

**Totale Hämoglobinmenge und Blutbildparameter bei jugendlichen
Leistungssportlern/innen unter Berücksichtigung aktueller
Überlegungen zum Nachweis von Blutmanipulationen
bei Anti-Doping-Kontrollen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Dr. phil.
an der

Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

im Fach Sportwissenschaft

Gutachter:

PD Dr. med. Birgit Friedmann-Bette
(Abteilung Innere Medizin VII: Sportmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg)

Prof. Dr. Klaus Roth
(Institut für Sport und Sportwissenschaft, Universität Heidelberg)

Vorgelegt von
Gert Ulrich
Odenwaldstr. 1
69493 Hirschberg

Tag der Disputation: 14. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	7
1.1	Totale Hämoglobinmenge und Blutbildparameter im Leistungssport	8
1.1.1	Totale Hämoglobinmenge bei Erwachsenen	8
1.1.1.1	Zusammenhänge zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme, totaler Hämoglobinmenge und Hämoglobinkonzentration	8
1.1.1.2	Totale Hämoglobinmenge bei ausdauertrainierten Athleten und untrainierten Personen	10
1.1.1.3	Totale Hämoglobinmenge und geschlechtsspezifische Unterschiede	11
1.1.1.4	Einfluss eines Ausdauertrainings auf die totale Hämoglobinmenge	11
1.1.2	Totale Hämoglobinmenge bei Kindern und Jugendlichen	12
1.1.2.1	Entwicklung der Ausdauerleistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter	12
1.1.2.2	Aktuelle Erkenntnisse zur Entwicklung der totalen Hämoglobinmenge im Kindes- und Jugendalter	14
1.1.2.3	Blutbildparameter bei Kindern und Jugendlichen	15
1.2	Die totale Hämoglobinmenge als Parameter für Anti-Doping-Kontrollen?	16
1.2.1	Problematik des Nachweises von Blutmanipulationen bei Anti-Doping-Kontrollen	16
1.2.2	Neue Nachweisverfahren für Blutmanipulationen	17
1.2.3	Einsatz der totalen Hämoglobinmenge zur Aufdeckung von Blutmanipulationen	19
1.2.4	Voraussetzungen für den Einsatz der totalen Hämoglobinmenge bei Anti-Doping-Kontrollen	20
1.3	CO-Rückatmung zur Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge	21
1.3.1	Historische Entwicklung der CO-Rückatmungsmethode	22
1.3.2	Durchführung der optimierten CO-Rückatmungsmethode	22
1.3.3	Einsatz verschiedener Spektrophotometer bei Bestimmungen der totalen Hämoglobinmenge	23
1.4	Zielsetzung und Fragestellungen	24
2	<i>Material und Methode</i>	26
2.1	Probanden	26
2.2	Studiendesign	27
2.2.1	Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen	27
2.2.1.1	Querschnittsanalyse	27
2.2.1.2	Längsschnittanalyse	27
2.2.2	Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern	28
2.2.2.1	Querschnittsanalyse	28

2.2.2.2	Längsschnittanalyse	29
2.3	Messmethoden	29
2.3.1	Datenerhebung zur Probandencharakteristik	29
2.3.1.1	Anthropometrische Daten	29
2.3.1.2	Trainingsdaten	30
2.3.2	Optimierte CO-Rückatmungsmethode	30
2.3.2.1	Untersuchungsablauf	30
2.3.2.2	Einsatz von zwei verschiedenen Spektrophotometern	31
2.3.2.3	Korrektur der Carboxyhämoglobinfraktion unter Berücksichtigung der Sauerstoffsättigung	33
2.3.2.4	Bestimmung des typischen Fehlers	33
2.3.3	Venöse Blutproben	35
2.3.3.1	Blutbildparameter	35
2.3.3.2	Ferritin	35
2.3.4	Erfassung der Ausdauerleistungsfähigkeit	35
2.3.4.1	Stufentest auf dem Fahrradergometer	36
2.3.4.2	Stufentest auf dem Laufbandergometer	37
2.3.4.3	Feldstufentest auf der Laufbahn	37
2.3.4.4	Kanu-Feldstufentest	37
2.3.4.5	Schwimmstufentest	37
2.4	Statistik	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen	40
3.1.1	Querschnittsanalyse	40
3.1.1.1	Probandencharakteristik	40
3.1.1.2	Totale Hämoglobinmenge	40
3.1.1.3	Blutbildparameter	42
3.1.2	Längsschnittanalyse	44
3.1.2.1	Probandencharakteristik	44
3.1.2.2	Totale Hämoglobinmenge	46
3.1.2.3	Blutbildparameter	47
3.1.2.4	Ausdauerleistungsfähigkeit	51
3.2	Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern	51
3.2.1	Querschnittsanalyse	51
3.2.1.1	Carboxyhämoglobinfraktion und Werte nach Korrektur für die Sauerstoffsättigung	51
3.2.1.2	Totale Hämoglobinmenge	52
3.2.2	Längsschnittanalyse	54

4	<i>Diskussion</i>	55
4.1	Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen	55
4.1.1	Querschnittsanalyse	55
4.1.1.1	Probanden	55
4.1.1.2	Totale Hämoglobinmenge	56
4.1.1.3	Blutbildparameter	60
4.1.2	Längsschnittanalyse	60
4.1.2.1	Probanden	60
4.1.2.2	Totale Hämoglobinmenge	61
4.1.2.3	Blutbildparameter	64
4.1.2.4	Ausdauerleistungsfähigkeit	65
4.2	Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern	66
4.2.1	Querschnittsanalyse	66
4.2.2	Längsschnittanalyse	70
4.3	Limitationen	71
4.3.1	Fehlende Messungen der maximalen Sauerstoffaufnahme-fähigkeit	71
4.3.2	Stagnierende Ausdauerleistungsfähigkeit der ausdauertrainierten Nachwuchsathleten über 18 Monate	72
4.3.3	Stichprobe	72
4.3.4	Zu geringe Anstiege der Carboxyhämoglobinfraktionen während der optimierten CO- Rückatmungsmethode	72
4.4	Schlussfolgerungen	73
5	<i>Zusammenfassung</i>	75
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	77
7	<i>Anhang</i>	88
7.1	Probandenaufklärung und -einwilligung	88
7.2	Trainingsanamnesebogen	92
7.3	Aus dem Dissertationsprojekt hervorgegangene Publikationen und Kongressbeiträge	96
7.4	Formale Erklärung zur Dissertation	97
8	<i>Danksagung</i>	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Illustration der optimierten CO-Rückatmungsmethode nach Schmidt & Prommer (2005).	23
Abbildung 2. Schematische Illustration des Studiendesigns „Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen“.	28
Abbildung 3. Die Spektrophotometer OSM3 und RapidLab.	28
Abbildung 4. Schematische Illustration des Studiendesigns „Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern“.	29
Abbildung 5. Bland-Altman Plots für die Test-Retest-Daten der Spektrophotometer Rapidlab und OSM3.	34
Abbildung 6. Querschnittsanalyse: absolute und relative tHb der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen.	41
Abbildung 7. Querschnittsanalyse: relative tHb im sportartspezifischen Vergleich.	42
Abbildung 8. Querschnittsanalyse: Hämoglobin-Konzentration [Hb] und Hämatokrit (Hkt) der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen.	43
Abbildung 9. Querschnittsanalyse: mittleres Volumen eines Erythrozyten (MCV), mittlere Hämoglobin-Konzentration pro Erythrozyt (MCHC) sowie mittlere Hämoglobin-Menge pro Erythrozyt (MCH) ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen.	43
Abbildung 10. Längsschnittanalyse: absolute und relative tHb der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen.	48
Abbildung 11. Längsschnittanalyse: Hämoglobin-Konzentration [Hb] und Hämatokrit (Hkt) der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen.	49

Abbildung 12. Längsschnittanalyse: mittleres Volumen eines Erythrozyten (MCV), mittlere Hämoglobin-Konzentration pro Erythrozyt (MCHC) sowie mittlere Hämoglobin-Menge pro Erythrozyt (MCH) der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen. _____50

Abbildung 13. Gleichzeitig gemessene venöse %HbCO-Werte in Abhängigkeit vom eingesetzten Spektrophotometer (RapidLab, OSM3)._____51

Abbildung 14. Individuelle Unterschiede in der tHb nach %HbCO-Bestimmungen an OSM3 und RapidLab._____52

Abbildung 15. Regressionsanalyse der tHb-Werte zwischen OSM3 und RapidLab. _____53

Abbildung 16. Vergleich der Δ tHb zwischen OSM3 und RapidLab._____54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Querschnittsanalyse: Anthropometrische Daten der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten/innen. _____	26
Tabelle 2. Querschnittsanalyse: Trainingsdaten der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten/innen. _____	27
Tabelle 3. Anthropometrische Daten der Untersuchungsteilnehmer der Vorstudien für die Spektrophotometer RapidLab und OSM3. _____	33
Tabelle 4. Längsschnittanalyse: Anthropometrische Daten und Leistung an der $4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ -Schwelle (lactate threshold, 4LT) der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten/innen. _____	45
Tabelle 5. Längsschnittanalyse: Trainingsdaten der ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten/innen. _____	46

1 Einleitung

Die Ausdauerleistungsfähigkeit des Menschen wird in hohem Maße von der gesamten im Blut befindlichen Menge an Hämoglobin, der totalen Hämoglobinmenge (tHb) determiniert. Aus Querschnittsuntersuchungen an Erwachsenen ist bekannt, dass ausdauertrainierte Athleten¹ im Vergleich zu nicht ausdauertrainierten Athleten oder untrainierten Personen substantiell höhere tHb aufweisen. Aktuelle Längsschnittdaten zu Ausdauertrainingseffekten bei erwachsenen Athleten belegen, dass die tHb durch ein gewöhnliches Ausdauertraining im Flachland nur geringen saisonalen Schwankungen unterliegt. Daraus resultiert die Frage, wodurch und wann die Unterschiede in der tHb zwischen trainierten und untrainierten Sportlern zustande kommen. In diesem Dissertationsprojekt sollte daher mithilfe einer Querschnitts- und Längsschnittstudie insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob die bei Erwachsenen gefundenen Unterschiede in der tHb zwischen ausdauertrainierten und untrainierten auch bereits bei Nachwuchsatleten bestehen und ob ein Ausdauertraining im Alter von 15-17 Jahren zur Erhöhung der tHb führt.

Aufgrund der enormen Bedeutsamkeit der tHb für die Ausdauerleistungsfähigkeit versuchen manche Athleten, die tHb durch unerlaubte Blutmanipulationen (Bluttransfusionen, EPO-Doping...) zu erhöhen. Bis vor einigen Jahren war es nicht möglich, den eigentlichen Zielparameter des Blutdopings, die tHb, routinemäßig zu bestimmen, da bisherige Messverfahren zeitaufwändig, komplex und mitunter gesundheitsgefährdend waren. Schmidt und Prommer (2005) entwickelten in den letzten Jahren die CO (Kohlenmonoxid)-Rückatmungsmethode (COR-Methode) zur optimierten COR-Methode (oCOR-Methode) weiter, mit Hilfe derer die tHb nun innerhalb von ca. 30 min bestimmt werden kann. Bei dieser Methode werden vor und nach einer CO-Applikation, Carboxyhämoglobin-Fractionen (%HbCO) im Blut mithilfe von Spektrophotometern gemessen. Zwar wurde der oCOR-Methode eine hohe Messgenauigkeit attestiert, doch ist bekannt, dass unterschiedliche Spektrophotometer bei gleicher Blutprobe zum Teil voneinander abweichende %HbCO messen. Im Verlauf der Untersuchungen zu diesem Dissertationsprojekt fiel auf, dass tatsächlich bei Einsatz von zwei unterschiedlichen Spektrophotometern zum Teil erheblich voneinander abweichende tHb-Werte ermittelt wurden. Dieser Beobachtung wurde in einer Unterfragestellung

¹ Wo immer die Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Formen bei der Benennung von Personen für das weitere Verständnis nicht notwendig erscheint, soll im Sinne des Leseflusses auf die weibliche Form verzichtet werden. Es sind selbstverständlich immer Frauen und Männer gemeint.

systematisch nachgegangen und überprüft, inwiefern im Rahmen der oCOR-Methode bei Einsatz unterschiedlicher Spektrophotometer abweichende tHb gemessen werden und ob individuelle Veränderungen der tHb im Längsschnitt gleichermaßen detektiert werden.

1.1 Totale Hämoglobinmenge und Blutbildparameter im Leistungssport

1.1.1 Totale Hämoglobinmenge bei Erwachsenen

1.1.1.1 Zusammenhänge zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme, totaler Hämoglobinmenge und Hämoglobinkonzentration

Der Erfolg in Ausdauerdisziplinen ist maßgeblich von der aeroben Energiebereitstellung abhängig. Eine Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit ist in diesem Zusammenhang mit einer Erhöhung der Sauerstoffversorgung der Arbeitsmuskulatur assoziiert (Ekblom & Berglund, 1991).

Sauerstoff (O_2) diffundiert aus der Atemluft in den Lungenalveolen über das pulmonale Kapillarblut in die Erythrozyten. Dort wird O_2 ans Hämoglobin gebunden und über das Herz-Kreislaufsystem zur Zelle transportiert, wo der O_2 in der Zellatmung der Mitochondrien verstoffwechselt wird und so zur Energiegewinnung der Zelle beiträgt (Silbernagel & Despopoulos, 2003). Da Sauerstoff (O_2) im Blut zu 98% vom Hämoglobin und nur zu einem geringen Teil physikalisch gelöst im Blutplasma transportiert wird, wird die Sauerstofftransportkapazität des Blutes folglich in erster Linie vom Hämoglobin beeinflusst (Brunelle et al., 1996). Dabei kann 1 g Hämoglobin bei vollständiger O_2 -Sättigung *in vivo* maximal 1.39 ml O_2 binden (hüfnersche Zahl; Gorelov, 2004). Aus den Wegen des O_2 -Transports wird ersichtlich, dass die Ausdauerleistungsfähigkeit insbesondere von Adaptationen und Differenzierungen spezifischer biologischer Strukturen und Funktionen im kardiovaskulären, pulmonalen als auch metabolischen System determiniert wird (Schmidt, 1999).

Der bekannteste Parameter, um die Ausprägung dieser Systeme zu quantifizieren ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und beschreibt die maximale Menge an O_2 , die während maximaler körperlicher Belastung vom Organismus über die Atmung aufgenommen, vom Herz-Kreislaufsystem transportiert und von den Zellen verstoffwechselt werden kann. Die VO_{2max} gilt daher auch als Standardmessgröße der kardio-respiratorischen Fitness oder der kardio-pulmonal-metabolischen Kapazität (Meyer & Kindermann, 1999; Basset & Howley, 2000). Somit ist die VO_{2max} ein entscheidender

Parameter der Ausdauerleistungsfähigkeit. Bei Spitzenathleten in Ausdauersportarten können gewichtsbezogene Werte bis $90 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ erreicht werden, wohingegen Werte für untrainierte gesunde Erwachsene abhängig von Alter und Geschlecht bei ca. $30\text{-}50 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ liegen (Meyer & Kindermann, 1999).

Bei der umfangreichen Diskussion, welcher Faktor die $\text{VO}_{2\text{max}}$ limitiert (z.B. Basset & Howley, 2000), scheint bei Trainierten das kardiovaskuläre System und hier insbesondere die O_2 -Transportkapazität der hauptsächlich limitierende Faktor zu sein (Wagner, 2000).

Da die O_2 -Transportkapazität maßgeblich vom Hämoglobin abhängt, kann angenommen werden, dass die tHb oder auch die Hämoglobin-Konzentration [Hb] in enger Verbindung zur $\text{VO}_{2\text{max}}$ stehen. Tatsächlich konnten in den Pionierarbeiten von Kjellberg et al. (1949) und Åstrand (1952) hohe positive Korrelationen zwischen tHb und $\text{VO}_{2\text{max}}$ von bis zu $r = 0.97$ errechnet werden. Einige weitere Arbeiten bestätigten diese hohen Korrelationen (Kjellberg et al., 1949; Dill et al. 1974; Brotherhood et al. 1975; Gore et al. 1997; Eastwood et al., 2009). Gore et al. (1997) dokumentierten bspw. hohe Korrelationskoeffizienten zwischen tHb und $\text{VO}_{2\text{max}}$ bei männlichen und weiblichen Ruderern ($r = 0.79$ bzw. $r = 0.92$) und männlichen Läufern ($r = 0.48$). Auch Heinicke et al. (2001) zeigten bei erwachsenen Spitzenathleten aus unterschiedlichen Sportarten Korrelationskoeffizienten von $r = 0.72$ für die Beziehung zwischen $\text{VO}_{2\text{max}}$ und tHb. Die genannten Ergebnisse wurden allerdings an recht kleinen Stichprobenumfängen erhoben. Schmidt & Prommer (2009) überprüften in ihrer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen tHb und $\text{VO}_{2\text{max}}$ an insgesamt 621 Probanden und wiesen eine Korrelation von $r = 0.79$ nach. Anhand ihrer Daten ließ sich auch aufzeigen, dass eine Veränderung der tHb um 1 g mit einer Veränderung der $\text{VO}_{2\text{max}}$ um ca. $3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ bzw. $4.4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ einhergeht (Prommer & Schmidt, 2008; Schmidt & Prommer, 2009). Aufgrund der großen Stichprobe kann von einer wissenschaftlichen Fundierung des positiven Zusammenhangs zwischen tHb und $\text{VO}_{2\text{max}}$ ausgegangen werden.

Die Korrelationen zwischen [Hb] und $\text{VO}_{2\text{max}}$ sind hingegen unabhängig vom Trainingsstatus und Geschlecht deutlich geringer ($r = 0.368$, Hunter et al., 2001) oder sogar wie von einigen Autoren berichtet, nicht signifikant (Heinicke et al., 2001; Schumacher et al., 2002; Böning et al., 2004; Schmidt & Prommer, 2008; Hinrichs et al., 2010). Ebenfalls schwache Korrelationen wurden zwischen der tHb und [Hb] gefunden ($r = 0.29$, Schmidt & Heinicke, 2008). Die Autoren schlussfolgern, dass von der [Hb] nicht auf die gesamte Menge an Hämoglobin im Körper geschlossen werden darf.

Neben der $\text{VO}_{2\text{max}}$ werden in der wissenschaftlichen Literatur noch weitere physiologische Parameter als Determinanten der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit

angeführt. Dazu zählt hauptsächlich die Leistung an der anaeroben Schwelle (Jones & Carter, 2000). Aufgrund der derzeitigen Datenlage bleiben Zusammenhänge zwischen der tHb und der anaeroben Schwelle unklar. Ein Ansatz findet sich bei Robertson et al. (2010). Die Autoren stellten fest, dass der Zuwachs an tHb bei Top-Schwimmern nach einem simulierten und natürlichen Höhenttraining schwach negativ mit der Veränderung der Schwimmleistung an der anaeroben Schwelle (4 mmol-Schwelle) verbunden war ($r = -0.23$).

Hohe Korrelationen zwischen der VO_{2max} und der tHb unterstreichen die Bedeutung der tHb für eine hohe VO_{2max} bzw. für den Erfolg in Ausdauerdisziplinen (Kjellberg et al., 1949; Dill et al., 1974; Brotherhood et al., 1975; Gore et al., 1997; Heinicke et al., 2001; Schmidt & Prommer, 2008). Prommer & Schmidt (2009, S. 293) sehen die tHb als „eine entscheidende die Ausdauerleistungsfähigkeit bestimmende Größe“. Um die Effektivität von Trainingsmaßnahmen zu quantifizieren bzw. um Entwicklungen der Ausdauerkapazität zu beurteilen, erscheint die tHb in den einschlägigen Publikationen der letzten Jahre als der zentrale Parameter.

Untersuchungen der tHb, die seit 2005 mithilfe der oCOR-Methode (Schmidt & Prommer, 2005) in einem Routineverfahren bestimmt werden kann, könnten auch neue Erkenntnisse im Bereich der Entwicklung der tHb im Kindes- und Jugendalter liefern. Die tHb-Forschung hat sich aber bisher maßgeblich auf erwachsene Athleten konzentriert.

1.1.1.2 Totale Hämoglobinmenge bei ausdauertrainierten Athleten und untrainierten Personen

Man weiß bereits seit vielen Jahren, dass Ausdauertrainierte im Vergleich zu Untrainierten deutlich größere tHb aufweisen (Kjellberg et al., 1949; Gore et al., 1997; Heinicke et al., 2001; Prommer et al., 2008; Schmidt & Prommer, 2008; Prommer & Schmidt, 2009). Heinicke et al. (2001) ermittelten bei ihrem Vergleich zwischen Athleten aus unterschiedlichen Sportarten und Untrainierten ca. 35-40% höhere relative tHb (tHb bezogen aufs Körpergewicht) bei ausdauertrainierten Athleten gegenüber untrainierten Untersuchungsteilnehmern ($\sim 15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $11 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Prommer und Schmidt (2009) berichteten bei hochtrainierten Ausdauerathleten sogar von bis zu $\sim 50\%$ höheren relativen tHb im Vergleich zu untrainierten Probanden ($15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂] und $12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀] vs. $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂] und $9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]).

1.1.1.3 Totale Hämoglobinmenge und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das Geschlecht hat neben dem Trainingsstatus ebenfalls einen Effekt auf die tHb, mit ca. 10-25% höheren relativen tHb-Werten bei Männern (trainiert: $15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂] und $12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀], untrainiert: $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂] und $9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]; Prommer & Schmidt, 2009). In der Studie von Prommer et al. (2008) wurden für männliche und weibliche Ausdauerathleten relative tHb-Werte von $13.8 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ und $11.0 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ angegeben. In einer anderen Untersuchung von Hinrichs et al. (2010) wurden ähnliche Differenzen bei männlichen und weiblichen Hockeyspielern bestätigt ($12.5 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂] und $10.6 \pm 1.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]). Bereits Åstrand (1952) berichtete über relative tHb-Werte von $10.4 \pm 0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ und $8.3 \pm 0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bei männlichen und weiblichen Studierenden.

Vergleichbare geschlechtsspezifische Differenzen (10-15%) sind aufgrund des bei Frauen höheren Körperfettanteils bereits recht ausführlich für die $\text{VO}_{2\text{max}}$ dokumentiert worden (vgl. Meyer & Kindermann, 1999). Bezieht man allerdings die absolute $\text{VO}_{2\text{max}}$ nicht aufs Körpergewicht sondern auf die fettfreie Masse, nivellieren sich in den meisten Studien die geschlechtsspezifischen Unterschiede mit dann vergleichbaren Werten (46-49 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [♂], 44-48 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [♀]; Hollmann & Strüder, 2009). Bisher sind noch keine geschlechtsspezifischen Daten publiziert worden, in denen die tHb an der fettfreien Körpermasse normiert worden ist.

Im Allgemeinen sind die Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der tHb nicht sehr fundiert, da die meisten der Untersuchungen mit männlichen Probanden durchgeführt wurden.

1.1.1.4 Einfluss eines Ausdauertrainings auf die totale Hämoglobinmenge

Die meisten der insgesamt wenigen längsschnittlich angelegten tHb-Studien hatten Beobachtungszeiträume von wenigen Wochen bis zu einigen Monaten. Aufgrund von nicht signifikanten Veränderungen der tHb im Längsschnitt wurde oftmals diskutiert, dass substantielle Adaptationen der tHb weitaus mehr Zeit benötigen (Eastwood et al., 2009). Einige der Studien lassen dennoch vermuten, dass die tHb v.a. bei erwachsenen Athleten, aber auch zu einem gewissen Grade bei Untrainierten, eine äußerst stabile Größe darstellt, die sich – abgesehen vom Höhenttraining (zusammengefasst bei Schmidt & Prommer, 2008) oder Blutdoping (Parisotto et al., 2000; Lundby et al., 2007; Pottgiesser et al., 2007; Mørkeberg et al., 2009a) – durch konventionelles Training kaum noch beeinflussen lässt (Gore et al., 1997; Prommer et al., 2008; Schmidt & Prommer, 2008; Garvican et al., 2010). Schumacher et al. (2008) fanden bei sieben männlichen Radrennfahrern während der ersten vier Etappen eines fünftägigen Radrennens im Gegensatz zum Plasmavolumen

keine signifikanten Veränderungen des Erythrozytenvolumens und der tHb. Kürzlich konnten Garvican et al. (2010) bei zehn professionellen Radrennfahrerinnen saisonale tHb-Variationen von lediglich ca. 3% über einen 2-10-monatigen Beobachtungszeitraum dokumentieren. Ähnliche Ergebnisse fanden Prommer et al. (2008) bei 24 männlichen und weiblichen Ausdauerathleten. Hier lagen die tHb-Oszillationen im Verlauf eines Trainingsjahres unter 6% bei einer mittleren Oszillation von 4.6%. Die Autoren schlossen aus dieser Untersuchung, dass die gefundenen tHb-Oszillationen größtenteils im Messfehlerbereich der oCOR-Methode (Methode zur Messung der tHb) liegen und dass Training folglich keinen substantiellen Einfluss auf die tHb bei erwachsenen Ausdauertrainierten habe. So konnten auch Gore et al. (1997) bei acht Ruderinnen trotz hochintensiven Trainings über zwölf Wochen keine signifikanten Zuwächse der tHb nachweisen. Schmidt & Prommer (2008) fanden bei ehemals aktiven Athleten selbst nach neun Jahren keine Veränderungen der tHb (1998: 1028 ± 184 g; 2007: 1023 ± 196 g), auch wenn bereits das Training reduziert oder die Karriere beendet worden war. Lediglich bei relativ untrainierten Freizeitsportlern konnten nach einem neunmonatigen Training zur Vorbereitung auf einen Marathon tHb-Zuwächse von 60 g (6.4%) bestimmt werden (Schmidt & Prommer, 2008).

Die genannten Studien belegen, dass die tHb insbesondere bei trainierten erwachsenen Athleten eine ausgesprochen stabile Größe zu sein scheint. Einige Wissenschaftler (Martino et al., 2002; Schmidt & Prommer, 2008; Eastwood et al., 2009) leiten daher die Vermutungen ab, die tHb sei größtenteils genetisch determiniert oder durch ein Ausdauertraining im Kindes- und Jugendalter maßgeblich zu beeinflussen.

