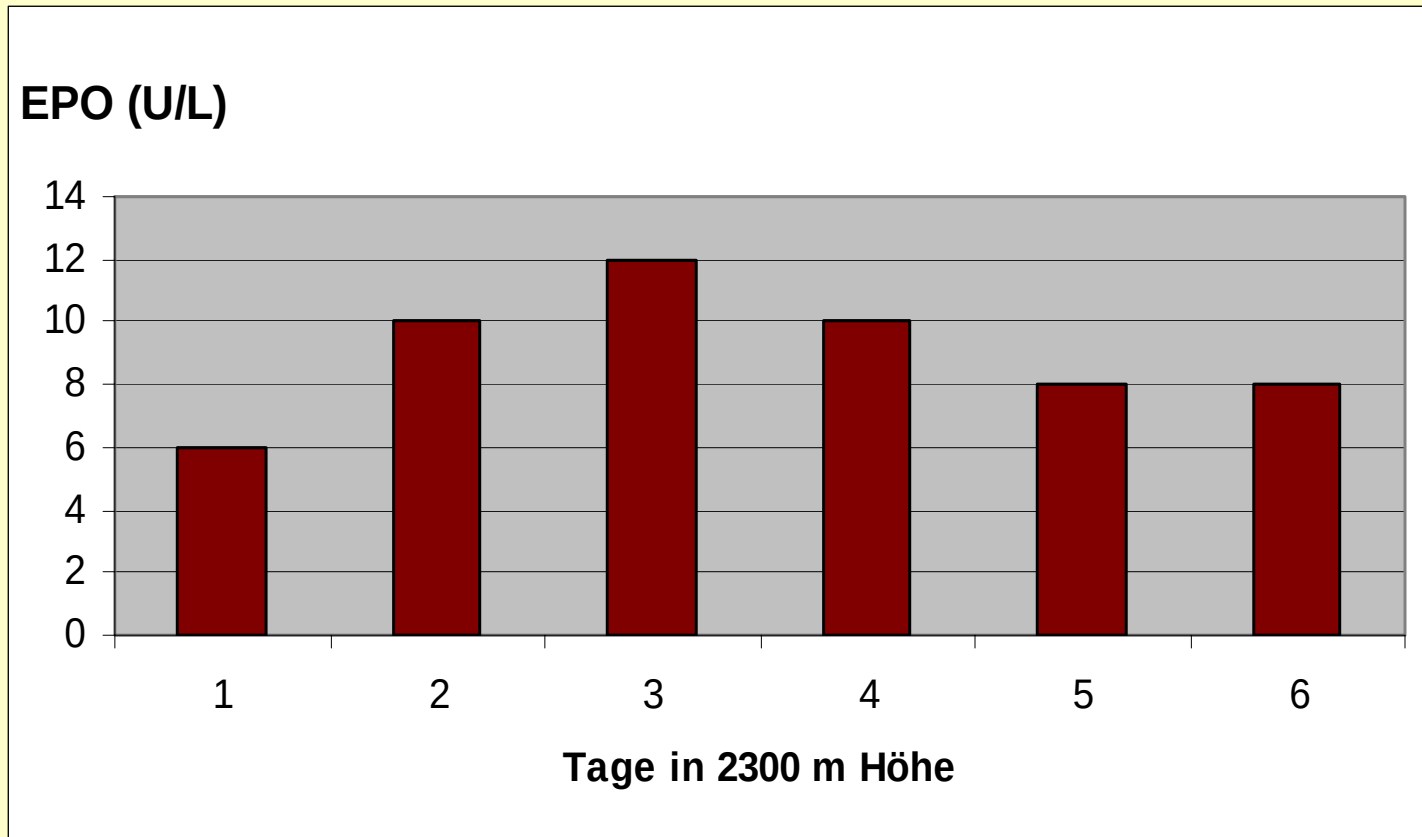


Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten)



Höhentraining
O2- Mangel

Verlauf von Erythropoietin (EPO) in mittlerer Höhe



Anstieg von EPO im Blut durch Doping ca. 5-8 fach wie in Höhe !