1.1.2 Totale Hämoglobinmenge bei Kindern und Jugendlichen

1.1.2.1 Entwicklung der Ausdauerleistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter

Die Datenlage zur Entwicklung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen ist im Vergleich zu Erwachsenen eingeschränkt und wurde in den meisten Studien anhand der VO_{2max} abgeleitet (Elovainio & Sundberg, 1983; Krahenbuhl et al., 1985; Baxter-Jones et al., 1993; Armstrong & Welsman, 2001; Eisenmann et al., 2001; Hansen & Klausen, 2004). Bevor der Blick auf die tHb gerichtet wird, soll der aktuelle Stand zur Thematik anhand von VO_{2max} -Studien skizziert werden.

Unabhängig von Trainingseinflüssen geht man zunächst davon aus, dass die absolute VO_{2max} geschlechtsunabhängig bis zur Pubertät ansteigt. Bei den Jungen entwickelt sich die VO_{2max} bis zum 16./18. Lebensjahr weiter, wohingegen sie bei Mädchen ab ca. 13 Jahren konstant bleibt. Zuwächse der VO_{2max} während der Kindheit und Jugend sind immer

abhängig von Wachstums- und Reifungsprozessen, sodass insbesondere Veränderungen des Körpergewichts kontrolliert werden sollten. Das hat zur Folge, dass die relative VO_{2max} (VO_{2max} normiert am Körpergewicht) bei Jungen ab der Pubertät bis zum Erwachsenenalter in etwa unverändert bleibt ($\sim 55 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) und bei Mädchen sogar abnimmt ($\sim 50 \rightarrow 40 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; Malina, Bouchard & Bar-Or, 2004).

Weil insbesondere Längsschnittstudien fehlen, ist es schwierig, allgemeingültige Aussagen zur Entwicklung der VO_{2max} und ihrer Trainierbarkeit im Kindes- und Jugendalter abzuleiten. Zumeist wird konstatiert, dass die Effektivität aerober Trainingsprogramme bei Kindern und Jugendlichen, ermittelt anhand der VO_{2max} , Verbesserungen von im Mittel 5-6% zeigten (Baquet et al., 2003), verbunden mit individuell äußerst unterschiedlichen Anpassungen (-2.4% bis +19.7% VO_{2max} ; Malina, Bouchard & Bar-Or, 2004). Verglichen mit Erwachsenen wurden bei Kindern geringere VO_{2max} -Steigerungen durch Ausdauertrainingsprogramme ermittelt (im Mittel 15-20% bei Erwachsenen; Rowland, 2005). Eine weit verbreitete Annahme für dieses Phänomen ist, dass Kinder von Natur aus aktiver sind als Erwachsene, also schon ein höheres „Ausgangsniveau“ bzw. eine höhere VO_{2max} bei Studienbeginn aufweisen. Da sich Trainingsadaptationen oft invers zum Ausgangsniveau vollziehen, scheinen Kinder und Jugendliche durch konventionelle Trainingsmaßnahmen dementsprechend geringere Steigerungen der VO_{2max} hervorzubringen (Baquet et al., 2003; Baxter-Jones & Maffulli, 2003).

Betrachtet man die präpubertäre und adoleszente Phase separat, so zeigten sich zu Ausdauertrainingseffekten bei präpubertären Kindern lange Zeit widersprüchliche Ergebnisse, doch gehen viele Autoren mittlerweile davon aus, dass Ausdauertrainingsreize bereits vor der Pubertät die VO_{2max} effektiv verbessern können (Rowland, 1985; Baxter-Jones et al., 1993; Baquet et al., 2003; Baxter-Jones & Maffulli, 2003). Dafür könnten auch Querschnittstudien sprechen, die berichteten, dass trainierte präpubertäre Kinder im Vergleich zu untrainierten Gleichaltrigen zwar nur geringe aber doch auffällig höhere VO_{2max} -Werte erreichten (Krahenbuhl et al., 1985; Baxter-Jones et al., 1993; Baquet et al., 2003). Ein Selektionsprozess, d.h. Kinder mit einer genetisch bedingt hohen aeroben Kapazität selektieren sich selbst zu Ausdauersportarten, kann hierbei jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Die Prozesse der Pubertät scheinen für viele Autoren einen bedeutenden Einfluss auf Veränderungen der physischen Leistungsfähigkeit zu haben. Während der Adoleszenz (♀: 12 - 16/17, ♂: 14 - 18/20 Jahre, de Marées, 2003) wird nämlich die Schere in der Entwicklung der VO_{2max} zwischen trainierten und untrainierten Jugendlichen noch deutlicher (Elovainio & Sundberg, 1983; Krahenbuhl et al., 1985; Baxter-Jones et al.,

1993; Eisenmann et al., 2001). Im Gegensatz zur präpuberalen Phase kommen während der Adoleszenz verstärkt geschlechtsspezifische Effekte zum Tragen, sodass bei männlichen Langstreckenläufern im Vergleich zu weiblichen ~20% höhere relative VO_{2max} -Werte gemessen wurden (Eisenmann et al., 2001). Viele Autoren leiten daraus ab, dass die Adoleszenz eine Phase ist, in der der Organismus besonders sensibel für strukturelle und funktionelle Adaptationen an Ausdauertrainingsreize ist (Baxter-Jones & Maffulli, 2003; Baquet et al., 2003). Der Zeitpunkt, ab wann dies genau der Fall sein könnte, ist aber noch spekulativ. Mehrere Hypothesen [“trigger point hypothesis”, Katch, 1983; “maturational threshold”, Baxter-Jones & Maffulli, 2003; Phase der „peak height velocity“, Beunen & Malina (1988, in Rowland, 2005)] basieren auf Vermutungen. Die Studie von Baxter-Jones et al. (1993) deutet speziell darauf hin, dass bei Jungen die bedeutendsten Zuwächse der VO_{2max} gegen Ende der Pubertät auftreten.

1.1.2.2 Aktuelle Erkenntnisse zur Entwicklung der totalen Hämoglobinmenge im Kindes- und Jugendalter

Geht man von den bei Erwachsenen geschilderten Zusammenhängen zwischen VO_{2max} und tHb aus, so ließe sich die Vermutung aufstellen, dass sich sowohl die Entwicklungsverläufe der tHb als auch die Unterschiede zwischen trainierten und untrainierten Sportlern im Kindes- und Jugendalter denen der VO_{2max} ähnlich sind. Dazu liegen aber bisher nur äußerst wenige Studien vor.

Aus Querschnittsstudien, in denen der Versuch unternommen wurde, geschlechtsspezifische Normwerte für verschiedene Altersklassen zu generieren, wurde bereits vor mehr als 50 Jahren berichtet, dass die relativen tHb-Werte zwischen den Geschlechtern bis zur Pubertät in etwa gleich sind, jedoch die Jungen während der puberalen Phase die relative tHb noch bis etwa $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ steigern, wohingegen die Mädchen stabile relative tHb verzeichnen ($\sim 7 - 8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, Åstrand, 1952). Koch & Rucker (1977) beobachteten bereits bei 14-15-jährigen trainierten Jungen höhere tHb-Werte verglichen mit einer untrainierten Referenzgruppe.

Neben diesen Querschnittsstudien lassen einige wenige Längsschnittstudien im Kindes- und Jugendalter vermuten, dass die tHb zwar im Altersgang steigt, aber diese tHb-Zunahme lediglich durch Wachstums- und Reifungsprozesse erklärbar ist. Folglich zeigten sich in der gewichtsbezogenen tHb trotz Ausdauertrainings keine substantiellen Veränderungen (von Döbeln & Eriksson, 1972; Eastwood et al., 2009): von Döbeln & Eriksson (1972) konnten bei zwölf 11-13-jährigen untrainierten Jungen nach einem viermonatigen Ausdauertraining tHb-Zuwächse von ~8% nachweisen. Wurde die

gewichtsbezogene tHb bewertet, wurden keine signifikanten Steigerungen mehr festgestellt. Eastwood et al. (2009) untersuchten 11-15-jährige Jungen und Mädchen über ein Jahr und verglichen eine trainierende Gruppe (12 männliche und weibliche Radfahrer) mit einer inaktiven Kontrollgruppe (11 nicht trainierende Jungen und Mädchen). Zwar nahmen $VO_{2\max}$ und tHb im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der trainierenden Gruppe signifikant zu, die gewichtsbezogene tHb blieb hingegen unverändert.

Auf Basis der wenigen Untersuchungen lassen sich noch keine konkreten Aussagen zu Unterschieden zwischen trainierten und untrainierten jugendlichen Sportlern bezüglich der tHb formulieren. Entwicklungsverläufe der tHb bei ausdauertrainierten als auch nicht ausdauertrainierten Sportlern während der Pubertät und der Adoleszenz sind nach wie vor unklar, und es ist fraglich, wann sich die bei Erwachsenen gefundenen Differenzen zwischen trainierten und untrainierten ausbilden.

1.1.2.3 Blutbildparameter bei Kindern und Jugendlichen

Die World Anti-Doping Agency (2010) hat vor kurzem Leitlinien zur Einführung des Blutpasses für Athleten herausgegeben, in dem bestimmte Blutbildparameter für Anti-Doping Screenings vorbeschrieben werden (ausführlich in *Kapitel 1.2.2*). Die tHb wurde zwar bereits für den Blutpass vorgeschlagen, aber bisher noch nicht aufgenommen (Gore et al., 2006; Pottgiesser et al., 2007; Prommer et al., 2008). Da bereits empfohlen wurde, diesen Blutpass (Malcovati et al., 2003; Berglund et al., 2007) zu einem sehr frühen Zeitpunkt einzuführen, Jahre bevor die Athleten an internationalen Wettkämpfen teilnehmen – also in der späten Adoleszenz – sind Kenntnisse über die Entwicklung der tHb als auch bestimmter Blutbildparameter in Verknüpfung mit Wachstums- und Reifungsprozessen sowie Einflüssen von Ausdauertraining nötig. Die Idee von Berglund et al. (2007) wird aktuell verstärkt postuliert, z.B. fordern auch Lippi et al. (2010) schon bei jungen Athleten die Etablierung eines genetischen Basisprofils, um Gen-Manipulationen im Laufe der Karriere eines Athleten anhand eines abweichenden Gen-Musters erkennen zu können.

Studien zu Blutbildparametern bei untrainierten Kindern und Jugendlichen liegen vor (Flegar-Mestric, 2000), doch ist ein Transfer der Erkenntnisse auf eine trainierende Population nicht zulässig, da allgemein bekannt ist, dass sich Blutbildparameter zwischen Athleten und Untrainierten unterscheiden (El-Sayed et al., 2005). Ein Blick in die aktuelle Literatur zeigt, dass die wenigen querschnittlichen Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse anführen (Boyadjiev & Taralov, 2000; Mayr et al., 2006). Bei Mayr et al. (2006) zeigten sich in der [Hb] und im Hämatokrit (Hkt) keine signifikanten Unterschiede

zwischen 14-18-jährigen ausdauertrainierten Jungen und einer gleichaltrigen Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu waren [Hb] und Hkt bei den trainierten 14-jährigen Athleten im Vergleich zu untrainierten Untersuchungsteilnehmern signifikant niedriger (Boyadjiev & Taralov, 2000). Um Effekte von Ausdauertraining und Wachstums- und Reifungsprozessen auf die Entwicklung hämatologischer Parameter genauer beurteilen zu können, sind Längsschnittstudien an ausdauertrainierenden Nachwuchssportlern notwendig, die bislang noch nicht vorliegen.

1.2 Die totale Hämoglobinmenge als Parameter für Anti-Doping-Kontrollen?

1.2.1 Problematik des Nachweises von Blutmanipulationen bei Anti-Doping-Kontrollen

In den letzten Jahren wurden tHb-Bestimmungen mittels oCOR-Methode im Anti-Doping Kontext verstärkt diskutiert (Pottgiesser et al., 2007; Prommer et al., 2008; Schmidt & Heinicke, 2008; Mørkeberg et al., 2009a; Prommer & Schmidt, 2009; Lundby & Robach, 2010).

Anekdotische Evidenz und einige aufgedeckte Doping-Skandale (Festina-Skandal 1998, Doping-Skandal Fuentes, 2006) sprechen dafür, dass seit einigen Jahrzehnten Blutmanipulationen in einigen Ausdauersportarten, insbesondere im professionellen Radsport, zu einer weitverbreiteten illegalen Methode zur Leistungssteigerung genutzt werden. Dabei werden hauptsächlich Bluttransfusionen mit Eigenblut (autolog) oder Fremdblut (homolog) oder die Verabreichung von rekombinantem, menschlichem Erythropoetin (rhEPO) als illegale Methoden zur Leistungssteigerung benutzt (Schmidt et al., 2006). Diese Manipulationen führen über eine gesteigerte tHb zu einer erhöhten O₂-Transportkapazität des Blutes, wodurch die Ausdauerleistungsfähigkeit verbessert wird.

Der Nachweis dieser Manipulationen ist schwierig und fordert die medizinische Forschung schon seit langem heraus. Zwar gibt es direkte Methoden, um rhEPO-Missbrauch und homologe Bluttransfusionen nachzuweisen (Lasne et al., 2000; Nelson et al., 2003), doch sind damit auch viele Nachteile verbunden. Direkte Nachweisverfahren sind zeitaufwändig und kostspielig und können deshalb nicht flächendeckend bei Athleten eingesetzt werden (Schmidt et al., 2006). Während homologe Bluttransfusionen für einen relativ langen Zeitraum nachweisbar sind (für Monate; Giraud et al., 2008), gibt es verbotene Substanzen, die nur für einen kurzen Zeitraum nachweisbar sind. Bei einem rhEPO-Test, der \$400 kostet, kann rhEPO nach der letzten Injektion aufgrund der

schnellen Abbauprozesse im Organismus nur für ca. drei bis vier Tage im Urin nachgewiesen werden (Gore et al., 2003; Nissen-Lee et al., 2004). Erschwerend kommt hinzu, dass viele der dopenden Athleten wahrscheinlich niedrig dosiertes („low-dose“) rhEPO verabreicht bekommen, sodass die Nachweisschwelle für rhEPO im Test unterschritten wird (Gore et al., 2003). Tatsächlich nahm in einer wissenschaftlichen Studie von Lundby et al. (2008) die Detektionsrate von rhEPO während der sog. „maintenance phase“ – nach initial höheren Dosen folgt eine Phase, in der geringere Dosen an rhEPO verabreicht werden – bei zwei akkreditierten Labors der World Anti-Doping Agency (WADA) deutlich ab. Während dieser Phase beurteilte ein Labor nur sechs der insgesamt 18 Urinproben als positiv und zwei als verdächtig, ein anderes Labor beurteilte keine der Urinproben als positiv und fünf als verdächtig (Lundby et al., 2008). Für autologe Bluttransfusionen gibt es nach wie vor kein akkreditiertes Nachweisverfahren, und Nachweisverfahren für weiterentwickelte erythropoietisch aktive Substanzen (Dyneo, CERA continuous erythropoietin receptor activators, Hydrol Proxylase) hinken ebenfalls dem Missbrauch im Sport hinterher (Jelkmann, 2007; zit. nach Schmidt & Prommer, 2008). Mit wachsendem Kenntnisstand über gentechnische Verfahren und Therapien ist auch das Gen-Doping eine ernstzunehmende Gefahr, bei dem durch Transfektion (Einbau von Fremd-DNA in das Genom) bspw. die Produktion erythropoetisch wirksamer Substanzen stimuliert werden kann. Diese Form der Manipulation ist ebenfalls noch nicht in vollem Umfang durch konventionelle Labortechniken detektierbar und könnte auch deshalb für manipulierende Athleten attraktiv sein, da Gen-Doping im Vergleich zu konventionellen Manipulationen lang anhaltende oder sogar dauerhafte Wirkungen besitzt (vgl. Lippi et al., 2010).

Die von einigen Sportverbänden eingeführten starren Obergrenzen für die Hämoglobin-Konzentration (FIS, International Ski Federation: 17 und 16 g·dl⁻¹ für Männer bzw. Frauen) oder den Hämatokrit (UCI, Union Cyclist International: 50%) als „no-start rule“ können den beschriebenen Problembereich auch nicht lösen. Aufgrund von hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen kann es durchaus sein, dass einige Athleten zu Unrecht vom Wettkampf ausgeschlossen wurden (Schmidt et al., 2000; Schumacher et al., 2000; Thirup, 2003; Schmidt et al., 2006).

1.2.2 Neue Nachweisverfahren für Blutmanipulationen

In der Anti-Doping-Forschung hat in den letzten Jahren ein Umdenken stattgefunden. Man versucht, Doping-Sünder nicht mehr ausschließlich aufgrund eines positiven Doping-Tests, sondern anhand von indirekten Nachweisverfahren des Dopings zu überführen.

Mittlerweile hat man sich auf leicht im Verlauf zu bestimmende Blutparameter [z.B. Hämatokrit (Hkt), Hämoglobin-Konzentration [Hb], Erythropoietin (EPO), Serum-Transferrin-Rezeptor (sTfr), Retikulozyten (RET)] festgelegt. Der Dopingnachweis soll so möglich werden, ohne direkt die unerlaubte Substanz oder Methode beim Athleten nachweisen zu müssen (Parisotto et al., 2000; Gore et al., 2003; Malcovati et al., 2003; Sharpe et al., 2006; Mørkeberg et al., 2009b). Das Wissen, wie eben solche Blutparameter auf unerlaubte Blutmanipulationen reagieren, nutzte man in den letzten Jahren zur Entwicklung intelligenter statistischer Modelle, mit dem Ziel, den Verlauf hämatologischer Parameter von Athleten zu beobachten und zu bewerten, ob ein Athlet einer gedopten oder ungedopten Population angehört (On- and Off-Score nach Gore et al., 2003; z-score nach Sharpe et al., 2006; ABPS, abnormal blood profile score nach Sottas et al., 2006).

Die On- und Off-Scores (Gore et al., 2003) resultieren bspw. aus einer Kombination von mehreren hämatologischen Variablen, die in einem Algorithmus vereinigt wurden und entweder eine veränderte Erythropoese bei Beginn oder Absetzen von rhEPO-Doping widerspiegeln sollen. Nach Sharpe et al. (2006) sollen auf der Grundlage von intraindividuellen Verlaufsdaten des Athleten und Referenzwerten einer ungedopten Athletenpopulation statistische z-Werte zur Beurteilung physiologischer oder unnatürlicher Schwankungen der Parameter errechnet werden. Sottas et al. (2006, 2008) veröffentlichten einen Score, der in einem Bayes'schen Ansatz Faktoren berücksichtigt, von denen bekannt ist, dass sie die Messung der Blutparameter beeinflussen (ethnische Herkunft, Alter, Geschlecht, Sportart, Höhengenergung und medizinisches Analysegerät). Darauf aufbauend ist es folglich möglich, individuell für jeden Athleten physiologische Schwellenwerte zu definieren, um Athleten als „normal“ (ungedopt), „suspicious“ (verdächtig) oder „indicative“ (gedopt) zu deklarieren (Sottas et al., 2008, S. 202). Mit jedem neuen Testwert eines Athleten wird dieses Vorhersagemodell für die „physiologischen“ Grenzwerte stringenter.

Wie schon seit einigen Jahren vorgeschlagen, wird es in Zukunft notwendig sein, diese vom Athleten erhobenen Werte mithilfe eines individuell gespeicherten Datenpools, dem „hematological passport“ (Blutpass) kenntlich zu machen (vgl. Malcovati et al., 2003; Berglund et al., 2007). Die WADA hat nun genau auf diese Tendenzen reagiert und vor kurzem Leitlinien zur Einführung des Blutpasses herausgegeben („Operational guidelines for implementing the athlete biological passport“, WADA, 2010), in denen verschiedene erythropoetische Marker vorbeschrieben werden („HCT: hematocrit; HGB: hemoglobin concentration; RBC: red blood cells count; RET%: the percentage of reticulocyte; RET#: reticulocytes count; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular

hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; OFF-hr Score: Index of stimulation blood profile score“, WADA, 2010, S. 10). Jedem Verband ist es nun nach den Richtlinien der WADA möglich, diesen Blutpass verpflichtend für Athleten einzuführen.

Dieser von der WADA (2010) vorgeschriebene Blutpass versteht sich allerdings nicht als starres Konstrukt, die Aufnahme weiterer Parameter wird diskutiert.

1.2.3 Einsatz der totalen Hämoglobinmenge zur Aufdeckung von Blutmanipulationen

Die tHb, der eigentliche Zielparame-ter des Blutdopings, steht im Moment als weiterer erfolgsversprechender Parameter zur Aufnahme in den Blutpass zum Nachweis illegaler Blutmanipulationen zur Diskussion (Pottgiesser et al., 2007; Prommer et al., 2008; Schmidt & Heinicke, 2008; Mørkeberg et al., 2009a; Prommer & Schmidt, 2009; Lundby & Robach, 2010).

Zum einen ist die tHb im Gegensatz zu den meisten Parametern des roten Blutbildes von Fluktuationen des leicht zu manipulierenden Plasmavolumens unabhängig. Zum anderen zeichnet sich die oCOR-Methode zur Bestimmung der tHb durch einen geringen Messfehler aus. Der Messfehler (typischer Fehler, TF; prozentualer TF, %TF; nach Hopkins, 2000) beläuft sich in diversen Publikationen auf Werte zwischen 0.9 und 3.1% (Schmidt & Prommer, 2005; Gore et al., 2006; Pottgiesser et al., 2007), wobei von Prommer et al. (2008) ein mittlerer %TF von 1.4% angegeben wird, und ist im Vergleich zu anderen Methoden zur Bestimmung von Blutvolumina (2.8 - 6.7%) als gering einzustufen (Gore et al., 2005).

Falls physiologische tHb-Schwankungen bei Athleten nur gering ausgeprägt sind oder sogar im Bereich des Messfehlers der oCOR-Methode liegen, könnten deutliche Abweichungen der tHb vom Vorwert auf eine Manipulation zurückgeführt werden (Schmidt et al., 2006). Studien zur biologischen Variabilität der tHb wurden bereits ausführlich zitiert (*Kapitel 1.1.1.4*). Die Ergebnisse deuten einheitlich darauf hin, dass die tHb bei erwachsenen Athleten nur noch geringen saisonalen Schwankungen unterliegt und daher durch Ausdauertraining schwer zu beeinflussen ist. Nach autologen Bluttransfusionen haben Pottgiesser et al. (2007) hingegen klare Veränderungen der tHb von bis zu 120 g (ca. 10%) nachgewiesen. Bezüglich einer vierwöchigen rhEPO-Verabreichung konnten von Parisotto et al. (2000) ebenfalls deutliche tHb Steigerungen von ca. 12% ermittelt werden, was 108 g bei einer Ausgangsmasse von 900 g tHb

entspricht. Die Idee von Schmidt & Heinicke (2008), die Daten von 15 professionellen Radrennfahrern und 16 Triathleten aus den Jahren 1997-1999 zu reanalysieren, fußte auf der Formulierung von z-Werten nach Sharpe et al. (2006). Erstaunlicherweise konnten in dieser retrospektiven Analyse durch die Umformung der individuellen tHb-Werte in z-Scores nach Sharpe et al. (2006) bei nahezu der Hälfte der untersuchten Radfahrer Blutmanipulationen in Betracht gezogen werden. Die tHb wurde zudem bereits erfolgversprechend mit dem Retikulozyten-Anteil in einem Algorithmus kombiniert, sodass sich die Sensitivität für autologe Bluttransfusionen weiter erhöhen ließ (Mørkeberg et al., 2009a).

Aus den genannten Untersuchungen wird ersichtlich, dass durch tHb-Messungen, sei es durch die Messung längsschnittlicher Veränderungen, durch die Kombination mit anderen Blutparametern in Algorithmen oder durch den Einsatz von z-Scores, die Aufklärungsrate von Blutmanipulationen erhöht werden könnte.

1.2.4 Voraussetzungen für den Einsatz der totalen Hämoglobinmenge bei Anti-Doping-Kontrollen

Damit die tHb als neuer Parameter in Anti-Doping-Screenings implementiert werden kann, müssen in Anlehnung an Prommer et al. (2008) bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein:

Zunächst muss die Messmethode zur Bestimmung der tHb, die optimierte CO-Rückatmungsmethode (oCOR-Methode) valide und reliabel sein. Weiterhin muss bekannt sein, inwiefern die tHb bei Athleten unter physiologischen Bedingungen schwankt und inwiefern im Vergleich dazu Blutmanipulationen Einfluss auf die tHb nehmen. Schließlich müssen die Effekte von weiteren Faktoren, wie z.B. Training, die Einfluss auf die tHb nehmen können, geklärt werden. Es wurde bereits ausführlich dargelegt, dass der Messfehler der oCOR-Methode äußerst gering ist, die tHb bei erwachsenen Athleten im saisonalen Verlauf nur geringfügig schwankt und der Effekt des (Ausdauer-) Trainings auf Entwicklungen der tHb als marginal anzusehen ist. Im Gegensatz dazu werden durch Blutmanipulationen substantielle Veränderungen der tHb hervorgerufen, sodass tHb-Veränderungen, die durch unerlaubte Blutmanipulationen hervorgerufen wurden, eindeutig von physiologischen tHb-Schwankungen abgegrenzt werden können.

Ein Aspekt wurde allerdings bisher in der Anti-Doping-Forschung ausgespart. Für tHb-Bestimmungen mittels oCOR-Methode sind exakte %HbCO-Messungen in kapillärem oder venösem Blut mithilfe von Spektrophotometern nötig. Beim Blick in die einschlägigen Publikationen vieler Arbeitsgruppen fällt auf, dass mehrere unterschiedliche

Spektrophotometer zur Bestimmung der %HbCO und damit zur Berechnung der tHb zum Einsatz kamen [278 *pH/bloodgas system und 270 CO-Oxymeter*, Fernwald, Germany (Friedmann et al., 1999, 2005); *ABL-520 Radiometer*, Kopenhagen, Dänemark (Schmidt & Prommer, 2005; Prommer et al., 2007, 2008); *OSM3 Radiometer*, Kopenhagen, Dänemark (Brugniaux et al., 2006; Gore et al., 2006; Eastwood et al., 2008, 2009); *AVL OMNI*, Roche Diagnostics, Bad Homburg, Deutschland (Pottgiesser et al., 2007, Schumacher et al., 2008)]. Falls routinemäßige und unangekündigte tHb-Messungen in Anti-Doping-Screenings implementiert würden, müssten derzeit viele Laboratorien weltweit die oCOR-Methode an unterschiedlichen Spektrophotometern durchführen. Daher muss geklärt werden, ob exakte tHb-Messungen mittels oCOR-Methode unabhängig vom eingesetzten Spektrophotometer sind. Dieser Aspekt soll nach einer kurzen Beschreibung der oCOR-Methode aufgegriffen werden.

1.3 CO-Rückatmung zur Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge

Bestimmungen der tHb und anderer Bestandteile des Blutvolumens (gesamtes Blutvolumen, Erythrozytenvolumen, Plasmavolumen) werden in der Sportmedizin schon seit vielen Jahrzehnten durchgeführt und haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Methoden zur Bestimmung der tHb stellen dem Wissenschaftler Möglichkeiten zur Verfügung, die Effektivität von Trainingsinterventionen (z.B. Gore et al., 1997), insbesondere die von Höhentrainingslagern (z.B. Schmidt & Prommer, 2008), die Auswirkungen eines Eisenmangels oder einer Eisensubstitution (z.B. Friedmann et al., 1999), oder auch den Einsatz der tHb im Anti-Doping-Bereich (z.B. Prommer et al., 2008) eingehender zu evaluieren. Darüber hinaus finden tHb- und Blutvolumenmessungen in der klinischen Diagnostik, bspw. zur Quantifizierung von Blutverlusten, Anämien oder Polycythämien Anwendung (Gore et al., 2005).

Alle Methoden zur Messung der Blutvolumina und der tHb basieren auf der Verteilung eines Indikators im Blut. Dabei werden zur Messung des Blutvolumens, des Plasmavolumens oder des Erythrozytenvolumens, Erythrozyten, Albumin oder Fibrinogen mit radioaktiven Indikatoren wie ^{51}Cr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{32}P , ^{59}Fe , ^{125}I , ^{131}I oder mit blauem T₁₈₂₅ (Evans Blue) markiert. Die ^{51}Cr -Methode wird zwar als Gold-Standard zur Bestimmung des Erythrozytenvolumens und der tHb angesehen (Gore et al., 2005), problematisch bei radioaktiven Methoden ist aber, dass diese sehr kostenintensiv und zeitaufwändig sind und noch dazu gesundheitsgefährdende Effekte implizieren (Schmidt & Prommer, 2005). Mit Blick auf ein Routineverfahren sind solche Methoden nicht geeignet, um große Stichproben zu untersuchen, insbesondere dann, wenn gesunde oder gar junge Athleten die

zu untersuchende Klientel bilden. Eine Alternative sind CO-Rückatmungsmethoden, die das deutlich harmlosere CO als Indikator benutzen. CO ist wegen seiner hohen Affinität zum Hämoglobin besonders gut zur Markierung des Hämoglobins geeignet.

1.3.1 Historische Entwicklung der CO-Rückatmungsmethode

Nach den Anfängen von Grehant & Quinquard (1882; zit. nach Schmidt & Prommer, 2008), wurden die CO-Techniken schrittweise verbessert und verfeinert (Douglas et al. 1912; Arnold et al. 1921; Sjöstrand, 1948; Fogh-Anderson et al., 1990; Thomson et al., 1991, Burge & Skinner, 1995; Hütler et al., 2000; zit. nach Schmidt & Prommer, 2005). Schmidt & Prommer (2005) haben die im Moment in der Forschung häufig eingesetzte, sog. optimierte COR-Methode entwickelt, die von Gore et al. (2006) evaluiert und von Prommer & Schmidt (2007) spezifiziert worden ist. Im Gegensatz zur vorangegangenen COR-Methode nach Burge & Skinner (1995) wurde die CO-Rückatmungsdauer von 10-15 Minuten auf zwei Minuten und die Anzahl der Blutabnahmen von ca. acht auf vier reduziert, sodass es nun möglich ist, die tHb in einem Routineverfahren zu bestimmen.

1.3.2 Durchführung der optimierten CO-Rückatmungsmethode

Nach einer 15-minütigen Phase im Sitzen atmet der Proband zwei Minuten lang über ein geschlossenes Glasspirometersystem eine definierte individuelle Menge an CO in einem CO-Luft-Gemisch (*Abb. 1*). Das über die Atemluft verabreichte CO diffundiert über die Lungenalveolen in den Blutkreislauf und bindet dabei verglichen mit Sauerstoff ca. 200-mal stärker ans Hämoglobin, wodurch Carboxyhämoglobin entsteht (%HbCO; Brunelle et al., 1996). Nach Bruce & Bruce (2003) geht man mittlerweile davon aus, dass während der zwei Minuten fast 100% des verabreichten CO ans Hämoglobin gebunden worden ist. Vor der Atmung sowie sechs und acht Minuten nach Beginn der Atmung wird die %HbCO im Blut bestimmt. Über die Differenz zwischen der %HbCO nach der Atmung und der %HbCO vor der Atmung kann die tHb über eine vorgegebene Formel (vgl. Schmidt & Prommer, 2005; Prommer & Schmidt, 2007) berechnet werden. Die CO-Dosis, die bei dieser Methode verabreicht wird, führt im Blut zu %HbCO von maximal 8% und ist als gering einzustufen (Prommer & Schmidt, 2009). Bei CO-Vergiftungen wird erst ab einer %HbCO von ca. 10% von ersten deutlichen Symptomen (wie z.B. Kopfschmerzen oder Schwindel) berichtet (Köthe & Radke, 2010). Im Vergleich zu Nichtrauchern (1-3% HbCO) können bei Rauchern chronische %HbCO von bis zu 10-15% auftreten (Ernst & Ziebrak, 1998). Werden Nichtraucher experimentell CO-Konzentrationen ausgesetzt, die in

etwa denen von stark befahrenen Strassen oder luftverschmutzten Städten entsprechen, so steigt die %HbCO nach 12 Stunden auf ca. 7% (zusammengefasst bei Epstein & Schüler, 1975). Auch vor dem Hintergrund einer in der Literatur geschätzten CO-Halbwertszeit im Organismus von ca. zwei Stunden bedeutet das, dass die kurzfristige Erhöhung der %HbCO durch die bei der oCOR-Methode verabreichte CO-Menge per se im Organismus nicht gesundheitsgefährdend ist (Schmidt & Prommer, 2005; Eastwood et al., 2009).

Auch die sportliche Leistungsfähigkeit wird aufgrund der CO-Halbwertszeit im Organismus spätestens am nächsten Tag nicht mehr beeinträchtigt sein (Schmidt & Prommer, 2005).



Abbildung 1. Illustration der optimierten CO-Rückatmungsmethode nach Schmidt & Prommer (2005).

1.3.3 Einsatz verschiedener Spektrophotometer bei Bestimmungen der totalen Hämoglobinmenge

Während der Untersuchungen zur Entwicklung der tHb bei jugendlichen Leistungssportlern fiel auf, dass verschiedene Spektrophotometer in der gleichen Blutprobe zum Teil erheblich voneinander abweichende %HbCO gemessen haben und deutlich unterschiedliche tHb-Werte resultierten.

Dieser Aspekt wurde bereits früher von einigen Studien aufgegriffen. Eine umfangreiche Untersuchung von Mahoney et al. (1993) konnte zeigen, dass insbesondere bei niedrigen %HbCO-Konzentrationen (<5%HbCO) fünf verschiedene Spektrophotometer bei gleicher Blutprobe voneinander abweichende %HbCO liefern und auch Differenzen zum Goldstandard von %HbCO-Messungen – der aufwändigeren Gas-Chromatographie – aufweisen. Daher schien es sehr wahrscheinlich, dass solche Abweichungen auch einen Einfluss auf die Berechnung der tHb haben, da die tHb über Veränderungen der %HbCO in niedrigen %HbCO-Bereichen berechnet wird (ca. 1% bis

4.5 - 6.0% HbCO, vgl. Schmidt & Prommer, 2005). Allerdings wurde der Einfluss des eingesetzten Spektrophotometers auf die tHb-Bestimmung noch nicht direkt überprüft.

Es wurde bereits früher gezeigt, dass einige Substanzen bzw. Parameter im Blut einen störenden Einfluss auf die Messung der Absorptionsspektren der Hämoglobin-Derivate und damit auch auf die %HbCO-Messungen haben können (Hyperbilirubinämie, fetales Hämoglobin, Methylenblau, Sulfhämoglobin; Lampert & Brandt, 1993; Mahoney et al., 1993; Brunelle et al., 1996). Hütler et al. (2001) wiesen darauf hin, dass %HbCO-Messungen in venösem Blut von der vorhandenen Sauerstoffsättigung (sO_2) abhängen und präsentierten eine entsprechende Formel zur Korrektur der %HbCO, die bei niedrigem sO_2 gemessen wurden. Allerdings wurde dieser sO_2 -Effekt auf %HbCO Messungen an einem alten Spektrophotometer (OSM3 Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) beschrieben und es blieb unklar, ob dieser Effekt auch bei neuen und moderneren Spektrophotometern auftritt.

Bevor die tHb als weiterer Parameter für den Blutpass vorgeschrieben wird, muss geklärt werden, inwiefern der Einsatz des Spektrophotometers die Bestimmung der tHb mittels oCOR-Methode beeinflusst.

1.4 Zielsetzung und Fragestellungen

In dem vorliegenden Projekt sollte untersucht werden, ob die im Erwachsenenbereich nachgewiesenen Unterschiede in der totalen Hämoglobinmenge zwischen Leistungssportlern/innen aus Ausdauer- und Nichtausdauersportarten bereits bei jugendlichen Leistungssportlern/innen bestehen und ob die Fortführung eines regelmäßigen Ausdauertrainings im Alter von 15 - 17 Jahren die Ausbildung einer für Ausdauersportler/innen typischen großen totalen Hämoglobinmenge fördert.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Weisen jugendliche Leistungssportler/innen, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, eine höhere tHb auf als jugendliche Leistungssportler/innen aus Nichtausdauersportarten?
- Bestehen bei Nachwuchssportler/innen ähnliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der tHb wie bei Erwachsenen?
- Weisen jugendliche Leistungssportler/innen aus Ausdauersportarten im Vergleich zu Nachwuchssportlern/innen aus Nichtausdauersportarten Unterschiede in Parametern des roten Blutbildes auf?
- Nimmt die tHb bei jugendlichen Leistungssportlern/innen, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, im Alter von 15-17 Jahren über einen Zeitraum von

18 Monaten deutlicher zu als bei Leistungssportlern/innen, die kein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen?

- Bestehen in der Entwicklung der tHb bei jugendlichen Leistungssportlern/innen im Alter von 15-17 Jahren geschlechtsspezifische Unterschiede?
- Zeigen jugendliche Leistungssportler/innen, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, im Verlauf von 18 Monaten Blutbildveränderungen, die bei jugendlichen Leistungssportlern/innen, die kein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, nicht nachweisbar sind?

Aufgrund der Beobachtung unterschiedlicher Messergebnisse bei Einsatz verschiedener Spektrophotometer ergaben sich folgende zusätzliche Fragestellungen:

- Werden mit der CO-Rückatmungsmethode bei Einsatz verschiedener Spektrophotometer bei simultaner Messung der %HbCO in einer Blutprobe gleiche tHb ermittelt?
- Werden bei Längsschnittuntersuchungen mit der CO-Rückatmungsmethode bei Einsatz verschiedener Spektrophotometer individuelle Änderungen der tHb gleichermaßen detektiert?

2 Material und Methode

2.1 Probanden

59 jugendliche männliche und weibliche Leistungssportler/innen nahmen nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung (*Anhang 7.1*) über Studieninhalt und -ablauf freiwillig an der Untersuchung teil (anthropometrische Daten in *Tab. 1*). Von den Eltern wurde die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Untersuchung war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg bewilligt worden. Die Nachwuchssportler bestritten in ihrer Altersklasse Wettkämpfe auf nationalem und internationalem Spitzenniveau mit Titeln und vorderen Platzierungen bei Süddeutschen und Deutschen Meisterschaften sowie bei Jugend- und Junioren-Europameisterschaften. Alle Sportler gehörten deutschen Bundes- oder Landeskadern an und befanden sich im Mittel seit 4.8 ± 2.4 Jahren im systematischen Training: Basketball (BB, 17 Mädchen), Kanu (K, 8 Jungen und 4 Mädchen), Tennis (T, 1 Junge und 1 Mädchen), Gewichtheben (GH, 10 Jungen und 1 Mädchen), Schwimmen (S, 5 Jungen und 4 Mädchen) und Mittel- und Langstreckenlauf (MLL, 5 Jungen und 3 Mädchen).

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die Athleten/innen aus den Sportarten Kanu, Schwimmen und Mittel- und Langstreckenlauf wurden als ausdauertrainierte Athleten/innen (AT) zusammengefasst, da ein ausdauerorientiertes Training den Hauptbestandteil ihres Trainingsregimes ausmachte (>60-70% des gesamten Trainings, vgl. *Tab. 2*). Nicht ausdauertrainierte Athleten/innen (nAT) hingegen waren Athleten/innen aus den Sportarten Gewichtheben, Basketball und Tennis, bei denen weniger als 10-20% des gesamten Trainings Ausdauerinhalte aufweisen.

Prinzipiell können Blutmanipulationen ausgeschlossen werden, da der Autor dieser Arbeit die Athleten und deren Trainer sehr gut kennt und der Großteil der Sportler

Tabelle 1. Querschnittsanalyse: Anthropometrische Daten der ausdauertrainierten (AT) und nicht ausdauertrainierten (nAT) Nachwuchsathleten/innen.

	AT		nAT	
	männlich (n = 18)	weiblich (n = 11)	männlich (n = 11)	weiblich (n = 19)
Alter (Jahre)	15 ± 1	15 ± 1	16 ± 1	16 ± 1
Größe (cm)	177.3 ± 5.8 ^{##}	169.2 ± 6.5*	175.4 ± 6.4	174.9 ± 9.1
Gewicht (kg)	66.9 ± 7.2 ^{##}	56.9 ± 5.0**	68.6 ± 7.9	66.8 ± 10.4
FFM (kg)	61.0 ± 6.4 ^{##}	47.6 ± 4.3	61.6 ± 5.7 ^{##}	53.6 ± 7.3
Ferritin (µg·l ⁻¹)	33 ± 14*	24 ± 10	65 ± 36 ^{##}	23 ± 11

Dargestellt sind Mittelwerte ± SD. FFM, fettfreie Körpermasse. ^{##} signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten der Athletinnen ($P < 0.01$), * signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden nAT Werten ($* P < 0.05$, $** P < 0.01$).

regelmäßig am Olympiastützpunkt Rhein-Neckar trainiert und dort auch sportmedizinisch betreut wird.

Tabelle 2. Querschnittsanalyse: Trainingsdaten der ausdauertrainierten (AT) und nicht ausdauertrainierten (nAT) Nachwuchssportler/innen.

Sportart	Sportartspezifisches Training pro Woche		Zusätzliches Training (Stunden pro Woche)	
	Trainings-einheiten	Stunden	Ausdauer	Kraft
	AT			
Kanu	4.3 ± 1.5	4.6 ± 1.5	2.6 ± 1.2	3.8 ± 0.8
Schwimmen	6.5 ± 1.0	17.5 ± 3.2	0.2 ± 0.4	2.0 ± 0.9
Mittel- und Langstrecke	4.2 ± 0.9	7.0 ± 2.0	0.4 ± 0.5	1.0 ± 0.6
	nAT			
Basketball	5.9 ± 1.7	9.8 ± 2.4	0.4 ± 0.6	2.3 ± 0.9
Tennis	6.3 ± 4.6	11.0 ± 5.6	0.8 ± 0.4	1.5 ± 0.7
Gewichtheben	4.4 ± 1.5	4.6 ± 1.5	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Dargestellt sind Mittelwerte ± SD.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen

2.2.1.1 Querschnittsanalyse

Die tHb (oCOR-Methode), Blutbildparameter sowie anthropometrische Daten wurden bei 59 jugendlichen Nachwuchssportler/innen bestimmt. Zur Erfassung der Ausdauerleistungsfähigkeit wurden sportartspezifische Stufentests durchgeführt. Mithilfe eines Fragebogens wurden Faktoren, die die tHb beeinflussen können sowie Daten zur Trainingsanamnese abgefragt. Die Untersuchungen waren pro Untersuchungsteilnehmer spätestens innerhalb einer Woche abgeschlossen.

2.2.1.2 Längsschnittanalyse

In einer Längsschnittstudie wurden alle in der Querschnittsanalyse aufgeführten Parameter (tHb, spezifische Blutbildparameter, Ausdauerleistungsfähigkeit, anthropometrische Daten, Trainingsanamnese) bei 27 der 59 Athleten/innen an vier Messzeitpunkten in sechsmonatigem Abstand (MZP 1 - MZP 4) über insgesamt 18 Monate erhoben. Auch hier waren die Untersuchungen pro Untersuchungsteilnehmer und Messzeitpunkt jeweils innerhalb einer Woche abgeschlossen (Abb. 2).

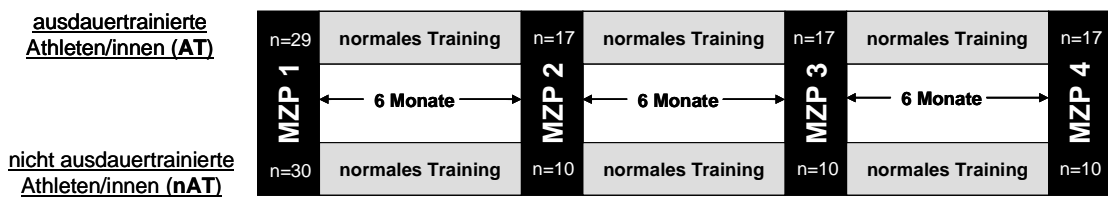


Abbildung 2. Schematische Illustration des Studiendesigns „Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/-innen“. MZP, Messzeitpunkt.

Anfänglich wurde die Längsschnittanalyse bei 37 der 59 Athleten durchgeführt. Drei Athleten beendeten die Studie aus Zeitgründen, vier Sportler beendeten den Leistungssport während der Studienphase und drei Athleten wurden wegen lang anhaltender Erkrankung oder Verletzung (> 6 Wochen Trainingspause) aus der Studie genommen. Insgesamt lagen von 27 Athleten vollständige Daten über 18 Monate vor (14 Jungen und 13 Mädchen bzw. 17 AT, 10 nAT; Schwimmen, 5 Jungen, 4 Mädchen; Kanu, 3 Jungen, 3 Mädchen; Mittel- und Langstreckenlauf, 2 Jungen; Basketball, 4 Mädchen; Tennis, 1 Junge, 1 Mädchen; Gewichtheben, 3 Jungen, 1 Mädchen).

2.2.2 Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern

2.2.2.1 Querschnittsanalyse

Um zu überprüfen, ob mit der oCOR-Methode bei Einsatz verschiedener Spektrophotometer zur simultanen Messung der %HbCO aus einer Blutprobe gleiche tHb ermittelt werden, wurden die Werte von 57 tHb-Messungen aus der Querschnittsanalyse „Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen“ an zwei verschiedenen Spektrophotometern miteinander verglichen (vgl. Abb. 3).



Abbildung 3. Die Spektrophotometer OSM3 (links) und RapidLab (rechts).

2.2.2.2 Längsschnittanalyse

Des Weiteren konnte bei 37 bzw. 33 Sportler/innen des Probandenkollektivs die tHb jeweils im Abstand von sechs Monaten an zwei verschiedenen Spektrophotometern ein zweites bzw. drittes Mal bestimmt werden, um die mit den beiden Spektrophotometern errechneten individuellen tHb-Veränderungen (Δ tHb) im Längsschnitt zu vergleichen (Abb. 4).

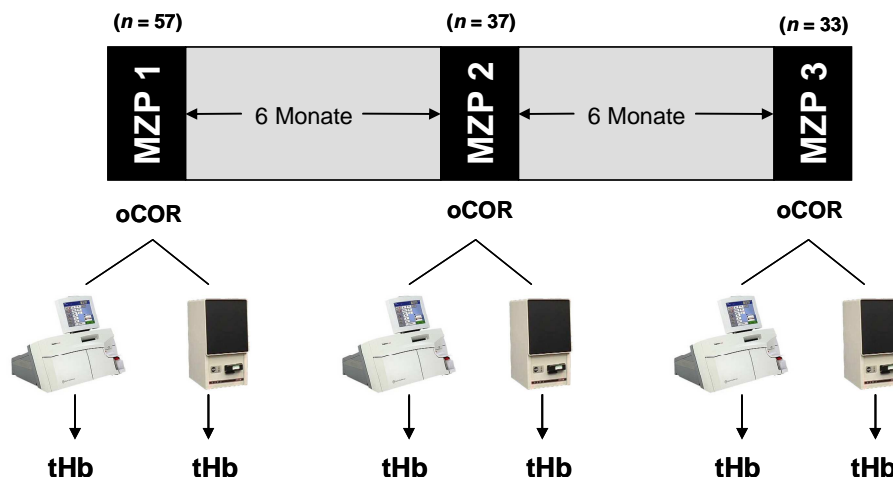


Abbildung 4. Schematische Illustration des Studiendesigns „Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern“. MZP, Messzeitpunkt; oCOR, optimierte CO-Rückatmungsmethode; tHb, totale Hämoglobinmenge.

2.3 Messmethoden

2.3.1 Datenerhebung zur Probandencharakteristik

2.3.1.1 Anthropometrische Daten

Körpergröße und -gewicht wurden in Unterwäsche und barfuß auf einer kalibrierten Waage (Seca, Model 709, Hamburg, Deutschland) und an einem konventionellen Stadiometer gemessen. Die Hautfaldendicken wurden an beiden Körperseiten an drei bestimmten Punkten (Jungen: Trizeps, Skapula, Abdomen; Mädchen: Trizeps, Skapula, Quadricepssehne) mithilfe eines Calipers (Holtain Caliper, Crymych, Großbritannien) bestimmt. Der Mittelwert aus beiden Körperseiten ging jeweils in die Berechnung der fettfreien Körpermasse (FFM) nach Wagner (1996) und Lohmann (1981) ein.

2.3.1.2 Trainingsdaten

Die Trainingsanamnesedaten wurden mithilfe eines Fragebogens des Instituts für Sportwissenschaft der Universität Bayreuth erhoben (*Anhang 7.2*). Die Items bezogen sich auf die Umfänge des sportartspezifischen Trainings und des zusätzlichen Kraft- und Ausdauertrainings (Stunden bzw. Trainingseinheiten pro Woche). Der Fragebogen wurde auch dazu verwendet, um Items abzufragen, die einen potentiellen Einfluss auf die tHb nehmen können (wie z.B. Blutspenden, Blutverluste, Trainingsunterbrechungen, Verletzungen, Erkrankungen, Höhentherapie oder Hypoxietherapie).

2.3.2 Optimierte CO-Rückatmungsmethode

2.3.2.1 Untersuchungsablauf

Die CO-Rückatmungsmethode wurde nach Schmidt & Prommer (2005) und Prommer & Schmidt (2007) durchgeführt. Nach einer 15-minütigen Phase im Sitzen wurde der Untersuchungsteilnehmer mit einem geschlossenen Glasspirometersystem (Universität Bayreuth) verbunden, das über einen Atembeutel mit ca. 3.0 l O₂ gefüllt ist (vgl. *Abb. 1* auf S. 23). Nach Applikation einer definierten CO-Menge [$\text{ml CO} = 0.8 \times \text{Körpergewicht (kg, Jungen)}$ und $\text{ml CO} = 0.7 \times \text{Körpergewicht (kg, Mädchen)}$] wurde der Untersuchungsteilnehmer gebeten, vollständig einzuatmen und dann für 15 Sekunden die Luft anzuhalten. Danach atmete der Untersuchungsteilnehmer 1:45 Minuten über das geschlossene Glasspirometersystem ein und aus. Nach vollständigem Ausatmen in das Glasspirometersystem am Ende der zwei Minuten wurde die Rückatmung beendet. Während der Rückatmung wurde mit einem portablen CO-Analysator (Fluke CO-220, Everett, WA, USA) überprüft, ob CO aus dem Glasspirometer entweicht. Dieser Analysator wurde auch dazu verwendet, um die Menge an CO zu bestimmen, die nicht vom Organismus des Untersuchungsteilnehmers aufgenommen wurde. Dazu gehört die Menge an CO, die nach der Rückatmung im Glasspirometer und im Residualvolumen der Lunge verblieben ist und auch die Menge an CO, die der Athlet nach der Rückatmung bis zu den letzten Blutabnahmen noch ausgeatmet hat.

Zur %HbCO-Messung wurden aus einer Verweilkanüle (20GA, Beckton Dickinson VenflonTM Pro Safety) in einer Unterarmvene zweimal vor (initial 1 und 2) sowie 6 und 8 Minuten nach Beginn der CO-Rückatmung venöses Blut entnommen (Blutgas-Monovette 2 ml, Antikoagulant: 50 IU·ml⁻¹ calcium-balanciertes Lithium-Heparin, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Nach der Blutabnahme wurden die Röhrchen entlüftet, verschlossen und mithilfe einer Blutwippe zwischen den %HbCO-Messungen in

Bewegung gehalten. Jede Blutprobe wurde dreimal an einem Spektrophotometer (RapidLab 1245, Siemens Healthcare Diagnostics, Sudbury, Großbritannien) gemessen, wobei der Mittelwert der %HbCO-Messungen in weitere Berechnungen einging. Die Kalibration des RapidLab erfolgte mindestens einmal täglich (automatische Kalibration) wobei die Qualität der Messungen anhand drei verschiedener Qualitätskontrolllösungen überprüft wurde.