Problematik des EPO-Nachweis

- Natürliches vs. rekombinantes EPO sind schwierig zu unterscheiden
- Unterschiede betreffen v.a. den Zuckeranteil
- Halbwertszeit durch Veränderungen v.a. am Zuckeranteil veränderbar (kürzer/länger)
- rHuEPO α hat kurze Halbwertszeit:
 - *8.5 h bei intravenöser Gabe*
 - *19.4 h bei subcutaner Gabe*

rHu-EPO Formen am Markt

- **rHuEPO- α** (Erypo®): aus CHO Zellen
- **rHuEPO- β** (NeoRecormon®, Epogin®): aus CHO Zellen; HWZ i.v. = 6.8h; s.c. 24.2h
- **rHuEPO- ω** (Epomax®, Hemax®): v.a. Osteuropa; aus Baby Hamster Nierenzellen (BHK)

Nachweis von rHuEPO???

1. **Direkte Methoden** basierend auf den unterschiedlichen Kohlehydratanteilen des natürlichen vs. rekombinanten EPO:
Unterschiedliche elektrische Molekülladung läßt EPO in Elektrophorese unterschiedlich wandern

Methode von Lasne und de Ceaurriz im Jahr 2000 vom Court of Arbitration for Sport zugelassen.

Nachweis von rHuEPO α , β und ω aus dem Harn möglich!

JA, rHuEPO ist nachweisbar!!!

A B E R

Werden die Harnproben 3-4 Tage nach der letzten EPO Gabe auf rHuEPO analysiert, ist rHuEPO nicht mehr nachweisbar!!!

Nachweis von rHuEPO???

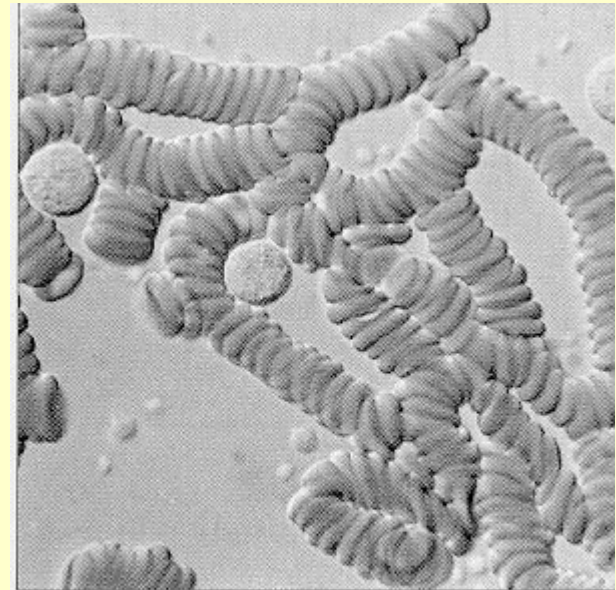
2. Indirekte Methoden basierend auf Änderungen diverser Blutparameter durch EPO-Doping
Erstellung von statistischen Wahrscheinlichkeiten.
Erste Analysen 2000 bei Olympischen Spielen in Sydney.

Sehr problematisch!!! Können Athleten mit natürlich hohen Blutwerten nicht von EPO-Doping unterscheiden!!!

rHuEPO – die (tödliche) Wunderwaffe?



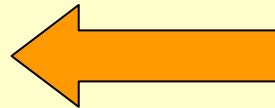
www.orf.at vom 15.2.04



**„Geldrollenbildung“
Bluteindickung**

Komplikationen:

- Thrombosen/Embolien
- Bluthochdruck
- Sekundäre Anämie
- Antikörper gegen EPO



Neue EPO-Doping Strategien (1)

EPO-Analoga

Darbepoietin- α (Aranesp®):

lange Halbwertszeit von fast 50 h nach s.c. Gabe

-> 1x Gabe/Woche ausreichend

3 Athleten wurden bei den Olympischen Spielen in Salt Lake City wegen Nachweis von Darbepoietin- α Doping ausgeschlossen

SEP (Synthetic Erythropoiesis Protein)

beide mit Lasne Methode nachweisbar (SEP schwieriger)

Hematide™ (Fa. Affymax): EPO Analogon mit extrem langer Halbwertszeit, Injektionen alle 3-4 Wochen

Neue EPO-Doping Strategien (2)

Gen-aktiviertes EPO (GA-EPO; Dynepo®):

- Epo aus humanen Zelllinie, deshalb dem menschlichen EPO sehr strukturähnlich
- Fragliche Nachweisbarkeit bei GA-EPO Doping

Eingekapseltes rHuEPO (Forschungsstadium):

Einbettung von rHuEPO in Fett-Träger, Ziel: Höhere Wirksamkeit

Encapsulierte Zell-Technologie: Klinische Prüfung demnächst; Implantation einer kleinen Kapsel von EPO-bildenden immortalisierten Zellen

Neue EPO-Doping Strategien (3)

EPO Gen-Therapie/Doping (z.B. Repoxygen™)

- Medikament wird i.m. appliziert
- enthält adenovirale Genshuttle, mit Hilfe derer das EPO-Gen in Muskelzellen transferiert wird
- EPO-Bildung wird über Sauerstoffsensoren gesteuert: O₂-Mangel -> EPO Bildung

Seit 2003 ist Gen-Doping verboten (IOC)

Gen-Doping könnte für die Olympischen Spiele 2008 Realität werden! (McCrory, BJSM)

Gibt es Unschuldige unter den Schuldigen?