Die tHb wurde mithilfe des Programms SpiCO (2005, Schmidt & Prommer) berechnet, welches auf folgender Formel basiert:

$$tHb \text{ (g)} = K_{\text{baro}} \cdot VCO \text{ (ml)} \cdot 100 \cdot [1.39 \text{ (ml} \cdot \text{g}^{-1}) \cdot \Delta\%HbCO]^{-1} \quad [1]$$

K_{baro} ist hier der aktuelle barometrische Druck (mmHg) $\times 760^{-1}$ (mmHg) $\times [1 + (0.003661 \times \text{aktuelle Temperatur (}^\circ\text{K)})]$ und VCO das ans Hämoglobin (Hb) gebundene CO-Volumen (ml) bei Minute 7 [verabreichtes CO-Volumen (ml) minus CO-Volumen (ml), welches nicht ans Hämoglobin gebunden wurde (= Summe aus dem im Spirometer verbliebenen CO-Volumen und dem Volumen an CO, das von der 2. bis zur 8. Minute ausgeatmet wurde)]. $\Delta\%HbCO$ ist die Differenz aus initialem %HbCO (mittleres %HbCO von zwei initialen Blutproben) und maximalem %HbCO (mittleres %HbCO der Blutproben zu Zeitpunkt 6 und 8 Minuten nach Beginn der Rückatmung). $1.39 \text{ (ml} \cdot \text{g}^{-1})$ ist die hüfnersche Zahl und resultiert aus einer CO-Bindungskapazität des Hämoglobins von $1.39 \text{ ml} \cdot (1 \text{ g Hb})^{-1}$. Der CO-Verlust vom Hämoglobin an das Myoglobin wird vom Programm SpiCo berücksichtigt und entsprechend der Befunde nach Schmidt & Prommer (2005) und Prommer & Schmidt (2007) mit -0.3% des verabreichten CO pro Minute kalkuliert.

Neben der berechneten absoluten tHb wurden noch relative tHb-Werte bestimmt. Die absolute tHb wurde zusätzlich auf das Körpergewicht und die fettfreie Körpermasse bezogen. Zur Differenzierung wird im Folgenden die gewichtsbezogene tHb als relative tHb und die an der fettfreien Körpermasse normierte tHb als relative (FFM) tHb gekennzeichnet.

2.3.2.2 Einsatz von zwei verschiedenen Spektrophotometern

Zusätzlich zum o.g. Spektrophotometer (RapidLab) kam ein weiteres Spektrophotometer (OSM3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark, Abb. 3 auf S. 28) für

%HbCO-Bestimmungen zum Einsatz, sodass die %HbCO aus den venösen Blutabnahmen jeder oCOR-Prozedur jeweils gleichzeitig an zwei Spektrophotometern bestimmt wurde.

Die oCOR-Methode sowie die tHb-Berechnungen wurden wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben durchgeführt, wobei Modifikationen bei zusätzlichem Einsatz des OSM3 gesondert beschrieben werden sollen: Zur Bestimmung der %HbCO wurden am OSM3 analog der Herstellerempfehlungen ebenfalls jeweils 2-ml-Blutgasröhrchen verwendet (OSM3: PICO50 Arterial Blood Sampler 2ml, Antikoagulanz: 80 IU·ml⁻¹ elektrolyt-balanciertes Heparin, Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Für eine %HbCO-Bestimmung wurden am RapidLab ~200 µl und am OSM3 35 µl Blut vom Apparat eingezogen. Es erfolgten simultan jeweils Dreifachbestimmungen an beiden Spektrophotometern, aus denen jeweils der Mittelwert gebildet und für die Berechnungen der tHb eingesetzt wurde. Die Reihenfolge der Blutabnahmen blieb immer konstant, wobei zuerst die Blutentnahmen für die Messungen mit dem RapidLab erfolgten. Die Blutproben wurden an beiden Spektrophotometern stets im Abstand von nur wenigen Sekunden gemessen. Auf diesem Wege konnten zeitliche Einflüsse auf die Messung der %HbCO ausgeschaltet werden. Bei spektrophotometrischen Messungen wird die Konzentration von Stoffen mithilfe von Lichtmessungen ermittelt.

Das zu analysierende Blut wird durch Licht verschiedener Wellenlängen bestrahlt und die Lichtintensität nach Absorption des Lichts durch eine spezifische Substanz gemessen. Die Absorptionsmaxima der %HbCO befinden sich bspw. bei Wellenlängen des Lichtes von ca. 540 und 569 nm (vgl. Brunelle et al., 1996). Das RapidLab ist für solche Messungen mit 256 Wellenlängen, das OSM3 nur mit sechs Wellenlängen ausgestattet. Die Spektrophotometer wurden vor jeder CO-Rückatmung nach den Anweisungen des Herstellers kalibriert. Eine direkte %HbCO-Kalibration war jedoch bei keinem der Geräte möglich. Am OSM3 wurden Wasserkalibrierung (Nullpunktkalibrierung) und am RapidLab Nullpunktkalibrierung und 2-Punkt-Kalibrierung sowie Kalibrierungen von pH, pCO₂, pO₂, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, Glukose und Laktat durchgeführt. Zusätzlich wurden standardisierte Qualitätskontrollen mit von den Firmen bereitgestellten Qualitätskontroll-Lösungen durchgeführt [OSM3: Level 1: 44.3% (42.3 - 46.3%), Level 2: 34.1% (32.2 - 35.9%), Level 3: 39.5 (36.5 - 42.5%); RapidLab: Level 1 und 2: 3.5% (-1.5 - 8.5%), Level 3: 18.0% (13.0 - 23.0%)].

2.3.2.3 Korrektur der Carboxyhämoglobinfraction unter Berücksichtigung der Sauerstoffsättigung

Aufgrund von unerwartet hohen Unterschieden zwischen den mit den beiden Spektrophotometern gemessenen %HbCO- und den errechneten tHb-Werten, wurden alle gemessenen %HbCO-Werte nach Hütler et al. (2001, siehe *Formel 2*) korrigiert. Bei diesem Verfahren werden durch Schwankungen der Sauerstoffsättigung im venösen Blut (sO_2) bedingte %HbCO-Veränderungen berücksichtigt, die für das OSM3 vorbeschrieben wurden.

$$\text{Korrigierte \%HbCO} = (0.78 - 0.00064 \cdot sO_2^{1.557}) + \%HbCO \text{ gemessen mit aktuellem } sO_2 \text{ [2]}$$

2.3.2.4 Bestimmung des typischen Fehlers

Die Reliabilität der tHb-Bestimmung mithilfe der oCOR-Methode war für jeden Spektrophotometer bei jeweils 20 Untersuchungsteilnehmern (anthropometrische Daten siehe *Tab. 3*) in Vorstudien (Test-Retest-Design) ermittelt worden.

Tabelle 3. Anthropometrische Daten der Untersuchungsteilnehmer der Vorstudien für die Spektrophotometer RapidLab und OSM3.

Vorstudie	Stichprobengröße	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
RapidLab	Männer ($n = 11$)	27 ± 4	184.3 ± 7.6	85.3 ± 12.9
	Frauen ($n = 9$)	28 ± 7	171.4 ± 7.1	62.2 ± 7.2
OSM3	Männer ($n = 10$)	27 ± 8	185.8 ± 6.2	83.6 ± 9.2
	Frauen ($n = 10$)	26 ± 3	167.3 ± 3.7	59.2 ± 4.7

Dargestellt sind Mittelwerte \pm SD.

Der Abstand zwischen Test und Retest betrug zwischen zwei und acht Tage. Die tHb wurde analog der oben geschilderten oCOR-Methode nach Schmidt & Prommer (2005) und Prommer & Schmidt (2007) ermittelt. Die verabreichte CO-Dosis (ml) wurde in Abhängigkeit von Geschlecht, Gewicht und Ausdauerlevel leicht modifiziert berechnet [nicht/ausdauertrainierte Männer: $0.8/1 \times$ Körpergewicht (kg); nicht/ausdauertrainierte Frauen: $0.7/0.8 \times$ Körpergewicht (kg)].

Die mittlere Differenz der Test-Retest-Ergebnisse für tHb-Messungen mittels oCOR-Methode bei Einsatz des RapidLab lag bei 0.5 ± 26 g (781.3 ± 201.6 g vs. 780.8 ± 208.1 g). Der TF und der %TF (95% Konfidenzintervall, KI) lagen bei 18.4 g (95% KI 14.0 - 26.8 g) bzw. 2.6% (95% KI 1.9 - 3.8%). Bei Einsatz des OSM3 wurde eine mittlere Differenz der Test-Retest-Ergebnisse von 4.2 ± 25.8 g (794.5 ± 201.8 g vs. 790.3 ± 196.2 g).

g), ein TE von 18.3 g (95% KI 13.9 - 26.7 g) und ein %TE von 2.3% (95% KI 1.7 - 3.3%) ermittelt. Die Test-Retest-Korrelationen waren jeweils hochsignifikant mit $r = 0.992$ ($P < 0.01$) für beide Spektrophotometer. In *Abbildung 5* sind die jeweiligen Bland-Altman-Plots (A: RapidLab, B: OSM3) dargestellt.

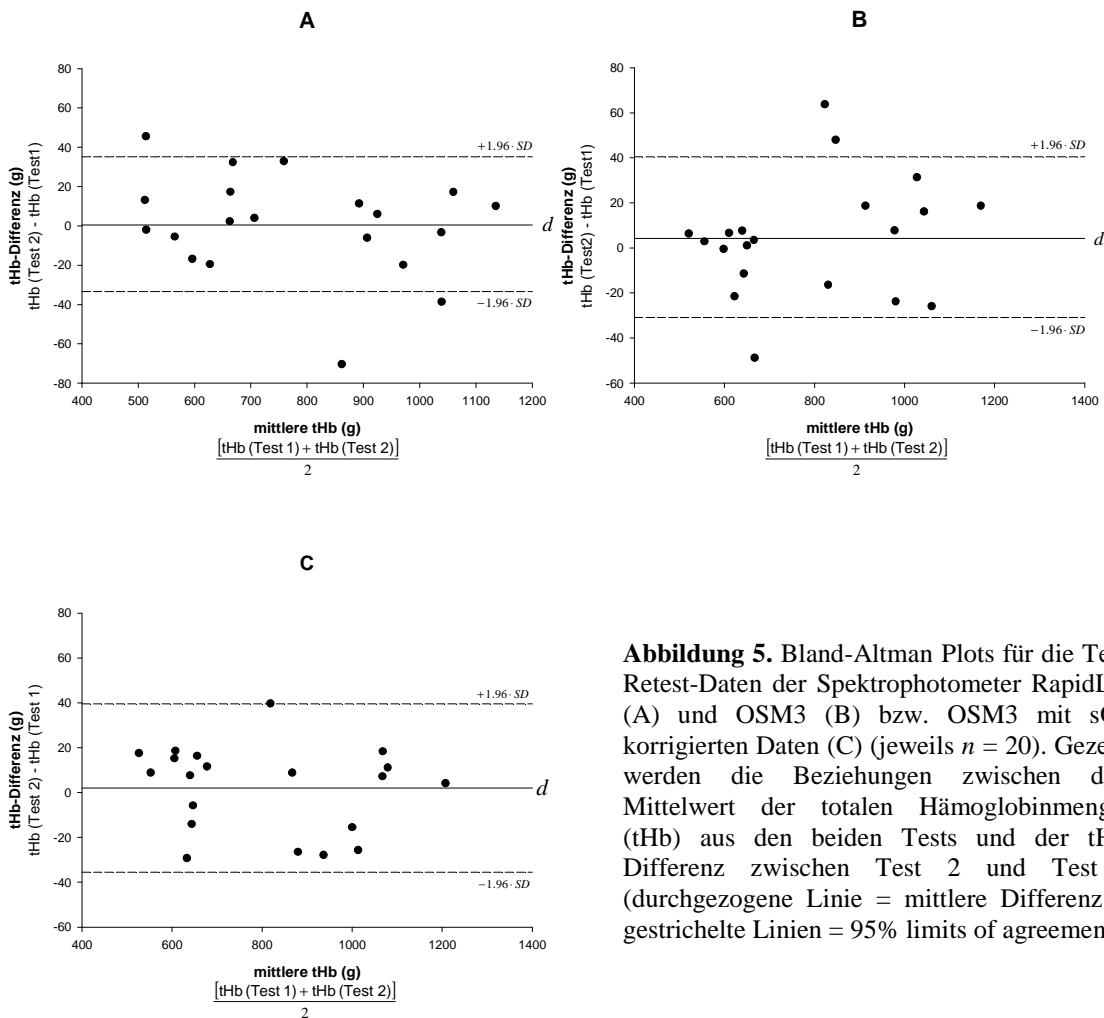


Abbildung 5. Bland-Altman Plots für die Test-Retest-Daten der Spektrophotometer RapidLab (A) und OSM3 (B) bzw. OSM3 mit sO₂-korrigierten Daten (C) (jeweils $n = 20$). Gezeigt werden die Beziehungen zwischen dem Mittelwert der totalen Hämoglobinmengen (tHb) aus den beiden Tests und der tHb-Differenz zwischen Test 2 und Test 1 (durchgezogene Linie = mittlere Differenz d ; gestrichelte Linien = 95% limits of agreement).

Nach Korrektur der %HbCO-Messungen für sO₂ verbesserte sich der typische Fehler (TF) bei den mit dem OSM3 durchgeführten tHb-Messungen von 2.3 (95% KI 1.7 - 3.3%) auf 1.8% (95% KI 1.4 - 2.6%, vgl. *Abb. 5 C*). In persönlichen Mitteilungen von Mitarbeitern der Firma Siemens HealthCare Diagnostics wurde versichert, dass %HbCO-Messungen am RapidLab aufgrund der verwendeten 256 Wellenlängen von der Höhe der sO₂ unbeeinflusst bleiben würden. Trotzdem wurden die mit dem RapidLab erhobenen tHb-Werte der Test-Retest-Vorstudie ebenfalls analog zu Hütler et al. (2001) korrigiert. Allerdings führten diese „Korrekturen“ zu einer Verschlechterung des %TF von 2.6% (95% KI 1.9 - 3.8%) auf 4.5% (95% KI 3.6 - 6.3%) und wurden deshalb nicht weiter verfolgt. Aufgrund dieser Befunde wurden zusätzlich zu den ursprünglichen Daten sO₂-

korrigierte OSM3-Werte analysiert, die im Folgenden mit „korrigierte OSM3“ bzw. „OSM3_{kor}“ gekennzeichnet werden.

2.3.3 Venöse Blutproben

Noch vor den Blutabnahmen im Rahmen der CO-Rückatmung erfolgten in sitzender Position kubitalvenöse Blutabnahmen aus einer Verweilkanüle (20GA, Beckton Dickinson VenflonTM Pro Safety), wobei stets ein EDTA Röhrchen (2.7 ml, Sarstedt Monovette, Nümbrecht, Deutschland) und bei der Eingangsuntersuchung auch ein Heparinplasma-Röhrchen (Lithium-Heparin-Gel, 7,5 ml Sarstedt Monovette, Nümbrecht, Deutschland) befüllt wurde.

2.3.3.1 Blutbildparameter

In den venösen Blutproben wurden Hämoglobin-Konzentration [Hb], Hämatokrit (Hkt), mittleres Volumen eines Erythrozyten (mean corpuscular volume, MCV), mittlere Hämoglobin-Konzentration pro Erythrozyt (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) und mittlere Hämoglobin-Menge pro Erythrozyt (mean corpuscular hemoglobin, MCH) untersucht. Dabei wurden [Hb], Hkt und MCV direkt gemessen (ADVIA 2120, Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland), MCH und MCHC wie folgt berechnet:

$$\text{MCH [pg]} = [\text{Hb}] [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot 10 \cdot \text{Erythrozyten}^{-1} [\text{Millionen/pl}]$$

$$\text{MCHC [g}\cdot\text{dl}^{-1}] = [\text{Hb}] [\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}] \cdot 100 \cdot \text{Hkt}^{-1} [\%]$$

2.3.3.2 Ferritin

Die Ferritinbestimmung zur Überprüfung eines Eisenmangels erfolgte im Plasma mittels Immunoturbidimetry (ADVIA 2400, Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland).

2.3.4 Erfassung der Ausdauerleistungsfähigkeit

Seit den 1970er Jahren haben Schwellenkonzepte, die insbesondere über die kapilläre Blutlaktatkonzentration abgeleitet werden, Einzug in die Leistungsdiagnostik gefunden.

Als besonderer Punkt bei der Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit wird das maximale Laktat-Steady-State (maxLASS) postuliert. Das maxLASS gilt als Arbeitsintensität, bei der sich gerade noch ein Gleichgewicht zwischen Laktatproduktion und -elimination bei Dauerleistung einstellt und folglich keine kontinuierliche Erhöhung

der Blutlaktatkonzentration auftritt (Billat et al., 2003). Ziel von laktatbasierten Schwellenkonzepten ist es, dieses maxLASS anhand einer Laktat-Geschwindigkeits/Leistungs-Beziehung abzuleiten. Im Laufe der Jahre sind in der einschlägigen Literatur mindestens 30 verschiedene Laktatschwellenkonzepte zu benennen. Zu den Wegbereitern von Laktatschwellenkonzepten zählen Mader et al. (1976) mit ihrer Definition der anaeroben Schwelle, die sie bei ansteigenden Belastungsverfahren per definitionem bei einer Laktatkonzentration von $4 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ Blut festlegten. Die anaerobe Schwelle bei $4 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ Blut (engl.: $4 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ lactate threshold, 4LT) gilt als die am häufigsten eingesetzte Schwellenmethode (Faude et al., 2009). Trotz der eingeschränkten Validität der 4LT, hat sich die anaerobe Schwelle hinsichtlich der Diagnostik der Ausdauerleistungsfähigkeit und zur sportartspezifischen Trainingssteuerung im Leistungssport an Olympiastützpunkten, sportmedizinischen Instituten und leistungsdiagnostischen Untersuchungszentren in den letzten Jahrzehnten als bedeutender Parameter etabliert und wird deswegen von Trainern besonders geschätzt (Heck & Beneke, 2008).

Zur Messung der submaximalen Ausdauerleistungsfähigkeit wurden daher sportartspezifische stufenweise ansteigende Belastungsuntersuchungen durchgeführt, die die Athleten regelmäßig in ihren Sportarten absolvieren, und aus den ermittelten Laktatleistungskurven die 4LT nach Mader et al. (1976) bestimmt. Die Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgte in $20 \mu\text{l}$ Kapillarblut mit einem automatischen Messsystem (Biosen S-line, EKF Diagnostic, Barleben, Deutschland). Um die Ausdauerleistungsfähigkeit im Längsschnitt über alle Sportarten hinweg einheitlich beurteilen zu können, wurde die Leistung an der 4LT zu Messzeitpunkt 1 gleich 100% gesetzt und die Leistungen an den folgenden Messzeitpunkten in Prozent auf die Leistung zu Messzeitpunkt 1 bezogen.

2.3.4.1 Stufentest auf dem Fahrradergometer

Die Gewichtheber wurden auf einem Fahrradergometer getestet (Lode Excalibur, Lode, Groningen, Niederlande). Die Leistung wurde, beginnend bei 50 Watt, alle drei Minuten um 50 Watt bis zur subjektiven Erschöpfung gesteigert. Kapilläre Blutabnahmen aus dem Ohrläppchen zur Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgten vor dem Test, während der letzten 20 Sekunden jeder Stufe sowie 1, 3, 5 und 10 Minuten nach der Belastung.

2.3.4.2 *Stufentest auf dem Laufbandergometer*

Die Mittel- und Langstreckenläufer und Tennisspieler führten einen Stufentest auf dem Laufband (Woodway ELG, Woodway, Weil am Rhein, Deutschland) bei einer konstanten Steigung des Laufbandes von 1.5% durch. Beginnend bei $8 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ wurde die Laufgeschwindigkeit alle drei Minuten um $2 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ bis zur subjektiven Erschöpfung erhöht. Kapilläre Blutabnahmen aus der Fingerbeere zur Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgten vor dem Test, während der letzten 20 Sekunden jeder Stufe sowie 1, 3, 5 und 10 Minuten nach der Belastung.

2.3.4.3 *Feldstufentest auf der Laufbahn*

Der Lauffeldstufentest für die Basketballspielerinnen fand auf einer 400m-Tartanbahn statt. Der Test begann bei einer Laufgeschwindigkeit von $2.5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ und wurde stufenweise (2.74 , 3.03 , 3.39 und $3.85 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ für die Stufen 2 bis 5) bis zur subjektiven Erschöpfung gesteigert. Die Stufenlänge betrug 1200 m, wobei alle 50 m ein Signal die jeweilige Laufgeschwindigkeit vorgab. Vor dem Test, in den ein-minütigen Pausen zwischen den Stufen sowie 1, 3 und 5 Minuten nach dem Test wurde zur Bestimmung der Laktatkonzentration kapilläres Blut aus dem Ohrläppchen entnommen.

2.3.4.4 *Kanu-Feldstufentest*

Der Kanustufentest bestand aus vier Stufen, die im Abstand von 20 Minuten auf einem ruhenden Freiwasser gefahren wurden. Die Stufenlänge betrug 1 km, wobei bei einer Paddelfrequenz von 60 Schlägen pro Minute begonnen wurde und die Paddelfrequenz stufenweise um 10 Schläge pro Minute erhöht wurde. In der letzten Stufe mussten die Athleten so schnell wie möglich paddeln. Kapilläre Blutabnahmen aus dem Ohrläppchen zur Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgten vor dem Test, eine Minute nach jeder Stufe sowie mehrfach am Ende des Tests. Die Paddelgeschwindigkeit wurde anhand der Wassertemperatur und der Windverhältnisse korrigiert.

2.3.4.5 *Schwimmstufentest*

Der Ausdauerfeldtest für Schwimmer (Pansold-Test, vgl. Rudolph, 2008) wurde in einem 50m-Becken durchgeführt. Der Test bestand aus fünf Stufen, wobei mit ca. 80% der aktuellen persönlichen Bestzeit auf der ersten Stufe begonnen wurde. Die Schwimmgeschwindigkeit stieg stufenweise um ca. 5% an. Kapilläre Blutabnahmen aus

dem Ohrläppchen zur Bestimmung der Laktatkonzentration erfolgten vor dem Test, nach jeder Stufe und mehrfach am Ende des Tests.

2.4 Statistik

Die Daten wurden mithilfe des Programms PASW Statistics 17.0.2 für Windows (SPSS, Chicago, Illinois) statistisch ausgewertet. Sofern nicht anders vermerkt, sind alle Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Längsschnittliche Veränderungen der Leistung an der 4LT, der Größe, des Gewichts und der fettfreien Körpermasse wurden jeweils für jede Gruppe (AT; nAT) mittels einer Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit Messwiederholung (MZP 1 - MZP 4) überprüft. Um den Einfluss der Faktoren Geschlecht, Gruppe (AT, nAT) und Zeit (MZP 1 - MZP 4) auf die Variablen tHb und Blutbildparameter zu bestimmen, kam eine dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung [2 (Geschlecht) x 2 (Gruppe) x 4 (Zeit, MZP 1 - MZP 4)] zur Anwendung. Aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße wurden lediglich Haupteffekte und Zweifach-Interaktionen (Gruppe x Zeit, Geschlecht x Zeit) untersucht. Zusätzlich wurden zweifaktorielle ANOVAs mit Messwiederholung gerechnet, um Effekte eines Eisenmangels auf Veränderungen der tHb zu beurteilen [2 (Eisenmangel/kein Eisenmangel) x 4 (Zeit, MZP 1 - MZP 4)]. Für die Querschnittsanalysen wurde eine zweifaktorielle ANOVA herangezogen, um den Einfluss der Faktoren Geschlecht und Gruppe (AT, nAT) und Interaktionseffekte (Gruppe x Geschlecht) auf die abhängigen Variablen tHb und Blutbildparameter sowie die anthropometrischen Merkmale zu detektieren. Bonferroni *post-hoc* Tests gaben jeweils Aufschluss über Unterschiede bei multiplen Mittelwertsvergleichen. Zur Analyse sportartspezifischer Vergleiche bezüglich der tHb wurden eine einfaktorielle ANOVA sowie Tukey *post-hoc* Tests gerechnet. Vor den ANOVAs wurden die Varianzhomogenität (Levenes'-Test) bzw. Sphärizität im messwiederholten Design (Mauchlys'-Test) überprüft und die Freiheitsgrade gegebenenfalls analog zu Greenhouse-Geisser korrigiert. Der Typische Fehler (TF) und der relative typische Fehler (%TF) wurden nach Hopkins (2000) berechnet. Limits of agreement (LOA), Reference Ranges und Konfidenzlimits (KL) wurden für das 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Signifikante Unterschiede der %HbCO und tHb zwischen den Spektrophotometern wurden mittels *t*-Test für gepaarte Stichproben ermittelt. War die Annahme der Normalverteilung verletzt (RapidLab vs. OSM3: initial 1, 6 und 8 min nach Beginn der Rückatmung; RapidLab vs. OSM3_{kor}: initial 1, initial 2 und 8 min nach Beginn der Rückatmung, $\Delta\%$ HbCO, tHb), wurde der Wilcoxon-Test für

abhängige Stichproben herangezogen. Zur multiplen Vergleichsanalyse der %HbCO zwischen den Spektrophotometern wurde die Bonferroni-Korrektur mit einer daraus resultierenden Signifikanzschranke von $P < 0.006$ verwendet. Die Ergebnisse wurden außerdem mit dem Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson, mit linearer Regressionsanalyse (Regressionsgleichung und -gerade sowie Standardschätzfehler, standard error of the estimate, SEE) sowie mit dem Bland-Altman-Plot (Bland & Altman, 1986) dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Verfahren auf $P < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen

3.1.1 Querschnittsanalyse

3.1.1.1 Probandencharakteristik

Die anthropometrischen Daten sowie die Trainingsumfänge der Nachwuchssportler/innen sind in den *Tabellen* 1 und 2 auf den Seiten 26 und 27 dargestellt. nAT Athletinnen waren signifikant größer ($P < 0.05$) und schwerer ($P < 0.01$) im Vergleich zu ihren AT Pendanten. Bei den männlichen Athleten fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen AT und nAT. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nur in der AT-Gruppe, wobei die männlichen Athleten signifikant größer und schwerer waren (jeweils $P < 0.01$). Bei der FFM zeigten sich jeweils nur geschlechtsspezifische Unterschiede, mit signifikant größeren FFM bei männlichen Athleten ($P < 0.01$).