Problematik der Hämoglobin- bzw. Hämatokrit Grenzwerte

Die Verbände messen mit zweierlei Maß – Einlenken gefordert

Sechs Nordische skaten immer in der Grauzone

Mit Blutwerten nahe der erlaubten Obergrenze suchen heimische Langläufer und Kombinierer um eine Ausnahmegenehmigung beim Wetskiverband an.

INNSBRUCK (floh). Sportverbände messen in Sachen Blutwert mit zweierlei Maß, etwa bei der Konzentration des Sauerstofftransporteurs Hämoglobin: Während sich Eisschnellläufer an einer Obergrenze von 16,5 (Frauen) bzw. 18 Gramm/Deziliter (Männer) orientieren, würden Biathleten



„Sechs Sportler von uns liegen zeitweise über dem Grenzwert.“

PETER BAUMGARTL

Foto: GEPA



Sportverbände reagieren bei Dopingkontrollen unterschiedlich: Die Grenzwerte bei Bluttests sind verschieden. Foto: GEPA

klärt der Universitätsdozent. Die betroffenen Langläufer und Kombinierer würden genetisch bedingt mehr Hämoglobin aufweisen,

re in Kauf nehmen müssen und somit ihren Wettkampf auslassen müssen.

Baumgartl sucht für die sechs betroffenen Österrei-

TT vom 17.11.06

Sinn oder Unsinn von Hb und HKT Grenzwerten?

Obere Grenzwerte:

***UCI* 50% HKT bei Männer, 47% bei Frauen**

***FIS* 17 g/dl Hb bei Männer, 16 g/dl bei Frauen**

***ISU* 18 g/dl Hb bei Männer, 16,5 g/dl bei Frauen**

**Überschreiten der Grenzwerte im Radsport: „Sperre“
für 2 Wochen zum Schutz des Sportlers**

**Ca. 2% der Athleten haben auch ohne Doping
Ausgangswerte über der Norm!!!**

**Folge: „Herandopen“ an Obergrenze oder Gabe von
Plasmaexpander nach Überschreiten der Grenzen**

Einflussgrößen auf Hämoglobin und Hämatokrit

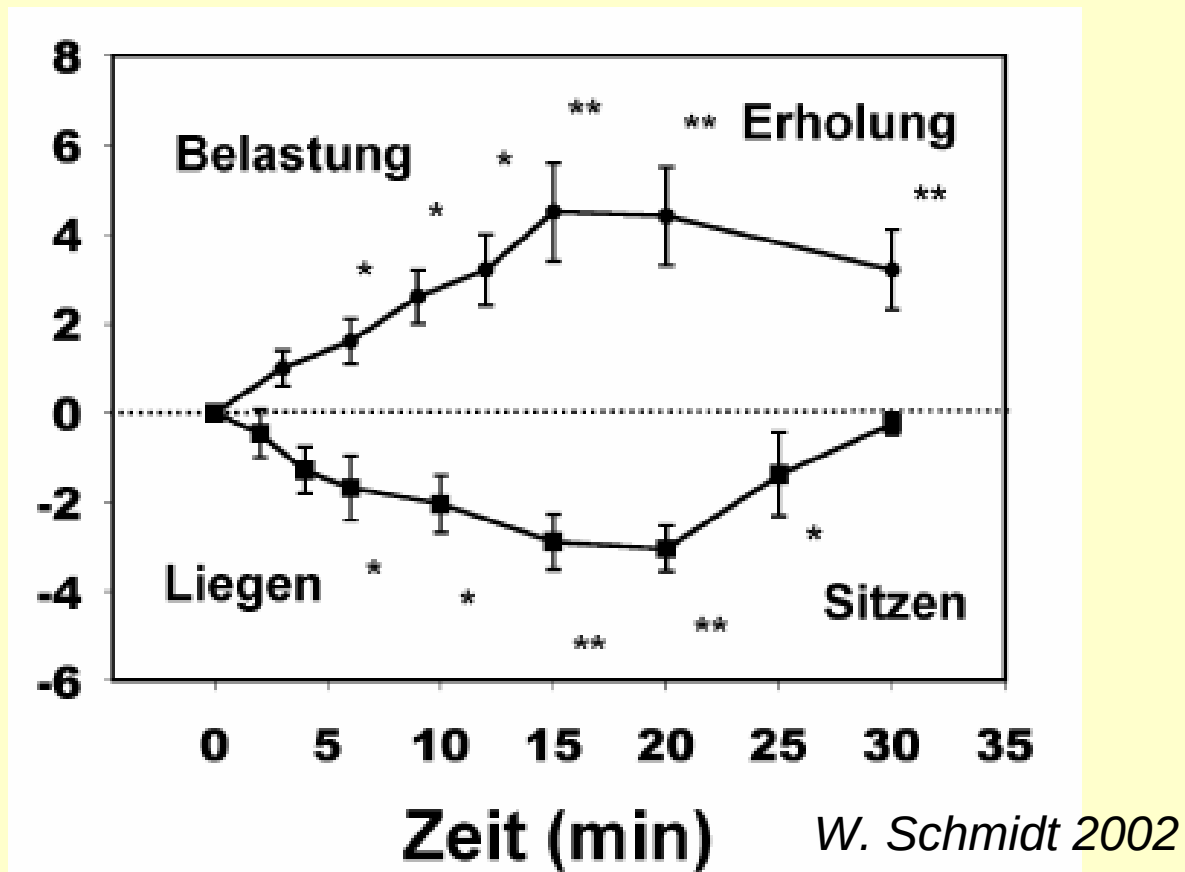
Hb und HKT sind keine statischen Größen, sondern unterliegen verschiedenen Schwankungen und externen/internen Einflüssen !!!

Einfluss der Abnahmetechnik: Ohrläppchen oder Armvene bis zu 8% Differenz

Verminderungen:

- Nacht (5-6%)
- Lagewechsel
- Trinken: 1L isotonischer Flö -> 8% Reduktion in 60min
- Längerfristige Wettkampf- und Trainingsperioden:
z.B. Niedersachsenrundfahrt 1988: HKT von 46,4% auf 41,2% am Tag 6 vermindert

Kurzfristige Einflüsse auf den Hämatokrit



Der Hämatokrit hat zur Kontrolle von Blutmanipulationen seine Einschränkungen !!!

Einflussgrößen auf Hämoglobin und Hämatokrit

Hb und HKT sind keine statischen Größen, sondern unterliegen verschiedenen Schwankungen und externen/internen Einflüssen !!!

Anstiege:

- Akute Belastungen (Bluteindickung)
- Höhentraining
- Trainingspausen bzw. Tapering Phasen
- Hitze (incl. Sauna, ohne ausreichende Rehydrierung)

Bund Deutscher Radfahrer: Anti-Doping-Katalog 2007

- 1.** Ausweitung der Dopingkontrollen bis in den U15-Bereich
- 2.** Erhöhung der Trainingskontrollen, vor allem die unangemeldeten Tests, um bis zu 50 Prozent
- 3.** Verbesserung der Qualität der Dopingkontrollen, durch die Verbindung von gleichzeitigen Urin- und Blutkontrollen
- 4.** Erstellung von Blut-Profilen nach gleichen Standards über einen längeren Zeitraum hinweg. Eine unabhängige ärztliche Instanz wird die Profile überwachen. Die Fahrer müssen sich verpflichten, die Profile bei einem Teamwechsel dem neuen Rennstall zur Verfügung zu stellen
- 5.** Finanzielle Unterstützung durch die deutschen Teams, Sponsoren und Veranstalter im Kampf gegen Doping
- 6.** Forderung nach einem Anti-Doping-Gesetz, das den Besitz, den Handel und die Weitergabe von Dopingmitteln strafbar macht
- 7.** Installierung von Funktionären, die bei deutschen Rennen die Fahrer vom Ziel bis zur Dopingkontrolle ähnlich wie bei den Olympischen Spielen begleiten
- 8.** Einführung von Blutvolumen-Kontrollen durch die Teamärzte, um Hinweise auf Eigenblut-Doping zu erhalten
- 9.** Weitere Kampagnen durch den BDR im Kampf gegen Doping.

Höhentraining Neu