Die Ferritin-Werte der Nachwuchssportler finden sich ebenfalls in *Tabelle* 1. Insgesamt wiesen 14 Sportler/innen (10 Mädchen und 4 Jungen bzw. 6 AT und 10 nAT) einen Eisenmangel (Ferritin $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) auf, darunter sechs der Basketballerinnen. Eine leichte Eisenmangelanämie nach Chatard et al. (1999; Ferritin $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ und $[\text{Hb}] < 12 \text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$) zeigte sich bei zwei nAT Sportlerinnen (Basketballerinnen; Ferritin: $14 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, $[\text{Hb}]$: $11.8 \text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$ und Ferritin: $4 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, $[\text{Hb}]$: $11.1 \text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$).

Kein/e Athlet/in führte in dem Zeitraum von drei Monaten vor der Untersuchung ein Höhentraining oder ein Hypoxietraining durch. Da ein Gewichtheber Raucher war, wurde er gebeten, am Tag der Untersuchung keine Zigarette zu rauchen, um störende Einflüsse des inhalierten Rauches auf die COR-Methode zu vermeiden.

3.1.1.2 Totale Hämoglobinmenge (*Abb. 6*)

Die zweifaktorielle ANOVA detektierte einen signifikanten Interaktionseffekt (Gruppe x Geschlecht) auf die tHb ($F_{(1,55)} = 4.29$, $P < 0.05$) mit geringfügig, nicht signifikant höheren Werten bei männlichen AT ($810 \pm 100 \text{g}$) verglichen mit männlichen nAT ($749 \pm 92 \text{g}$) und geringeren Werten bei weiblichen AT ($565 \pm 71 \text{g}$) verglichen mit weiblichen nAT ($603 \pm 86 \text{g}$). Hinsichtlich der Effekte von Gruppe und Geschlecht war nur ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts auf die tHb ($F_{(1,55)} = 66.00$, $P < 0.001$)

ersichtlich, mit jeweils in beiden Gruppen (AT, nAT) höheren tHb-Werten bei Jungen gegenüber Mädchen (jeweils $P < 0.001$).

Mit Blick auf die gewichtsbezogene tHb (relative tHb) wurde ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ($F_{(1,55)} = 11.70$, $P < 0.001$) und des Geschlechts ($F_{(1,55)} = 51.50$, $P < 0.001$) ermittelt, einhergehend mit höheren relativen tHb-Werten bei Jungen gegenüber Mädchen ($11.6 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $9.4 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und AT gegenüber nAT ($11.2 \pm 1.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $9.7 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Der Interaktionseffekt (Gruppe x Geschlecht) war nicht signifikant (AT, $12.0 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂], $9.9 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]; nAT, $10.9 \pm 1.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂], $9.1 \pm 0.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]). Die Haupteffekte der Gruppe ($F_{(1,55)} = 9.7$, $P < 0.01$) und des Geschlechts ($F_{(1,55)} = 17.6$, $P < 0.001$) auf die an der FFM normierten tHb [relative (FFM) tHb] waren ebenfalls signifikant, mit höheren Werten bei Jungen gegenüber Mädchen ($12.9 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $11.5 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und AT gegenüber nAT ($12.8 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $11.6 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Jedoch lieferten die *post-hoc* Tests nun keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen weiblichen AT und nAT. Die Interaktion (Gruppe x Geschlecht) war nicht signifikant (AT, $13.3 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂], $11.8 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]; nAT, $12.1 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♂], $11.3 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [♀]).

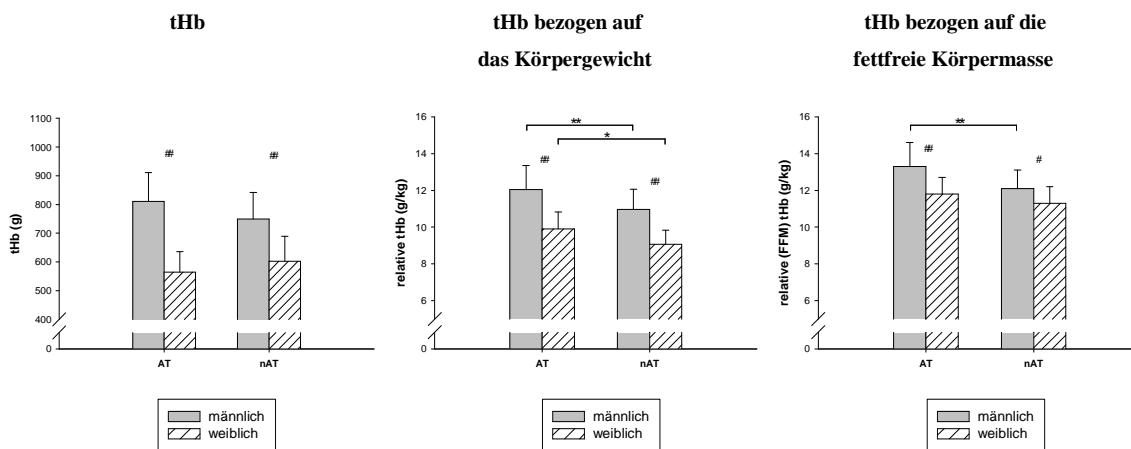


Abbildung 6. Querschnittsanalyse: absolute und relative [bezogen auf Körpergewicht und fettfreie Körpermasse (FFM)] totale Hämoglobinmenge (tHb) der ausdauertrainierten (AT, männlich: $n = 18$, weiblich: $n = 11$) und nicht ausdauertrainierten (nAT, männlich: $n = 11$, weiblich: $n = 19$) Athleten/innen [Mittelwert (SD)]. #, ## signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten für weibliche Athleten (# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$); *, ** signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden nAT-Werten (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

Die einzelnen Sportarten wurden geschlechtsspezifisch hinsichtlich der körperrgewichtbezogenen tHb auf Unterschiede untersucht. Die einfaktoriellen ANOVAs lieferten sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen einen signifikanten Effekt der Sportart auf die relative tHb (Jungen: $F_{(3,24)} = 4.39$, $P < 0.05$; Mädchen: $F_{(2,22)} = 6.28$, $P < 0.01$, Abb. 7). Die *post-hoc* Tests zeigten bei den Nachwuchssportlern signifikant ($P <$

0.05) höhere relative tHb-Werte bei Mittel- und Langstreckenläufern ($12.7 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Schwimmern ($12.6 \pm 0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) gegenüber Gewichthebern ($10.9 \pm 1.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Die Kanuten nahmen mit einer relativen tHb von $11.3 \pm 1.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ eine Mittelstellung zwischen Mittel- und Langstreckenläufern und Schwimmern auf der einen sowie Gewichthebern auf der anderen Seite ein. Bei den Athletinnen fanden sich signifikant größere relative tHb-Werte bei den Schwimmerinnen im Vergleich zu den Basketballspielerinnen ($10.6 \pm 0.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $9.1 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $P < 0.01$). Die Kanutinnen zeigten höhere Werte ($9.4 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) gegenüber den Basketballspielerinnen und geringere Werte gegenüber den Schwimmerinnen, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

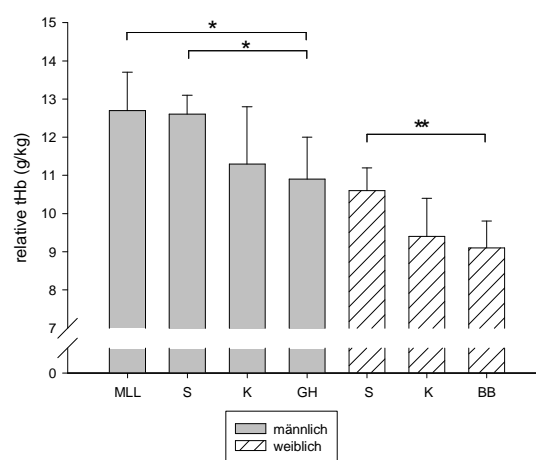


Abbildung 7. Querschnittsanalyse: relative totale Hämoglobinmenge (tHb) der Mittel- und Langstreckenläufer (MLL, männlich: $n = 5$), Schwimmer (S, männlich: $n = 5$, weiblich: $n = 4$), Kanuten (K, männlich: $n = 8$, weiblich: $n = 4$), Gewichtheber (GH, männlich: $n = 10$) und Basketballspielerinnen (BB, weiblich: $n = 17$) [Mittelwert (SD)]. * signifikanter Unterschied zwischen zwei Sportarten (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$). Die Vergleiche wurden geschlechtsspezifisch angestellt. Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Sportlern blieben Mittel- und Langstreckenläuferinnen sowie männliche und weibliche Tennisspieler bei dieser Analyse unberücksichtigt.

3.1.1.3 Blutbildparameter (Abb. 8 und 9)

Die Interaktionen (Gruppe x Geschlecht) für die [Hb] ($F_{(1,55)} = 4.51$, $P < 0.05$) und den Hkt ($F_{(1,55)} = 5.88$, $P < 0.05$) waren jeweils signifikant, mit höheren Werten bei männlichen nAT gegenüber männlichen AT und niedrigeren Werten bei weiblichen nAT gegenüber weiblichen AT ([Hb]: AT, $14.5 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$, [σ] $13.3 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [σ]; nAT, $14.9 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [σ], $12.8 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [σ]; Hkt: AT, 41.3 ± 2.0 [σ], 37.7 ± 1.6 [σ]; nAT, 42.9 ± 3.8 [σ], 36.2 ± 2.2 [σ]). Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts auf die [Hb] ($F_{(1,55)} = 61.12$, $P < 0.001$) und den Hkt ($F_{(1,55)} = 62.28$, $P < 0.001$). Der Haupteffekt der Gruppe auf die [Hb] und den Hkt war hingegen nicht signifikant. Im Mittel waren [Hb] und Hkt bei Jungen ($14.6 \pm 0.8 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ und $41.9 \pm 2.9\%$)

im Vergleich zu Mädchen signifikant höher ($13.0 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ und $36.8 \pm 2.1\%$). Die Haupteffekte (Geschlecht, Gruppe) und Interaktionseffekte (Geschlecht x Gruppe) auf MCV, MCH und MCHC waren nicht signifikant.

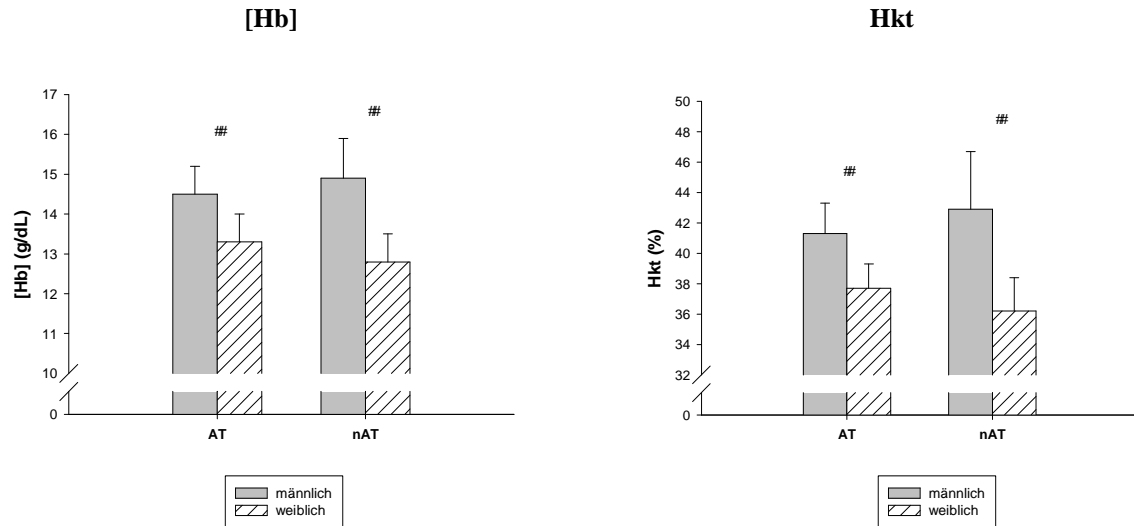


Abbildung 8. Querschnittsanalyse: Hämoglobin-Konzentration [Hb] und Hämatokrit (Hkt) der ausdauertrainierten (AT, männlich: $n = 18$, weiblich: $n = 11$) und nicht ausdauertrainierten (nAT, männlich: $n = 11$, weiblich: $n = 19$) Athleten/innen [Mittelwert (SD)]. ## signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten für weibliche Athleten ($P < 0.01$).

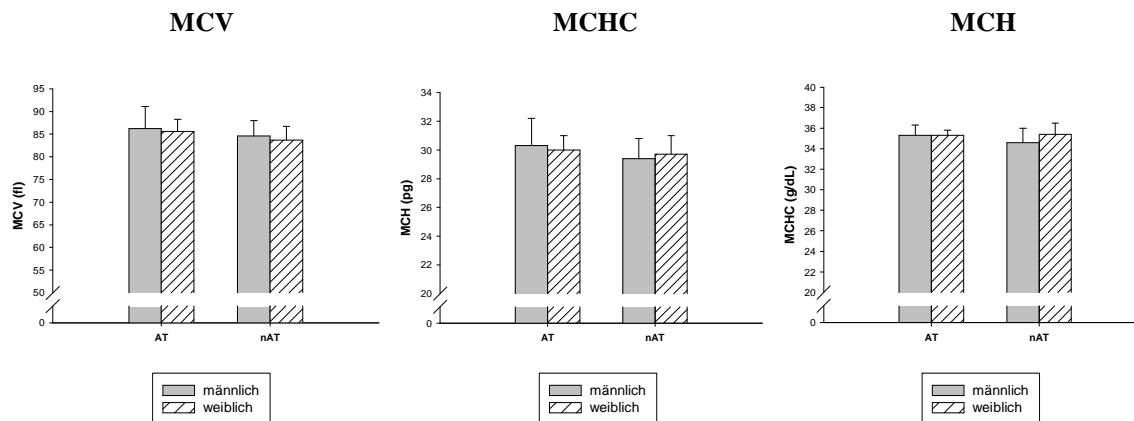


Abbildung 9. Querschnittsanalyse: mittleres Volumen eines Erythrozyten (MCV), mittlere Hämoglobin-Konzentration pro Erythrozyt (MCHC) sowie mittlere Hämoglobin-Menge pro Erythrozyt (MCH) der ausdauertrainierten (AT, männlich: $n = 18$, weiblich: $n = 11$) und nicht ausdauertrainierten (nAT, männlich: $n = 11$, weiblich: $n = 19$) Athleten/innen [Mittelwert (SD)].

3.1.2 Längsschnittanalyse

3.1.2.1 Probandencharakteristik (Tab. 4 und 5)

Im Verlauf der 18 Monate stiegen Größe ($F_{(1,6;25,1)} = 6.13; P < 0.05$, von 176 ± 5 cm auf 177 ± 5 cm), Gewicht ($F_{(1,8;29,3)} = 22.18; P < 0.001$, 64.0 ± 6.8 kg auf 69.5 ± 6.5 kg) und FFM ($F_{(2,1;33,9)} = 15.3; P < 0.01$, 56.6 ± 7.0 kg auf 61.3 ± 8.3 kg) in der Gruppe AT signifikant an. Hingegen konnten in der Gruppe nAT lediglich für das Körpergewicht ($F_{(1,9;17,5)} = 22.2; P < 0.01$, 70.0 ± 10.0 kg auf 72.5 ± 8.0 kg) signifikante Zuwächse verzeichnet werden. Die Körpergröße blieb konstant bei 175 ± 9 cm ($F_{(1,3;12,0)} = 0.24; P = 0.70$) und die FFM änderte sich nicht signifikant ($F_{(3;27)} = 2.68; \text{n.s.}$, 58.5 ± 7.6 kg auf 59.5 ± 8.1 kg).

Neun Athleten/innen (7 Mädchen und 2 Jungen, 6 AT und 3 nAT) wiesen am Messzeitpunkt 1 einen Eisenmangel (Ferritin $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) auf und bekamen daher eine orale Eisensubstitution (100 mg Eisensulfat täglich) verabreicht. Bei keinem der Athleten wurde eine Eisenmangelanämie nach Chatard et al. (1999) festgestellt. Ein Eisenmangel bzw. eine Eisensubstitution hatte in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Zeit x Gruppe [Eisenmangel, kein Eisenmangel]) keinen Einfluss auf die Entwicklung der tHb (Zeit x Gruppe, $F_{(3,75)} = 0.86, P = 0.46$). Eine Auflistung der Ferritin-Werte findet sich in *Tabelle 4*.

Die Trainingsdaten der Nachwuchsathleten sind in *Tabelle 5* dargestellt. Die Trainingsanamnese ergab in den einzelnen Sportarten keinen Anhaltspunkt für deutliche Veränderungen des sportartspezifischen Trainingsumfanges und des zusätzlichen Kraft- und Ausdauertrainings im Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Darüberhinaus nahmen alle Athleten/innen regelmäßig an Ihrem Trainingsprogramm teil.

Tabelle 4. Längsschnittanalyse: Anthropometrische Daten und Leistung an der $4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ -Schwelle (lactate threshold, 4LT) der ausdauertrainierten (AT) und nicht ausdauertrainierten (nAT) Nachwuchssathleten/innen.

	AT							
	männlich ($n = 10$)				weiblich ($n = 7$)			
	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
Alter (Jahre)	15 ± 1	16 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	15 ± 1	16 ± 1	16 ± 1	17 ± 1
Größe (cm)	177.8 ± 4.9	178.4 ± 4.8	179.2 ± 4.3	179.6 ± 4.3	173.3 ± 3.9	173.1 ± 4.4	173.9 ± 4.0	173.3 ± 4.1
Gewicht (kg)	67.0 ± 5.4	70.3 ± 5.3	71.6 ± 4.9	73.3 ± 5.5	59.5 ± 3.7	61.2 ± 3.2	62.8 ± 3.1	63.6 ± 2.8
FFM (kg)	61.3 ± 4.8	64.6 ± 4.8	66.2 ± 5.4	67.2 ± 4.8	50.0 ± 3.3	51.5 ± 2.5	52.4 ± 2.2	52.9 ± 2.7
4LT (%)	100	101 ± 4	102 ± 5	99 ± 9	100	98 ± 2	98 ± 2	97 ± 4
Ferritin ($\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	34 ± 16	38 ± 14	45 ± 18	49 ± 17	22 ± 11	28 ± 28	24 ± 11	25 ± 11
	nAT							
	männlich ($n = 4$)				weiblich ($n = 6$)			
	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
Alter (Jahre)	16 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	17 ± 1	16 ± 1	17 ± 1	18 ± 1.0	18 ± 1
Größe (cm)	175.1 ± 10.1	175.9 ± 9.5	176.0 ± 10.1	175.6 ± 10.3	175.3 ± 9.8	175.0 ± 10.0	174.8 ± 10.0	174.8 ± 9.8
Gewicht (kg)	71.6 ± 9.3	73.4 ± 8.5	74.0 ± 7.4	73.8 ± 6.1	68.4 ± 11.2	69.9 ± 10.8	72.0 ± 9.7	71.5 ± 9.7
FFM (kg)	63.3 ± 5.1	64.9 ± 5.0	65.9 ± 5.3	65.6 ± 4.6	55.3 ± 7.6	56.2 ± 7.6	57.1 ± 7.2	55.5 ± 7.7
4LT (%)	100	106 ± 2	97 ± 3	90 ± 6	100	102 ± 3	99 ± 4	96 ± 4
Ferritin ($\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	83 ± 29	76 ± 39	79 ± 32	107 ± 39	23 ± 7	20 ± 9	33 ± 16	29 ± 13

Dargestellt sind Mittelwerte ± SD. FFM, fettfreie Körpermasse. Die Leistung an der LT ($4 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ lactate threshold, 4LT) an den Messzeitpunkten 2 bis 4 ist prozentual zur Leistung an der 4LT zu MZP 1 dargestellt.

Tabelle 5. Längsschnittanalyse: Trainingsdaten der ausdauertrainierten (AT) und nicht ausdauertrainierten (nAT) Nachwuchsathleten/innen.

Sportart	MZP	Sportartspezifisches Training pro Woche		Zusätzliches Training (Stunden pro Woche)	
		Trainings-einheiten	Stunden	Ausdauer	Kraft
AT					
Kanu	1	3.9 ± 1.4	4.0 ± 1.2	2.0 ± 0.8	3.8 ± 0.8
	2	5.0 ± 1.8	5.8 ± 2.0	1.8 ± 0.8	4.3 ± 0.8
	3	3.7 ± 0.9	4.3 ± 1.1	1.9 ± 0.9	3.8 ± 1.2
	4	5.8 ± 1.3	6.3 ± 1.0	1.8 ± 0.8	3.8 ± 0.8
Schwimmen	1	6.5 ± 1.0	17.5 ± 3.2	0.2 ± 0.4	2.0 ± 0.9
	2	7.0 ± 0.8	18.4 ± 3.6	1.6 ± 0.2	2.7 ± 0.7
	3	6.9 ± 1.1	17.3 ± 1.7	0.6 ± 1.0	2.7 ± 0.7
	4	7.2 ± 1.4	18.4 ± 4.8	1.3 ± 0.6	2.8 ± 0.9
Mittel- und Langstrecke	1	3.8 ± 1.1	5.5 ± 2.1	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
	2	4.5 ± 0.0	7.8 ± 1.8	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
	3	6.8 ± 1.8	10.1 ± 3.7	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4
	4	4.8 ± 1.1	6.4 ± 1.1	0.0 ± 0.0	2.0 ± 0.7
nAT					
Basketball	1	6.5 ± 1.8	10.1 ± 3.1	0.9 ± 0.6	2.5 ± 0.7
	2	6.1 ± 1.0	9.8 ± 1.2	0.5 ± 0.6	1.6 ± 0.5
	3	4.0 ± 1.1	7.3 ± 0.6	0.5 ± 1.0	2.1 ± 0.6
	4	5.8 ± 0.9	9,0 ± 0.8	0.6 ± 0.8	1.4 ± 0.5
Tennis	1	6.3 ± 4.6	11.0 ± 5.6	0.8 ± 0.4	1.5 ± 0.7
	2	6.5 ± 3.5	12.3 ± 4.6	1.0 ± 1.4	1.8 ± 0.4
	3	6.3 ± 3.9	11.4 ± 5.8	1.0 ± 0.7	2.3 ± 1.1
	4	7.0 ± 6.4	9.2 ± 6.6	0.8 ± 1.1	2.0 ± 0.0
Gewicht-heben	1	4.0 ± 2.1	8.5 ± 5.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	2	3.9 ± 3.7	5.7 ± 4.9	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	3	4.1 ± 3.5	7.7 ± 7.0	0.5 ± 1.0	0.0 ± 0.0
	4	4.3 ± 4.2	8.3 ± 6.9	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0

Dargestellt sind Mittelwerte ± SD.

3.1.2.2 Totale Hämoglobinmenge (Abb. 10)

Die dreifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung ergab keine signifikanten Interaktionseffekte (Zeit x Gruppe, Zeit x Geschlecht) sowie keinen signifikanten Haupteffekt der Gruppe auf die tHb. Der Haupteffekt Zeit auf die tHb zeigte ein signifikantes Ergebnis ($F_{(3,69)} = 3.69$, $P < 0.05$), der durch signifikante tHb-Anstiege in der AT-Gruppe von MZP 2 zu MZP 3 ($P < 0.05$) und zu MZP 4 ($P < 0.05$) bei unveränderten Werten in der nAT-Gruppe näher beschrieben werden kann. Der Einfluss des Geschlechts

auf die tHb war signifikant ($F_{(1,23)} = 43.92, P < 0.001$), mit zu allen Messzeitpunkten größeren Werten bei männlichen Athleten ($P < 0.01$).

Es konnten signifikante Haupteffekte der Gruppe ($F_{(1,23)} = 9.23, P < 0.01$) und des Geschlechts ($F_{(1,23)} = 33.67, P < 0.001$) auf die relative tHb festgestellt werden, einhergehend mit zu allen Messzeitpunkten größeren Werten in der AT-Gruppe gegenüber der nAT-Gruppe (MZP 1, 3, 4: $P < 0.01$; MZP 2: $P < 0.05$) und Jungen gegenüber Mädchen ($P < 0.01$). Ermittelt am nicht signifikanten Haupteffekt Zeit konnten über 18 Monate keine Veränderungen der relativen tHb nachgewiesen werden. Die Interaktionen (Zeit x Gruppe, Zeit x Geschlecht) waren ebenfalls nicht signifikant.

Die relative (FFM) tHb unterschied sich gruppen- und geschlechtsspezifisch ($F_{(1,23)} = 6.41, P < 0.05$ bzw. $F_{(1,23)} = 14.34, P < 0.001$) mit größeren Werten in der AT-Gruppe gegenüber der nAT-Gruppe zu MZP 1 ($P < 0.05$) und Jungen gegenüber Mädchen zu allen Messzeitpunkten ($P < 0.01$). Der Haupteffekt Zeit als auch die Interaktionen (Zeit x Gruppe, Zeit x Geschlecht) waren nicht signifikant.

3.1.2.3 Blutbildparameter (Abb. 11 und 12)

In Bezug auf [Hb] und Hkt konnte lediglich ein signifikanter Haupteffekt des Geschlechts detektiert werden ([Hb]: $F_{(1,23)} = 61.23, P < 0.001$; Hkt: $F_{(1,23)} = 42.96, P < 0.001$) mit signifikant höheren [Hb]- und Hkt-Werten bei Jungen gegenüber Mädchen zu allen Messzeitpunkten ([Hb]: MZP 1 - MZP 4, $P < 0.01$; Hkt: MZP 1 - MZP 3, $P < 0.01$; MZP 4, $P < 0.05$). Mit Ausnahme eines signifikanten Zeit x Geschlecht Interaktionseffektes auf MCV ($F_{(3,69)} = 4.13, P < 0.01$) mit leicht rückläufigen MCV-Werten bei Jungen im Vergleich zu gleichbleibenden Werten ihrer weiblichen Pendanten, konnten keine weiteren signifikanten Zeit x Geschlecht Interaktionen auf MCH und MCHC errechnet werden. Im Gegensatz zu MCV und MCHC war der Haupteffekt Geschlecht ausschließlich bei MCHC signifikant ($F_{(1,23)} = 4.63, P < 0.05$), einhergehend mit signifikant höheren Werten bei Jungen am MZP 4 ($P < 0.05$). Alle weiteren Effekte auf MCV, MCH und MCHC waren nicht signifikant.

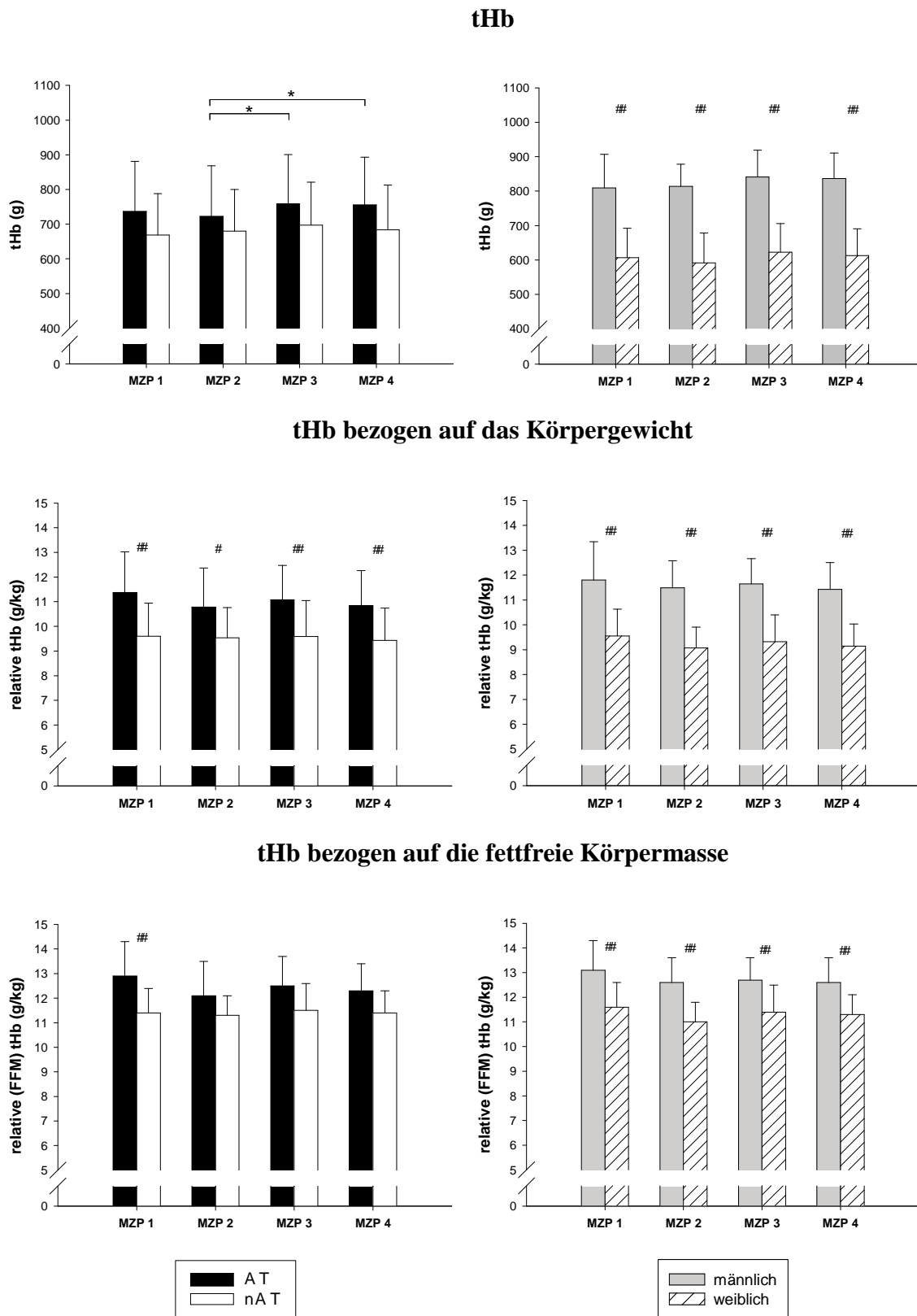


Abbildung 10. Längsschnittanalyse: absolute und relative (bezogen auf Körpergewicht und fettfreie Körpermasse [FFM]) totale Hämoglobinmenge (tHb). In der linken Abbildung sind im Abstand von 6 Monaten die spezifischen Parameter über 4 Messzeitpunkte (MZP 1 - MZP 4) der ausdauertrainierten (AT, $n = 17$) und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen (nAT, $n = 10$) dargestellt [Mittelwert (SD)]. # signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden nAT-Werten (# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; * signifikanter Unterschied zwischen zwei Messzeitpunkten in der AT-Gruppe (* $P < 0.05$). Die rechten Abbildungen zeigen die spezifischen Parameter der Athleten ($n = 14$) und Athletinnen ($n = 13$) [Mittelwert (SD)]. ## signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten der Athletinnen ($P < 0.01$).

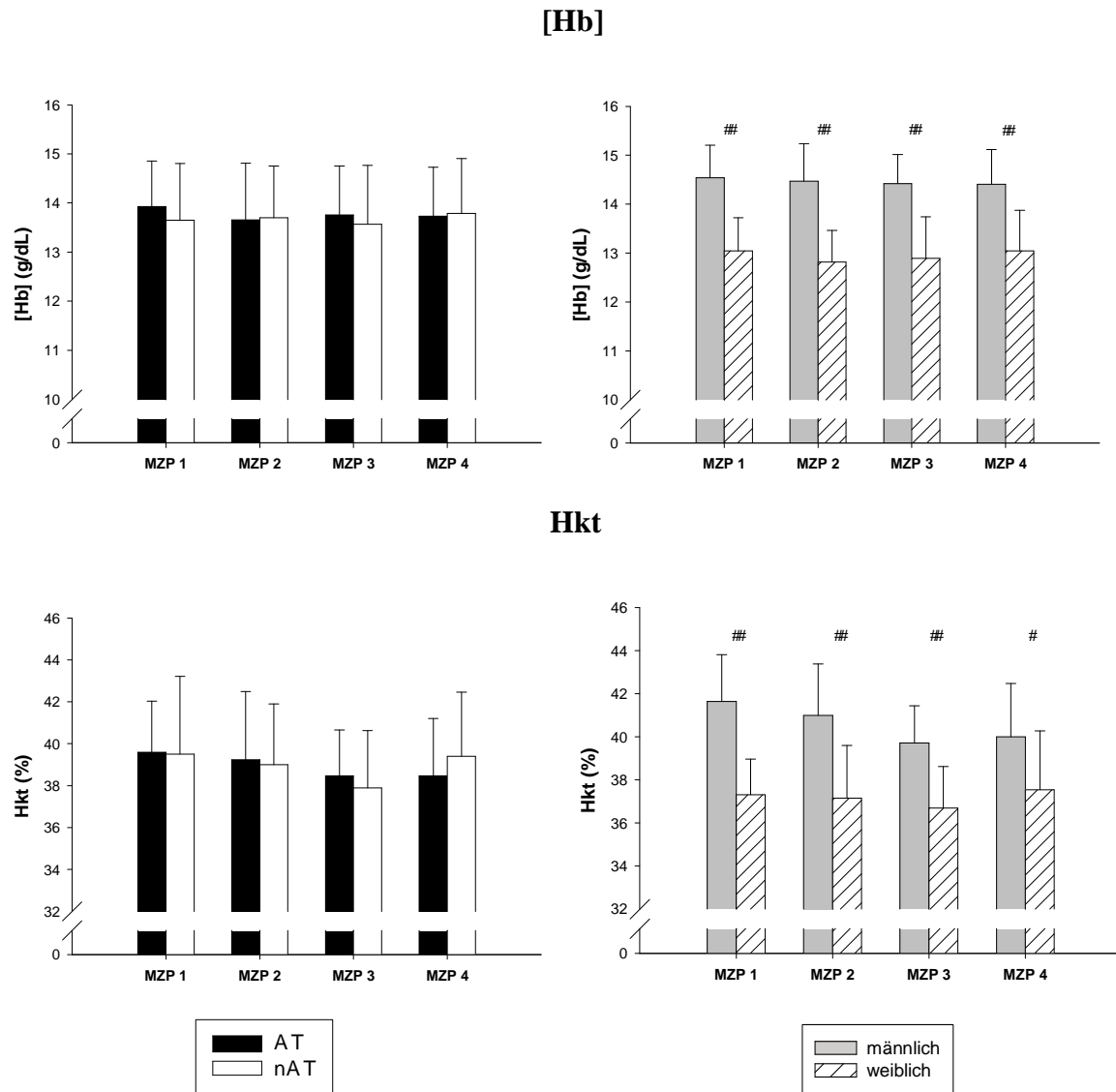
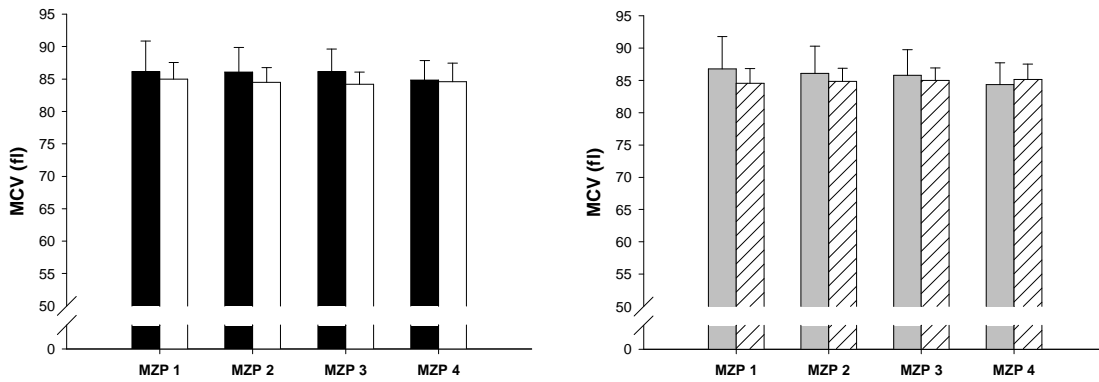
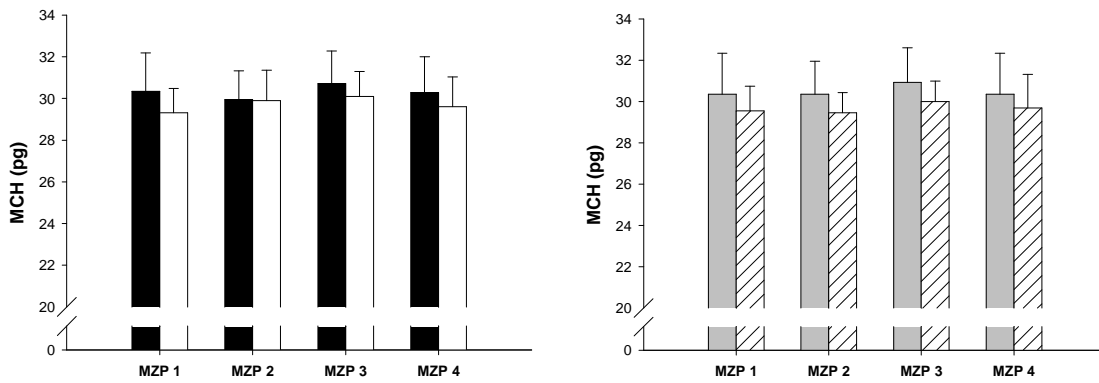


Abbildung 11. Längsschnittanalyse: Hämoglobin-Konzentration [Hb] und Hämatokrit (Hkt). In der linken Abbildung sind im Abstand von 6 Monaten die spezifischen Parameter über 4 Messzeitpunkte (MZP 1 - MZP 4) der ausdauertrainierten (AT, $n = 17$) und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen (nAT, $n = 10$) dargestellt [Mittelwert (SD)]. Die rechten Abbildungen zeigen die spezifischen Parameter der Athleten ($n = 14$) und Athletinnen ($n = 13$) [Mittelwert (SD)]. # signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten der Athletinnen ([#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$).

MCV



MCH



MCHC

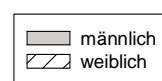
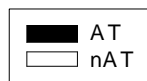
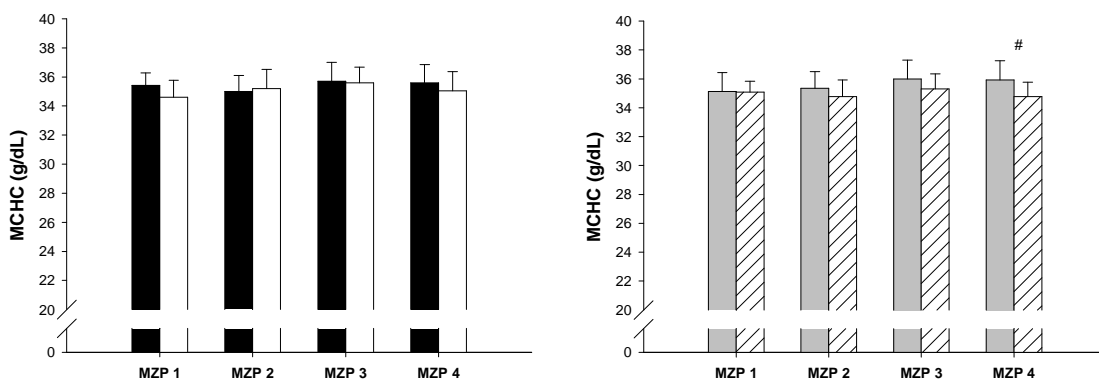


Abbildung 12. Längsschnitt: mittleres Volumen eines Erythrozyten (MCV), mittlere Hämoglobin-Konzentration pro Erythrozyt (MCHC) sowie mittlere Hämoglobin-Menge pro Erythrozyt (MCH). In der linken Abbildung sind im Abstand von 6 Monaten die spezifischen Parameter über 4 Messzeitpunkte (MZP 1 - MZP 4) der ausdauertrainierten (AT, $n = 17$) und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen (nAT, $n = 10$) dargestellt [Mittelwert (SD)]. Die rechten Abbildungen zeigen die spezifischen Parameter der Athleten ($n = 14$) und Athletinnen ($n = 13$) [Mittelwert (SD)]. # signifikanter Unterschied gegenüber den entsprechenden Werten der Athletinnen ($P < 0.05$).

3.1.2.4 Ausdauerleistungsfähigkeit (Tab. 4)

Die Leistung an der 4LT der AT-Gruppe blieb trotz regelmäßigen Trainings über 18 Monate unverändert (MZP 1 100%, MZP 2 $100 \pm 4\%$, MZP 3 $101 \pm 5\%$, MZP 4 $98 \pm 7\%$). Die Leistung an der 4LT in der nAT verschlechterte sich hingegen im Verlauf der 18 Monate ($F_{(1.6; 6.6)} = 5.9$; $P < 0.05$) von MZP 1 zu MZP 4 (100% vs. $93 \pm 5\%$ $P < 0.05$) und von MZP 2 zu MZP 4 ($103 \pm 3\%$ vs. $93 \pm 5\%$; $P < 0.05$). Die detaillierten Daten zur Ausdauerleistungsfähigkeit sind in *Tabelle 4* auf S. 45 dargestellt.

3.2 Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern

3.2.1 Querschnittsanalyse

3.2.1.1 Carboxyhämoglobinfraktion und Werte nach Korrektur für die Sauerstoffsättigung

Alle %HbCO, die mit dem OSM3 gemessen wurden, waren im Vergleich zum RapidLab signifikant ($P < 0.006$) niedriger. Die mittlere Differenz betrug für beide Blutproben (initial 1 und 2) vor der CO-Rückatmung jeweils $0.3 \pm 0.3\%$ und $0.5 \pm 0.4\%$ sowie $0.4 \pm 0.4\%$ für die Blutproben 6 und 8 Minuten nach Beginn der CO-Rückatmung (*Abb. 13 A*). Die mit dem OSM3 bestimmte $\Delta\%HbCO$ (Differenz zwischen dem Mittelwert der %HbCO an Minute 6 und 8 und dem Mittelwert der initialen %HbCO-Messungen) war signifikant niedriger im Vergleich zur RapidLab bestimmten $\Delta\%HbCO$ ($4.7 \pm 0.4\%$ vs. $4.5 \pm 0.5\%$, $P < 0.001$).

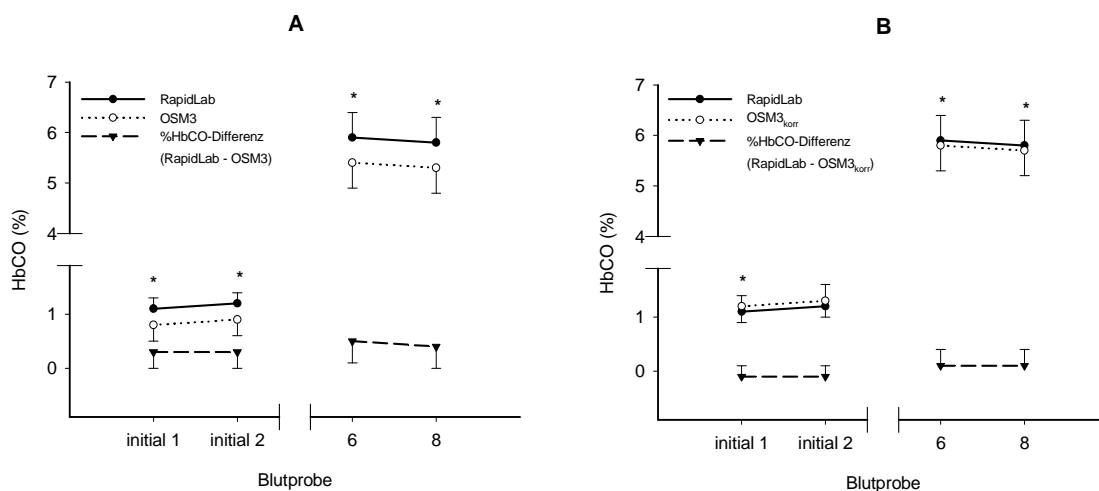


Abbildung 13. (A) Gleichzeitig gemessene venöse %HbCO-Werte in Abhängigkeit vom eingesetzten Spektrophotometer (RapidLab, OSM3) unmittelbar vor der CO-Rückatmung (initial 1 und initial 2) sowie 6 und 8 Minuten nach Beginn der CO-Rückatmung. (B) SO_2 -korrigierte %HbCO-Werte des OSM3 und RapidLab %HbCO-Werte. Dargestellt sind Mittelwerte \pm SD (* signifikanter Unterschied nach Bonferroni-Korrektur mit $P < 0.006$).

Nach Korrektur der OSM3 %HbCO-Daten für sO_2 näherten sich die %HbCO der beiden Spektrophotometer zwar an, waren aber mit Ausnahme von initial 2 immer noch signifikant unterschiedlich (Abb. 13 B). Die für die Kalkulation der tHb (vgl. Formel 1 auf S. 31) entscheidende Differenz ($\Delta\%$ HbCO) der %HbCO nach CO-Rückatmung im Vergleich zu den initialen Werten wurde jedoch mit dem OSM3 weiterhin signifikant niedriger bestimmt ($4.5 \pm 0.4\%$ vs. $4.7 \pm 0.5\%$, $P < 0.001$).

3.2.1.2 Totale Hämoglobinmenge

Folglich waren die mit dem OSM3 ermittelten tHb im Mittel um $4.4 \pm 5.7\%$ höher (701.7 ± 150.2 g vs. 671.6 ± 138.7 g, $P < 0.001$). Die mittlere tHb-Differenz (OSM3 - RapidLab) betrug 30.2 ± 41.3 g bzw. $4.4 \pm 5.7\%$ (vgl. Abb. 14 A und B). Die LOA der tHb-Differenzen (OSM3-RapidLab) lagen bei ± 81.0 g [$\pm 11.2\%$, 95% Reference Range - 50.8 (-6.8%) bis +111.2 g (+15.6%)].

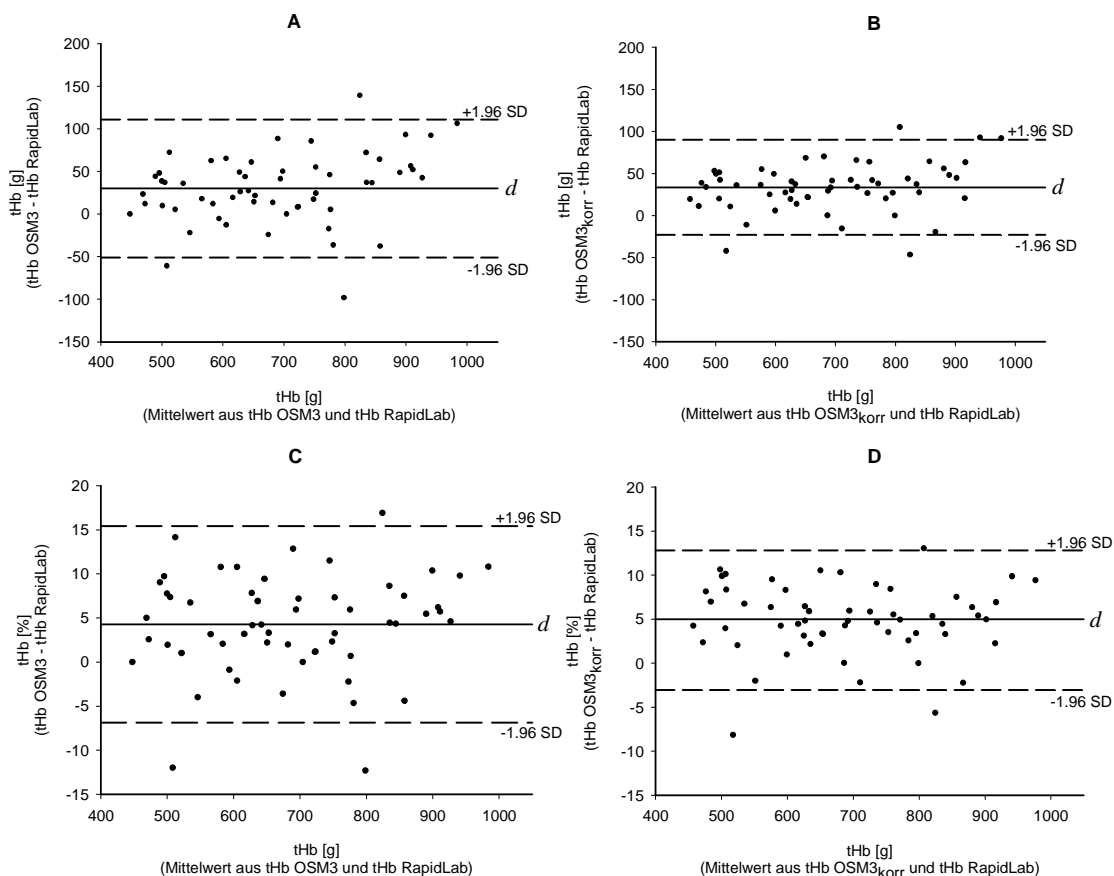


Abbildung 14. Individuelle Unterschiede in der totalen Hämoglobinmenge (tHb) nach %HbCO-Bestimmungen an OSM3 und RapidLab. Die oberen Abbildungen zeigen die absoluten und die unteren Abbildungen die relativen (%) Differenzen zwischen den mit den beiden Spektrophotometern errechneten tHb-Werten. Die Vergleiche zwischen RapidLab und den sO_2 -korrigierten OSM3-Daten finden sich in den Schaubildern B und D [durchgezogene Linie = mittlere Differenz d (OSM3 - RapidLab); gestrichelte Linien = 95% limits of agreement].

Die Regressionsanalyse ergab folgende Gleichungen:

$$\text{tHb}_{\text{OSM3}} = 1.57 + (1.04 \cdot \text{tHb}_{\text{RapidLab}}) \quad [3]$$

$$\text{tHb}_{\text{RapidLab}} = 48.28 + (0.89 \cdot \text{tHb}_{\text{OSM3}}) \quad [4]$$

wobei in Gleichung [3] die über den RapidLab ermittelte tHb (g) die Prädiktorvariable und die über den OSM3 ermittelte tHb (g) die abhängige Variable darstellen (Abb. 15 A). Umgekehrt verhält es sich in Gleichung [4]. Die dazugehörigen Standardschätzfehler beliefen sich auf 41.2 g (95% KI 34.7 - 50.7 g) in Gleichung [3] und 38.0 g (95% KI 32.1 - 46.8 g) in Gleichung [4].

Auch nach sO₂-Korrektur der %HbCO-Werte waren die OSM3 tHb-Werte immer noch signifikant höher (705.1 ± 145.9 g vs. 671.6 ± 138.7 g, *P* < 0.001). Die absolute mittlere tHb Differenz (OSM3 - RapidLab) betrug nun 33.5 ± 28.9 g bzw. 5.0 ± 4.0% (vgl. Abb. 14 C und D). Die LOA der tHb-Differenzen (OSM3-RapidLab) lagen niedriger bei jetzt ±56.6 g [±7.8%, 95% Reference Range -23.1 (-2.8%) bis +90.1 g (+12.8%)]. Die Regressionsanalyse ergab folgende Gleichungen (vgl. Abb. 15 B):

$$\text{tHb}_{\text{OSM3korr}} = 11.88 + (1.03 \cdot \text{tHb}_{\text{RapidLab}}) \quad [5]$$

$$\text{tHb}_{\text{RapidLab}} = 14.56 + (0.93 \cdot \text{tHb}_{\text{OSM3korr}}) \quad [6]$$

Die dazugehörigen Standardschätzfehler beliefen sich auf 28.8 g (95% KI 24.3 - 35.4 g) in Gleichung [5] und 27.3 g (95% KI 23.0 - 33.6 g) in Gleichung [6].

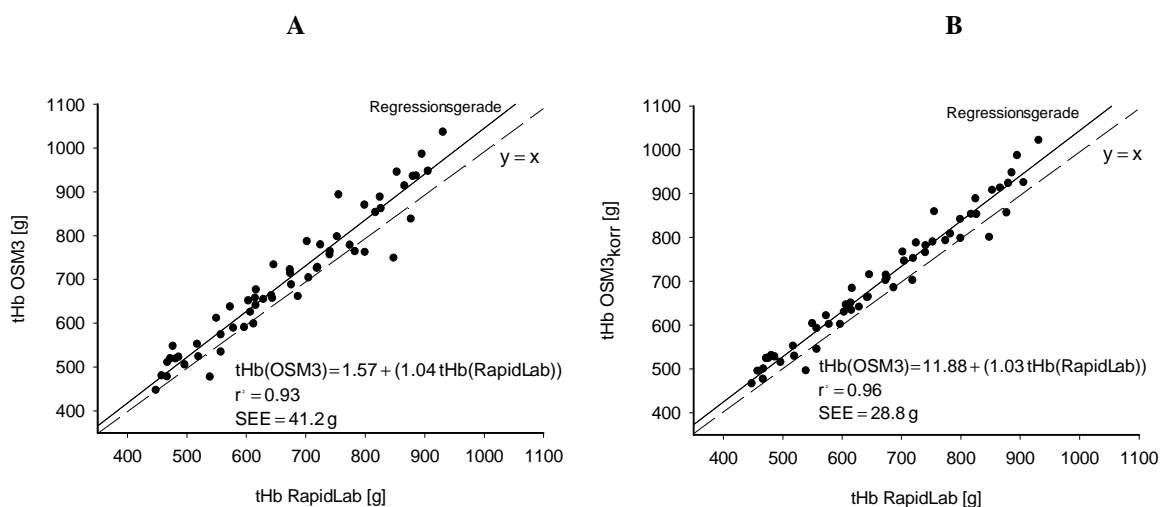


Abbildung 15. Regressionsanalyse der tHb-Werte zwischen OSM3 und RapidLab. Die rechte Abbildung zeigt die Regressionsanalyse mit sO₂-korrigierten OSM3-Daten (durchgezogene Linie = Regressionsgerade; gestrichelte Linie = line of identity, *y* = *x*; Standardschätzfehler = SEE).

3.2.2 Längsschnittanalyse

Beim Vergleich der mit den beiden Spektrophotometern über jeweils zwei Messzeitpunkte ermittelten tHb-Veränderungen (ΔtHb) zeigt *Abbildung 16 A* die gegenübergestellten tHb-Variationen der beiden Spektrophotometer. Die mittlere Differenz ($\Delta\text{tHb}_{\text{OSM3}} - \Delta\text{tHb}_{\text{RapidLab}}$) lag bei -5.0 ± 55.0 g für die Messzeitpunkte 2 vs. 1, 21.9 ± 45.7 g für die Messzeitpunkte 3 vs. 2 und 16.3 ± 51.1 g für die Messzeitpunkte 3 vs. 1. Die Korrelationen zwischen den ΔtHb der beiden Spektrophotometer betragen für die Messzeitpunkte 2 vs. 1 $r = 0.28$ ($P = 0.09$) für die Messzeitpunkte 3 vs. 2 $r = 0.57$ ($P < 0.05$) und $r = 0.54$ ($P < 0.01$) für die Messzeitpunkte 3 vs. 1. Eine übereinstimmende Tendenz der mit beiden Spektrophotometern ermittelten längsschnittlichen tHb-Veränderungen (Zunahme oder Abnahme der tHb) zeigte sich lediglich in 64% der Vergleiche (in 66 von 103 Fällen).

Die längsschnittlichen Daten wurden auch bei Einsatz der sO_2 -korrigierten OSM3-Daten nicht substantiell verändert (*Abb. 16 B*). Die mittlere Differenz ($\Delta\text{tHb}_{\text{OSM3}_{\text{korr}}} - \Delta\text{tHb}_{\text{RapidLab}}$) lag bei -3.0 ± 45.7 g für die Messzeitpunkte 2 vs. 1, 22.1 ± 45.4 g für die Messzeitpunkte 3 vs. 2 und 19.1 ± 43.9 g für die Messzeitpunkte 3 vs. 1. Die Korrelationen zwischen den ΔtHb der beiden Spektrophotometer betragen für die Messzeitpunkte 2 vs. 1 $r = 0.48$ ($P < 0.05$) für die Messzeitpunkte 3 vs. 2 $r = 0.57$ ($P < 0.05$) und $r = 0.66$ ($P < 0.01$) für die Messzeitpunkte 3 vs. 1. Dieselbe Tendenz der mit beiden Spektrophotometern ermittelten längsschnittlichen tHb-Veränderungen (Zunahme oder Abnahme der tHb) zeigte sich nun in 73% der Vergleiche (in 75 von 103 Fällen).

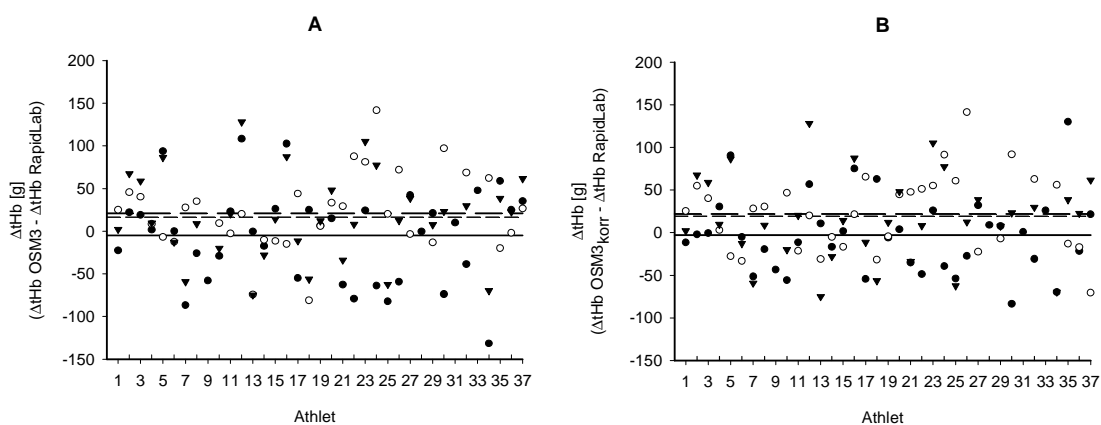


Abbildung 16. ΔtHb bestimmt über OSM3 und RapidLab. Die einzelnen Werte kennzeichnen die Differenz zwischen den mit beiden Spektrophotometern gemessenen ΔtHb (volle Kreise: Messzeitpunkte 2 vs. 1 mit $n = 37$; offene Kreise: Messzeitpunkte 3 vs. 2 mit $n = 33$; Dreiecke: Messzeitpunkte 3 vs. 1 mit $n = 33$, durchgezogene Linie = mittlere Differenz zwischen Messzeitpunkten 2 vs. 1, lang gestrichelte Linie = mittlere Differenz zwischen Messzeitpunkten 3 vs. 2; kurz gestrichelte Linie = mittlere Differenz zwischen Messzeitpunkten 3 vs. 1). Die rechte Abbildung (B) veranschaulicht den Vergleich mit sO_2 -korrigierten OSM3-Werten.

4 Diskussion

4.1 Untersuchung jugendlicher Leistungssportler/innen

In dieser Studie wurden erstmalig tHb und spezifische Blutbildparameter bei jugendlichen Leistungssportlern verschiedener Sportarten sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt über 18 Monate untersucht. Die gewichtsbezogene tHb war bei ausdauertrainierten Athleten im Vergleich zu nicht ausdauertrainierten Athleten signifikant größer, jedoch waren trotz fortgeführten regelmäßigen Ausdauertrainings über 18 Monate keine signifikanten Entwicklungen der am Körpergewicht normierten tHb und Veränderungen der Blutbildparameter festzustellen.

4.1.1 Querschnittsanalyse

4.1.1.1 Probanden

Nicht ausdauertrainierte Athletinnen waren signifikant schwerer und größer, verglichen mit ihren ausdauertrainierten Pendanten, was durch den großen Anteil der Basketballspielerinnen ($n = 17$) in der Gruppe der nicht ausdauertrainierten Athletinnen ($n = 19$) zu erklären ist. Die außergewöhnlichen anthropometrischen Werte (Körpergröße und -gewicht) der Basketballspielerinnen fungierten jedoch nicht als Störvariable, denn die tHb wurde in allen Analysen am Körpergewicht normiert.

In der Gruppe der Basketballspielerinnen befanden sich auffällig viele Sportlerinnen mit Eisenmangel ($n = 6$) oder sogar Eisenmangelanämie ($n = 2$). Über die Gründe kann nur spekuliert werden, da in der Literatur keine Daten mit jugendlichen Athletinnen aus verschiedenen Sportarten vorliegen. Prinzipiell geht man davon aus, dass Eisenmangelzustände vorwiegend bei Ausdauerathletinnen auftreten (Chatard et al., 1999). Neben Ausdauersportarten werden Eisenmangelzustände aber auch in Nicht-Ausdauersportarten, wie z.B. Gymnastik oder Ballett beobachtet, in denen die Sportler ein gewisses Körpergewicht halten müssen. In einschlägigen Schriften ist oft von der sog. foot-strike Hämolyse als möglicher Grund für niedrige Eisenwerte bei Ausdauerathleten zu lesen. Bei der foot-strike Hämolyse werden bspw. beim Laufen durch biomechanischen Stress auf die Fußsohle ältere Erythrozyten zerstört (Shaskey & Green, 2000), und es wurde davon berichtet, dass bei Sprüngen dieser Mechanismus besonders ausgeprägt sei (zusammengefasst bei Chatard et al., 1999). Da der Eisenhaushalt bei Sportlern aber ein komplexes Konstrukt ist, darf der Einfluss der foot-strike Hämolyse bei Sprüngen nicht

unhinterfragt auf die Sportart Basketball übertragen werden. Weitere Studien müssten diese Vermutung abklären.

Hervorzuheben ist, dass die vorliegende Studie mit jungen Spitzenathleten/innen durchgeführt wurde, die alle einem Landes- oder Bundeskader angehörten und sich daher im Mittel seit ca. 5 Jahren in systematischem Training befanden. Die Trainingsumfänge in den einzelnen Sportarten waren in etwa vergleichbar mit den vom DSB (2006) veröffentlichten Orientierungswerten für Nachwuchsathleten. Bspw. trainierten die hier untersuchten Schwimmer bis zu 18 Stunden pro Woche. Diese Aspekte bescheinigen das sportliche Topniveau der untersuchten Nachwuchsathleten/innen.

4.1.1.2 Totale Hämoglobinmenge

Mit Blick auf die absolute tHb zeigten sich bei ausdauertrainierten Athleten generell höhere Werte, verglichen mit nicht ausdauertrainierten Athleten. Bei den Athletinnen waren die Verhältnisse umgekehrt, wobei es sich jeweils um nicht signifikante Unterschiede handelte. Die Tatsache, dass bei nicht ausdauertrainierten Sportlerinnen größere tHb-Werte zu verzeichnen waren als bei ausdauertrainierten Sportlerinnen, lässt sich wieder auf die größeren und schwereren Sportlerinnen der nicht ausdauertrainierten Gruppe zurückführen.

Bezogen auf das Körpergewicht war die tHb (= relative tHb) für die Gesamtgruppe der ausdauertrainierten Nachwuchssportler signifikant höher (15%) als die der nicht ausdauertrainierten Gruppe ($11.2 \pm 1.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $9.7 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Offenbar existieren schon im Nachwuchsbereich im Alter von 15/16 Jahren substantielle Unterschiede in der relativen tHb zwischen ausdauer- und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen. Diese Differenz ist mit ca. 15% aber deutlich geringer als die beobachtete Differenz bei Erwachsenen. Heinicke et al. (2001) fanden diesbezüglich Differenzen von 35 - 40% ($\sim 15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $11 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Prommer & Schmidt (2009) berichteten sogar über eine Differenz von bis zu 50% ($15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ und $12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bei Spitzensportlern und Spitzensportlerinnen vs. $10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ und $9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bei männlichen und weiblichen untrainierten Personen). Vergleicht man diese Werte mit denen der vorliegenden Studie, so fällt auf, dass jugendliche Ausdauersportler ($12.0 \pm 1.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Ausdauersportlerinnen ($9.9 \pm 0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) deutlich niedrigere relative tHb aufweisen als erwachsene Ausdauerathleten. Allerdings wurden bei anderen Untersuchungen mit jugendlichen Ausdauerathleten ähnliche tHb-Werte wie in der vorliegenden Studie beobachtet: Koch & Rocker (1977) fanden bei acht 14-15-jährigen trainierten Jungen relative tHb von $12.6 \pm 1.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Eastwood et al. (2009) gaben bei

zwölf 11-15-jährigen männlichen und weiblichen Radfahrern relative tHb von $10.6 \pm 1.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ an.

Bisher kann über die Gründe für die in anderen Studien bei erwachsenen ausdauertrainierten Athleten/innen beobachteten substantiell höheren tHb-Werte als die in der vorliegenden Studie bei ausdauertrainierten Nachwuchsathleten/innen gefundenen Werte, nur spekuliert werden.

Erstens muss vor dem Hintergrund einer gleichbleibenden Ausdauerleistungsfähigkeit (Leistung an der 4LT) in der ausdauertrainierten Gruppe kritisch hinterfragt werden, ob die Intensitäten und Umfänge des Ausdauertrainings ausreichend waren, um überhaupt tHb-Steigerungen zu initiieren. Hohe Trainingsumfänge stehen bekanntlich in positivem Zusammenhang zu den Leistungen in Ausdauerdisziplinen (zusammengefasst bei Laursen, 2010). Es ist offensichtlich, dass die Trainingsumfänge von jugendlichen Nachwuchssportlern (vgl. *Tab. 2* auf S. 27) geringer als die von erwachsenen Leistungssportlern sind (bis zu 27/28 Stunden pro Woche, DSB, 2006). Es könnte daher sein, dass erst durch die stetig zunehmenden Trainingsumfänge bei Nachwuchsathleten/innen bis zum Alter von 24 Jahren (Rusko, 1987, in Smith, 2003) die tHb-Werte von Spitzensportlern/innen erreicht werden. Aufgrund der bisherigen Datenlage sind jedoch zumindest bei Erwachsenen Effekte des Trainingsumfanges auf die tHb zu hinterfragen. Prommer et al. (2008) konnten in ihrer Studie an Ausdauerathleten keinen Einfluss des Trainingsumfanges auf die tHb nachweisen und Garvican et al. (2010) können nur spekulieren, dass ein Teil der saisonalen tHb-Schwankungen auf die Trainingsbelastung zurückzuführen sei. Für einen 1%-Zuwachs an tHb müsste die durchschnittliche Trainingsbelastung (errechnet aus Trainingsumfang und -intensität) bei Radrennfahrerinnen über 42 Tage um 10% gesteigert werden (Garvican et al., 2010). Da aber langfristig angelegte Studien im Nachwuchsbereich fehlen, sollte dies nicht zum Fehlschluss führen, dass eine langfristige Steigerung des Trainingsumfanges keinen Einfluss auf die Ausprägung einer hohen tHb hat. Dieser Aspekt könnte in zukünftigen Studien mit jugendlichen Nachwuchsathleten/innen bearbeitet werden, in denen der Einfluss des Trainings auf die Entwicklung der tHb mittels genauer Aufzeichnung von Trainingsumfang und -intensität überprüft wird.

Zweitens wurden in der vorliegenden Untersuchung möglicherweise ausdauertrainierte Elite-Nachwuchsathleten rekrutiert, die im Erwachsenenalter nicht erfolgreich sein werden. Dies ließe sich anhand einer explorativen Follow-Up-Untersuchung ablesen, ob in einigen Jahren substantielle Veränderungen der tHb

stattgefunden haben und/oder ob diese Athleten tatsächlich in ihren Sportarten während des jungen Erwachsenenalters erfolgreich sind.

Aufgrund sehr hoher relativer tHb-Werte bei erwachsenen Ausdauerathleten muss man sich drittens auch fragen, ob diese tHb-Werte aus vergleichbaren Studien mit erwachsenen Athleten (Heinicke et al., 2001) auf natürliche Weise oder durch Dopingpraktiken erzielt wurden. Kritische Anmerkungen ziehen diese hohen tHb-Werte einiger Ausdauerathleten auch deshalb auf sich, weil bspw. Schmidt & Heinicke (2008) bei nahezu der Hälfte von 15 professionellen Radrennfahrern in einer Reanalyse von Daten aus den Jahren 1997-1999 Blutmanipulationen in Betracht ziehen konnten.

Aus methodenspezifischer Sicht bleibt zu erwähnen, dass die Vergleichbarkeit von tHb-Daten aus Studien mit Einsatz leicht modifizierter COR-Methoden kritisch hinterfragt werden muss. Zunächst einmal ist es entscheidend, ob im Rahmen einer COR-Methode venöse oder kapilläre Blutproben zur Messung der %HbCO herangezogen werden, denn Gore et al. (2006) machten die Beobachtung, dass die daraus resultierenden tHb-Werte um 3-6% differierten. Des Weiteren benutzten die diversen Arbeitsgruppen in einschlägigen Publikationen verschiedene Spektrophotometer zur Bestimmung der tHb. Die einzigen Daten, die auf einen Vergleich von tHb-Werten, ermittelt an verschiedenen Spektrophotometern, abzielten, sind die der vorliegenden Untersuchung. Bei Einsatz von zwei verschiedenen Spektrophotometern konnten mittlere tHb-Differenzen von ca. 4% festgestellt werden. Schließlich machten noch Gore et al. (2006) darauf aufmerksam, dass die tHb-Werte von der eingesetzten COR-Methode abhängen. Gore et al. (2006) berichteten von ca. 3% divergierenden tHb-Werten, wenn die tHb-Werte mittels der COR-Methoden nach Burge & Skinner (1995) und Schmidt & Prommer (2005) verglichen wurden. Nicht zuletzt aus methodischer Sicht sind Vergleiche von tHb-Daten aus unterschiedlichen Studien noch unter Vorbehalt anzustellen.

Im sportartspezifischen Vergleich zeigten sich bei den Mittel- und Langstreckenläufern ($12.7 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Schwimmern ($12.6 \pm 0.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) die höchsten relativen tHb, gefolgt von den Kanuten ($11.3 \pm 1.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Gewichthebern ($10.9 \pm 1.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) mit den niedrigsten Werten. Bei den Sportlerinnen wiesen die Schwimmerinnen ($10.6 \pm 0.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) die höchsten Werte auf, gefolgt von Kanutinnen ($9.4 \pm 1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) und Basketballspielerinnen ($9.1 \pm 0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Diese Daten unterstreichen das aus den gepoolten Querschnittsdaten abgeleitete Ergebnis, dass bereits bei jugendlichen Athleten die Ausprägung einer hohen tHb in ausdauerorientierten Sportarten bedeutend ist. Im

Gegensatz dazu sind die tHb-Werte bei Athleten aus Spiel- oder Kraftsportarten, in denen neben der Ausdauerleistungsfähigkeit andere Faktoren (wie z.B. Technik, Taktik, Schnelligkeit, Kraft) den sportlichen Erfolg maßgeblich determinieren, vergleichsweise geringer. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass mit steigenden Ausdaueranforderungen an eine Sportart die relativen tHb-Werte ebenfalls erhöht sind. Die vorliegenden Daten zu den sportartspezifischen Vergleichen können jedoch lediglich als explorativ beschrieben werden, die in Zukunft an größeren Stichproben verifiziert werden müssen.

Mit Blick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wiesen in der Querschnittsanalyse sowohl ausdauertrainierte als auch nicht ausdauertrainierte Sportler jeweils ~20% höhere relative tHb-Werte auf als ihre weiblichen Pendanten. Die geschlechtsspezifische Differenz der an der fettfreien Körpermasse normierten tHb war zwar mit ~12% geringer, fiel aber immer noch signifikant aus. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nur in einigen wenigen Studien untersucht, was die Interpretation der vorliegenden Daten erschwert. Prommer & Schmidt (2009) berichteten bei Erwachsenen von geschlechtsspezifischen Differenzen um ~25% mit höheren relativen tHb-Werten bei Männern. Ähnliche Werte beschrieb Åstrand (1952), als er bei 14-17-jährigen untrainierten Jugendlichen eine geschlechtsspezifische Differenz von 24-32% angab. Geht man von den bisherigen vergleichbaren Untersuchungen aus, so werden die hier erhobenen geschlechtsspezifischen Differenzen bestätigt, fallen aber in der vorliegenden Studie geringer aus. Die genauen Gründe für diese geringeren tHb-Differenzen bleiben auch hier ungeklärt. Hingegen konnten aber die von Åstrand (1952) gemachte Beobachtung eindeutig bestätigt werden, dass sich die am Körpergewicht normierte tHb postpubertär geschlechtsspezifisch unterscheidet. Der Pubertät bzw. der Adoleszenz wird ein bedeutender Effekt für die Entwicklung geschlechtsspezifischer Unterschiede zugeschrieben. Testosteron, das bei Jungen bei Eintritt in die Pubertät bedeutend ansteigt, stimuliert u.a. die Erythropoese (Shahidi, 1973; Hero et al., 2005). Bei pubertierenden Jungen wurde der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration in direkten Zusammenhang mit ansteigenden Testosteronspiegeln gebracht (Hero et al., 2005). Damit könnten die ab der Pubertät niedrigeren tHb bei Mädchen auf die Auswirkungen eines rapiden Testosteronanstiegs bei Jungen zurückgeführt werden. Gestützt wird diese These auch durch die Daten der vorliegenden Untersuchung. Nicht nur die gewichtsbezogene tHb, sondern auch die an der fettfreien Körpermasse relativierte tHb ist bei Jungen größer als bei Mädchen, wodurch die Vermutung ausgeschlossen werden kann, dass Athletinnen im geschlechtsspezifischen Vergleich nur aufgrund des höheren Körperfettanteils niedrigere gewichtsbezogene tHb aufweisen.

4.1.1.3 Blutbildparameter

Erwartungsgemäß wurden beiden Gruppen (nAT, AT) bei Jungen gegenüber Mädchen signifikant höhere [Hb] und Hkt ermittelt. Mehrfach wurde bereits beobachtet, dass ab der Pubertät im Verlauf der Adoleszenz [Hb] und Hkt bei den Jungen ansteigen, während die Werte bei den Mädchen gleichbleiben (z.B. Flegar-Mestric et al., 2000). Nicht nur bei untrainierten, sondern auch bei ausdauertrainierten 14-18-Jährigen konnten signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede mit jeweils höheren Werten bei Jungen gegenüber Mädchen nachgewiesen werden (Mayr et al., 2005).

Häufig sind [Hb] und Hkt bei ausdauertrainierten gegenüber untrainierten Personen aufgrund einer Plasmavolumenexpansion vermindert (El-Sayed et al., 2005). Allerdings konnten im querschnittlichen Vergleich der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten in der [Hb] und im Hkt nachgewiesen werden. Auch für MCH, MCHC und MCV gab es keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Trainingszustand. Die wenigen vergleichbaren Untersuchungen mit jugendlichen Athleten spiegeln widersprüchliche Ergebnisse wieder. In einer Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der [Hb] und im Hkt zwischen 14-18-jährigen ausdauertrainierten Jungen und einer gleichaltrigen Kontrollgruppe, wobei die ausdauertrainierten Jungen signifikant höhere MCV-Werte aufwiesen als die Kontrollgruppe (Mayr et al., 2006). In einer anderen Untersuchung waren [Hb] und Hkt bei trainierten 14-jährigen Athleten im Vergleich zu untrainierten Untersuchungsteilnehmern signifikant niedriger, hingegen wurden diesbezüglich keine Unterschiede im MCV evaluiert (Boyadjiev & Taralov, 2000). Dass in der vorliegenden Untersuchung keine Unterschiede zwischen ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten in der [Hb] als auch im Hkt gezeigt werden konnten, könnte auch damit begründet werden, dass insbesondere die Basketballspielerinnen – also nicht ausdauertrainierte Sportlerinnen – eine auffällig hohe Anzahl an Athletinnen mit Eisenmangel aufwiesen, einhergehend mit sehr niedrigen [Hb]- und Hkt-Werten.

4.1.2 Längsschnittanalyse

4.1.2.1 Probanden

In der ausdauertrainierten Gruppe konnten signifikante Zunahmen der anthropometrischen Daten (Körpergröße, -gewicht und FFM) nachgewiesen werden, was bedeutet, dass die Nachwuchsathleten sich noch in der Phase des Wachstums befanden. In

der nicht ausdauertrainierten Gruppe konnten lediglich signifikante Zunahmen des Körpergewichts aber nicht der Körpergröße und der FFM festgestellt werden.

Einige Sportler ($n = 9$) wiesen einen Eisenmangel bzw. eine Eisenmangelanämie auf. Da der Eisenhaushalt in enger Verbindung zur Erythropoese steht (Chatard et al., 1999), liegt der Verdacht nahe, niedrige Ferritinwerte könnten die Bildung von Hämoglobin und damit die Entwicklung der tHb beeinflussen. Da aber ein Eisenmangel bzw. eine Eisensubstitution bei den vorliegenden Daten in einer *a priori* durchgeführten zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung keinen Einfluss auf die Entwicklung der tHb hatte, was auch in einer anderen Studien belegt worden war (vgl. auch Friedmann et al., 2001), wurden Sportler mit Eisenmangel in alle weiteren Analysen eingeschlossen.

4.1.2.2 Totale Hämoglobinmenge

Im Verlauf der 18 Monate konnte zwar ein Zuwachs an tHb in der AT-Gruppe beobachtet werden, allerdings blieb die relative tHb (bezogen auf Körpergewicht und fettfreie Masse) unverändert. Aufgrund der signifikanten Zunahme der Körpergröße und des -gewichts in der AT-Gruppe, kann man davon ausgehen, dass der Zuwachs an tHb hauptsächlich durch Wachstums- und Reifungsprozesse zustande kam. Die relative tHb bei jugendlichen Leistungssportlern, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, nahm somit nicht deutlicher zu als bei jugendlichen Leistungssportlern, die kein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen. Dies impliziert die Aussage, dass die Fortführung eines regelmäßigen Ausdauertrainings bei Nachwuchsathleten im Alter von 15-17 Jahren keine für erwachsene Ausdauerathleten typische Ausbildung einer großen totalen Hämoglobinmenge fördert. Die Ergebnisse werden von Eastwood et al. (2009) und von Döbeln & Eriksson (1972) gestützt. Eastwood et al. (2009) fanden nach zwölf Monaten bei 11-15-jährigen Radfahrern signifikante tHb-Steigerungen, die relative tHb hingegen blieb in ihrer Untersuchung ebenfalls gleich. Ähnliches berichteten von Döbeln und Eriksson (1972). Bei untrainierten 11-13-jährigen Jungen blieb die relative tHb nach 34 ausdauerbetonten Trainingseinheiten (3 Trainingseinheiten/Woche) unverändert.

Da bisher noch keine Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Nachwuchsathleten publiziert wurden, ist es auch schwierig, die ähnlichen Entwicklungsverläufe der tHb und der relativen tHb (bezogen auf Gewicht und FFM) zwischen männlichen und weiblichen Nachwuchsathleten einzuordnen. Fehlende geschlechtsspezifische Entwicklungsverläufe zwischen männlichen und weiblichen

ausdauertrainierten Nachwuchssportlern könnten wieder auf die möglicherweise zu geringen Trainingsumfänge und die damit verbundene stagnierende Ausdauerleistungsfähigkeit im Längsschnitt zurückzuführen sein. Die geschlechtsspezifische Trainierbarkeit der tHb im Alter von 15-17 Jahren bleibt nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Aktuell lassen sich geschlechtsspezifische Vergleiche im Kindes- und Jugendalter nur an einer untrainierten Klientel aufzeigen (Åstrand, 1952). Dort ist ersichtlich, dass die relative tHb bei Jungen im Alter von 12-15 Jahren ansteigt und dann in etwa bis zum 30. Lebensjahr konstant bei $\sim 10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ bleibt. Bei Mädchen hingegen bleibt die relative tHb auch während der Pubertät unverändert und pendelt bis zum 30. Lebensjahr in einem Intervall von ca. $7.5 - 8.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Folglich zeigten sich auch bei Åstrand (1952) keine nennenswerten Steigerungen der relativen tHb im Alter von 15-17 Jahren weder bei Jungen noch bei Mädchen. Die Daten von Åstrand (1952) basieren jedoch nicht auf einer Längsschnitt- sondern auf einer Querschnittsanalyse. Noch dazu wurden die Werte für die Geschlechter der jeweiligen Altersabschnitte an sehr kleinen Stichproben erhoben ($n = 5-12$), sodass eine Generalisierbarkeit hinterfragt werden muss.

Da in der hier untersuchten Phase der Adoleszenz (ca. 15-17 Jahre) keine Steigerungen der relativen tHb auszumachen waren, sollten zukünftige Forschungsansätze prüfen, ob in der letzten Phase des Wachstums bis zum jungen Erwachsenenalter (ca. 17-21 Jahre) nennenswerte Steigerungen der relativen tHb durch regelmäßig durchgeführtes Ausdauertraining möglich sind und ob gegebenenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung der tHb erkennbar sind.

Wenn auch im Alter von 17-21 Jahren keine Steigerungen der tHb abseits von Wachstums- und Entwicklungsprozessen erkennbar werden, dann wäre die tHb ein äußerst starker Prädiktor im Rahmen von Talentdiagnostiken, wie bereits von einigen Autoren aufgrund der derzeitigen Datenlage vermutet (Eastwood et al., 2009; Prommer & Schmidt, 2009). Beschränkt auf den physiologischen Bereich könnte die tHb kumulativ zu weiteren wichtigen Parametern der Ausdauerleistungsfähigkeit ($\text{VO}_{2\text{max}}$, Leistung an der anaeroben Schwelle und Laufökonomie, vgl. Jones & Carter, 2000) ein zentraler Parameter im Gefüge eines prognostischen Talentprofils sein. Um sich diesen Aspekten zu nähern, sind allerdings repräsentative Vergleichsnormen für jugendliche Athleten aus unterschiedlichen Sportarten zur Leistungsbewertung nötig, die an größeren Stichproben erhoben werden müssten.

Überlegungen zur Talentdiagnose stützen sich dabei auch auf Fragestellungen zur Heredität. In der vorliegenden Querschnittsuntersuchung wurden signifikante Unterschiede

zwischen jugendlichen ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Athleten/innen bezüglich der relativen tHb aufgedeckt. Signifikante Unterschiede zwischen der tHb ausdauertrainierter und nicht ausdauertrainierter Athleten/innen sind im Erwachsenenbereich gut dokumentiert (Kjellberg et al., 1949; Heinicke et al., 2001; Rietjens et al., 2002; Schmidt & Prommer, 2008). Da allerdings weder in der vorliegenden Studie noch in der Studie von Eastwood et al. (2009) bei 11-15-jährigen und auch nicht bei Erwachsenen (vgl. Schmidt & Prommer, 2008) substantiellen Steigerungen der relativen tHb nachgewiesen werden konnten, liegt die Annahme nahe, dass die relative tHb ähnlich oder sogar noch stärker als die VO_{2max} (zu 30-50%) genetisch determiniert sein könnte (vgl. Bouchard et al., 1998; Baxter-Jones & Maffulli, 2003; Eastwood et al., 2009). Es konnte bereits gezeigt werden, dass natürlich bedingt hohe VO_{2max} -Werte bei Erwachsenen auf ein großes Blutvolumen zurückzuführen sind (Martino et al., 2002). Wahrscheinlich trifft diese genetische Prädisposition auch auf die tHb als Bestandteil des Blutvolumens zu, welche aber leider in der Studie von Martino et al. (2002) nicht direkt gemessen worden ist. Um den aufklärenden Anteil der Erbllichkeit bzw. der genetischen Komponente an der tHb zu schätzen, müssten vergleichende Quer- und Längsschnittstudien an Familien (Eltern und Kindern), an Geschwistern und an eineiigen oder zweieiigen Zwillingen durchgeführt werden, was bereits in Bezug auf die VO_{2max} in fruchtbaren Forschungsansätzen geleistet wurde (vgl. bspw. Bouchard et al., 1992).

Von epidemiologischen Daten auf genetische Einflüsse der tHb zu schließen, ist eine forschungsmethodische Möglichkeit, eine andere Möglichkeit betrachtet die Verhältnisse auf molekularer Basis. Die meisten der wenigen Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen genetischen Markern (z.B. angiotensin-converting-enzyme, hypoxia-inducible factor-1 α), bzw. deren Polymorphismen und der VO_{2max} (Hagberg et al., 2001; Lippi et al., 2010; Timmons et al., 2010). Wie an anderer Stelle aufgezeigt, ist die tHb ein wichtiger bestimmender Faktor für die Ausdauerleistungsfähigkeit (Schmidt & Prommer, 2008), und es drängt sich daher im Rahmen der Talentforschung die Frage auf, von welchen genetischen Markern die Ausprägung der tHb und dessen Trainierbarkeit abhängt.

Im Zusammenhang mit den aufgeworfenen Fragestellungen darf auch ein Selektionseffekt als Erklärung für die bestehenden Unterschiede zwischen ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten jugendlichen Leistungssportlern nicht ausgespart werden (z.B. Heinicke et al., 2001; Eastwood et al., 2009). Ein Selektionseffekt bedeutet, dass Kinder bzw. Jugendliche mit einer genetisch bedingt hohen tHb sich von Natur aus solche Sportarten aussuchen, in denen eine hohe tHb für erfolgreiche Leistungen nötig ist (vgl. auch Baxter-Jones & Maffulli, 2003). Interpretationen von tHb-Studien im

Kindes- und Jugendalter werden durch dieses Problemfeld nicht einfacher. Diese Sichtweise verdeutlicht aber, dass bspw. bestehende Unterschiede in der tHb zwischen trainierten und untrainierten Kindern/Jugendlichen nicht ohne weiteres auf den Einfluss des Trainings zurückgeführt werden dürfen.

In Querschnitts-, Längsschnitt- oder Interventionsstudien mit Kindern und Jugendlichen wurde oft kritisiert, die Ergebnisse ausschließlich aufgrund des kalendarischen Alters der untersuchten Stichproben zu vergleichen, da bei gleichem Alter interindividuell völlig unterschiedliche Reifungs- und Entwicklungsstadien vorhanden sein können. Armstrong & Welsman (2001) machten bspw. in ihrer Studie die Beobachtung, dass beide Faktoren, nämlich das kalendarische Alter und das biologische Alter, erklärende Variablen der VO_{2max} im Alter von 11-17 Jahren sind. Während des 13./14. Lebensjahrs fanden sich Differenzen zwischen biologischem und kalendarischem Alter von ca. vier Monaten, jedoch mit maximalen Differenzen von bis zu fünf Jahren (vgl. Hollmann & Bouchard, 1970; zit. nach de Marées, 2003). Insbesondere während der Pubertät sind folglich trainingsbedingte Leistungsunterschiede nur schwierig aus biologisch bedingten heraus zu partialisieren. In zukünftigen Studien mit Kindern und Jugendlichen während der Pubertät und Adoleszenz ist es notwendig, die zu untersuchende(n) Stichproben(n) anhand der Reifestadien anzupassen, um so die Variabilität des biologischen Alters als Störfaktor auszuklammern. Zur Evaluation der biologischen Entwicklung stehen dem Wissenschaftler Instrumente zur Verfügung, die in zukünftigen Studien eingesetzt werden könnten (wie z.B. Messungen hormoneller Parameter, die Beurteilung der skelettalen Reife oder die Klassifikation der physischen Entwicklung nach Tanner; zusammengefasst in Malina, Bouchard & Bar-Or, 2004 und Rowland, 2005). Trotz einiger Einschränkungen sollten Messungen zum biologischen Alter in den Vordergrund zukünftiger wissenschaftlicher Studien rücken, um Trainingsadaptationen während der Pubertät und Adoleszenz stringenter interpretieren zu können. Der Einsatz dieser Messinstrumente in der vorliegenden Studie hätte den Umfang der Untersuchung gesprengt und für die Untersuchungsteilnehmer einen nicht zumutbaren Zeitaufwand bedeutet und blieb daher unberücksichtigt.

4.1.2.3 Blutbildparameter

Es kann konstatiert werden, dass jugendliche Leistungssportler, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, verglichen mit jugendlichen Leistungssportlern, die kein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, im Verlauf von 18 Monaten keine

unterschiedlichen Blutbildveränderungen aufweisen. Geschlechtsspezifisch konnte eine signifikante Zeit x Geschlecht-Interaktion auf das MCV mit abnehmenden Werten bei männlichen gegenüber gleichbleibenden Werten bei weiblichen Nachwuchssportlern festgestellt werden. Weil MCH im Laufe der Zeit konstant geblieben ist, ist der signifikante geschlechtsspezifische Unterschied im MCHC zum Messzeitpunkt 4 eine logische Folge. Da noch keine vergleichbaren Längsschnittdaten bezüglich MCV, MCH und MCHC bei jugendlichen Athleten vorliegen, bleibt unklar, ob es sich hierbei um ein bedeutendes Phänomen handelt. Erschwerend kommt hinzu, dass in der Literatur zu Blutbildparametern generell widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Bei untrainierten Erwachsenen konnte nach mehreren Trainingswochen ein Anstieg des MCV bei gleichzeitigem Abfall der MCHC beobachtet werden (zusammengefasst bei El-Sayed et al., 2005). Im Gegensatz dazu fanden Rietjens et al. (2002) bei Elite-Triathleten keine signifikanten Veränderungen von [Hb], Hkt, MCV, MCH und MCHC im Verlauf von drei Jahren.

Im Zusammenhang mit den Blutbildparametern soll nochmals die Bedeutung des Blutpasses („hematological passport“) aufgegriffen werden. Die Idee, diesen Blutpass einige Jahre vor der Teilnahme der Athleten/innen an internationalen Wettkämpfen einzuführen – was prinzipiell der hier untersuchten Altersspanne entsprechen könnte – wurde erstmals von Berglund et al. (2007) erwähnt. Aus den vorliegenden Daten wird ersichtlich, dass die relative tHb und die von uns gemessenen Blutbildparameter ([Hb], Hkt, MCV, MCH, MCHC), die auch von der WADA für den Blutpass vorgeschrieben wurden, über 18 Monate stabil waren und sich daher für diesen Blutpass für jugendliche Athleten eignen könnten. Falls zukünftige Algorithmen auch für jugendliche Athleten neu spezifiziert werden (z.B. ABPS nach Sottas et al., 2006), könnten die hier erhobenen Daten einen ersten Anhaltspunkt bieten. Weitere Informationen sind aber in diesem Alter dennoch nötig, um bspw. physiologische Veränderungen dieser Parameter bei Verletzungen/Erkrankungen oder nach Höhentrainingslagern zu kennen, damit physiologischen Reaktionen von denen durch Blutmanipulationen ausgelöste Reaktionen differenziert werden können.

4.1.2.4 Ausdauerleistungsfähigkeit

Üblicherweise geht man davon aus, dass insbesondere ein bei Nachwuchssportlern regelmäßig durchgeführtes Ausdauertraining aufgrund ihres im Vergleich zu erwachsenen Athleten noch recht großen Adaptationspotentials zu substantiellen Steigerungen der Ausdauerleistungsfähigkeit führt. Es konnten in der AT-Gruppe keine signifikanten

Steigerungen der Ausdauerleistungsfähigkeit (4LT) über vier Messzeitpunkte nachgewiesen werden. Denn die stagnierende Ausdauerleistungsfähigkeit der AT Nachwuchsathleten/innen könnte darauf hindeuten, dass die Trainingsreize nicht ausreichend waren, um Anpassungen der tHb zu induzieren. Im Beobachtungszeitraum zeigte die Trainingsanamnese nur marginale Änderungen der Trainingsumfänge, was verdeutlicht, dass das Training weder substantiell reduziert noch gesteigert wurde. Nichtsdestotrotz war aber die Leistungsfähigkeit der untersuchten Athleten/innen ausreichend, um die Kaderzugehörigkeit und damit sportliches Topniveau beizubehalten.

Schwierigkeiten bei der Datenanalyse bereitete die Tatsache, dass die Geschwindigkeiten/Leistungen an der 4LT nicht vergleichbar waren, (z.B. Schwimmen: $\sim 1.3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; Kanu: $\sim 3.5 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$; Gewichtheben: $\sim 175 \text{ Watt}$; Laufen: $\sim 4.0 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$), da die Athleten in der vorliegenden Studie unterschiedliche sportartspezifische Ausdauerleistungstests durchführten. Daher wurde die Leistung an der 4LT zum Messzeitpunkt 1 gleich 100% gesetzt und die Veränderungen im Längsschnitt zu jedem Messzeitpunkt in Prozent der Leistung zu Messzeitpunkt 1 relativiert.

4.2 Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern

Insgesamt wurde deutlich, dass der Einsatz verschiedener Spektrophotometer bei gleichen Blutproben zu erheblichen Variationen der mittels oCOR-Methode bestimmten tHb führt. Die mittels CO-Rückatmung unter Einsatz zweier Spektrophotometer bestimmten tHb-Werte wichen im Mittel um ca. 4% (ca. 30 g) voneinander ab. Weiterhin wurde ersichtlich, dass die über einen Zeitraum von sechs Monaten auftretenden Veränderungen der tHb bei gleichzeitiger Messung mit 2 Spektrophotometern nicht übereinstimmend detektiert wurden. Zieht man die oben erwähnten physiologischen Schwankungen der tHb in Betracht, so könnten bei Verwendung verschiedener Spektrophotometer in Anti-Doping-Screenings saubere Athleten zu Unrecht verdächtigt werden und vice versa Manipulationen nicht mit ausreichender Genauigkeit detektiert werden.

4.2.1 Querschnittsanalyse

tHb-Schwankungen sind bei ausdauertrainierten Athleten äußerst gering, und es wird postuliert, dass der größte Teil der Schwankungen im Bereich des Messfehlers der oCOR-Methode liegt (Eastwood et al., 2008; Prommer et al., 2008). Aufgrund dieser geringen

physiologischen tHb-Oszillationen (Prommer et al., 2008; Eastwood et al., 2008; Schumacher et al., 2008) wurde die tHb als vielversprechender Parameter postuliert, um unerlaubte Blutmanipulationen, wie z.B. EPO-Doping oder Bluttransfusionen zu detektieren, da hierdurch erhebliche tHb-Veränderungen bewirkt werden können (Pottgiesser et al., 2007; Prommer et al., 2008; Eastwood et al., 2008; Mørkeberg et al., 2009a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass der Messfehlerbereich beträchtlich gesteigert wird, falls zur Bestimmung der tHb mittels oCOR-Methode unterschiedliche Spektrophotometer eingesetzt werden.

Aktuell gibt es noch wenig Studien, die überprüft haben, inwieweit tHb-Bestimmungen zur Aufklärung von EPO-Doping (Lundby & Robach, 2010) oder autologen Bluttransfusionen (Pottgiesser et al., 2007; Mørkeberg et al., 2009a) beitragen können. Pottgiesser et al. (2007) bspw. beschrieben einen mittleren Verlust von 59 g bzw. 108 g tHb nach der Entnahme von einem bzw. zwei Beuteln konzentrierter Erythrozyten. Die mittlere Differenz zwischen RapidLab und OSM3 (sO₂-korrigierte Werte) lag in der vorliegenden Studie bei 33.5 ± 28.9 g (LOA: $\sim \pm 56$ g). Zieht man die Ergebnisse der im Ergebnisteil beschriebenen Regressionsanalyse in Betracht (Formel [5]), dann kann die Variation der tHb bei Einsatz der zwei Spektrophotometer wie folgt veranschaulicht werden: Werden mit dem RapidLab 800 g tHb gemessen, so liegt die tHb, die mit dem OSM3 gemessen worden wäre, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% im Bereich von 780 bis 892 g. Vergleicht man diese Zahlen mit den Daten von Pottgiesser et al. (2007), wäre es also nicht möglich, bei wechselndem Einsatz dieser beiden Spektrophotometer, Blutmanipulation mittels Bluttransfusionen zu erkennen. Vergegenwärtigt man sich die weiteren Ideen zum Einsatz der tHb im Anti-Doping-Bereich (Einbezug in Algorithmen, Bildung von z-Scores...), kann davon ausgegangen werden, dass die tHb im Vergleich zu bisherigen Ansätzen keine zusätzliche Aussagekraft hätte, wenn weltweit verschiedene Laboratorien mit verschiedenen Spektrophotometern arbeiten.

Die divergierenden tHb-Werte der beiden Geräte sind das Resultat aus den signifikant unterschiedlich gemessenen $\Delta\%HbCO$, bzw. $\%HbCO$. Interessanterweise näherten sich die sO₂-korrigierten $\%HbCO$ des OSM3 denen des RapidLab an, jedoch unterschieden sich die $\Delta\%HbCO$ immer noch signifikant. Wahrscheinlich liegen die Unterschiede in der mangelhaften Richtigkeit (Abweichung vom wahren Wert) und Präzision (Streuung der Analysewerte) der $\%HbCO$ einzelner Geräte, wie bereits von Mahoney et al. (1993) demonstriert. Als Grund für die beobachteten $\%HbCO$ -Differenzen werden spezifische Substanzen bzw. Parameter im venösen Blut diskutiert, welche die

Absorptionsspektren der Hämoglobinderivate stören (Lampert & Brandt, 1993; Mahoney et al., 1993; Hütler et al., 2001). Wie bereits erwähnt, wird bei spektrophotometrischen Messungen die Konzentration von Stoffen (z.B. %HbCO) mithilfe von Lichtabsorption ermittelt. Dazu verwendet das hier eingesetzte moderne Spektrophotometer, das RapidLab, 256 Wellenlängen, das ältere OSM3 jedoch nur sechs Wellenlängen. In Gesprächen mit Technikern war zu erfahren, dass eine höhere Wellenlängenanzahl die Wahrscheinlichkeit, %HbCO-Messung durch andere interferierende Substanzen zu verfälschen, reduziert. Dies könnte auch ein Grund dafür sein, dass das OSM3 im Mittel niedrigere %HbCO Konzentrationen im Vergleich zum RapidLab gemessen hat, nach sO₂-Korrektur sich die Werte denen des RapidLab aber angenähert hatten. Es sollte daher analog der Untersuchungen nach Hütler et al. (2001) geklärt werden, inwieweit neuere moderne Spektrophotometer, die mit einer hohen Anzahl an Wellenlängen ausgestattet sind, Abhängigkeiten von bestimmten interferierenden Substanzen, insbesondere der sO₂-Sättigung aufweisen.

In der bereits zitierten Studie von Mahoney et al. (1993) wurden %HbCO-Messungen von fünf verschiedenen Spektrophotometern verglichen, und zusätzlich die Ergebnisse Messungen mittels Gas-Chromatographie (dem Goldstandard für %HbCO-Messungen) gegenüber gestellt. Alle von Mahoney et al. (1993) verwendeten Spektrophotometer genügten den Ansprüchen eines klinischen Einsatzes, d.h. dem Ziel nachzuprüfen, ob eine CO-Vergiftung vorliegt oder nicht (Beurteilung hoher %HbCO-Werte). Valide Messungen von < 5 %HbCO waren jedoch nicht möglich. In diversen Publikationen zu tHb-Bestimmungen mittels COR-Methoden wurden bisher mehr als fünf verschiedene Spektrophotometer eingesetzt [278 pH/bloodgas system und 270 CO-Oxymeter, Fernwald, Germany (Friedmann et al. 1999, 2005); ABL-520 Radiometer, Kopenhagen, Dänemark (Schmidt & Prommer, 2005; Prommer et al., 2007, 2008); OSM3 Radiometer, Kopenhagen, Dänemark (Brugniaux et al., 2006; Gore et al., 2006; Eastwood et al., 2008, 2009); AVL OMNI, Roche Diagnostics, Bad Homburg, Deutschland (Pottgiesser et al., 2007, Schumacher et al., 2008b)]. Im Hinblick darauf stellte sich die Frage, ob bei der Messungengenauigkeit für niedrige %HbCO-Werte mit verschiedenen Spektrophotometern vergleichbare tHb-Bestimmungen möglich sind. Interessant wäre, die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung auf mehrere, in der Forschung frequentiert eingesetzte Spektrophotometer auszuweiten und die Gas-Chromatographie als Referenzmethode hinzuzunehmen. Falls die tHb als weiterer Parameter für Anti-Doping-Screenings verwendet werden soll, muss dann entschieden werden, welcher

Spektrophotometer für alle von der WADA akkreditierten Labors standardmäßig zum Einsatz kommen soll.

Die Problematik der gerätebedingten Variabilität von Messergebnissen ist schon seit langem für viele Messungen und Geräte bekannt. In zahlreichen Studien wurden bereits viele Laborgeräte hinsichtlich Variabilitäten der einfach zu messenden Blutparameter (wie z.B. [Hb] oder Hkt) überprüft. Stellvertretend für den Anti-Doping-Bereich sei auf die Studie von Robinson et al. (2005) verwiesen, in der vier unterschiedliche Analysegeräte hinsichtlich mehrerer Blutbildparameter verglichen wurden. Aufgrund ihrer Ergebnisse unterstrichen die Autoren die Bedeutung, nur ein und dasselbe Analysegerät zur Bestimmung von Blutparametern einzusetzen. Ziel muss es daher auch für die tHb sein, %HbCO-Messungen an ein und demselben, durch Gas-Chromatographie validierten, modernen Fabrikat des gleichen Herstellers in WADA akkreditierten Laboratorien durchzuführen.

Aus pragmatischer Sicht ist zu bemängeln, dass die Qualitätskontrolllösungen des OSM3 lediglich höhere %HbCO-Werte (akzeptabler Schwankungsbereich) berücksichtigen [Level 1: 44.3% (42.3 - 46.3%), Level 2: 34.1% (32.2 - 35.9%), Level 3: 39.5% (36.5 - 42.5%)], wohingegen die Qualitätskontrolllösungen des RapidLab auch niedrigere %HbCO testen [Level 1 und 2: 3.5% (-1.5 - 8.5%), Level 3: 18.0% (13.0 - 23.0%)]. In diesem Zusammenhang sei auch auf die von den Herstellern bisher akzeptablen weiten Schwankungsbereiche für %HbCO-Messungen anhand der vorgegebenen Kontrolllösungen verwiesen, die für Anti-Doping-Bestimmungen deutlich stringenter eingegrenzt werden müssten. In labordiagnostischen Routineverfahren ist es üblich, die Richtigkeit von Messungen neben den intern durchgeführten Qualitätskontrollen ebenso durch externe Qualitätskontrollen überprüfen zu lassen und so hohe Qualitätsstandards zu sichern. Noch stringenter Qualitätskontrollen werden für Geräte vorausgesetzt, die im Anti-Doping-Bereich eingesetzt werden (Banfi et al., 2010). Falls die tHb Einzug in Anti-Doping-Screenings finden sollte, müssen die Qualitätskontrollen auch für %HbCO-Messungen an Spektrophotometern strenger definiert werden und bspw. die vom Labor eingesetzten Spektrophotometer durch externe Qualitätskontrollen überprüft werden.

Eine weitere Frage der Standardisierung ist, ob tHb-Bestimmungen mithilfe der oCOR-Methode an kapillären oder venösen Blutabnahmen durchgeführt werden sollten. Die oCOR-Methode wurde im Gegensatz zu den meisten der früheren COR-Methoden an kapillären Blutabnahmen vorbeschrieben (Schmidt & Prommer, 2005). Die Reliabilität der oCOR-Methode wurde bislang mehrfach überprüft und %TF von 0.8 bis 3.4% angegeben

(Schmidt & Prommer, 2005; Gore et al., 2006; Pottgiesser et al., 2007; Prommer et al., 2008). Die wenigen publizierten Befunde zum Vergleich des Messfehlers bzw. der Reliabilität der oCOR-Methode an venösen und kapillären Blutproben sind widersprüchlich. Die Untersuchung von Gore et al. (2006) lässt vermuten, dass der Messfehler der oCOR-Methode zur tHb-Bestimmung mit venösen Blutabnahmen höher sei, als mit kapillären (Gore et al., 2006: %TF, venös: 3.4%, kapillär: 1.1%). Als Kritikpunkt an dieser Studie ist allerdings anzumerken, dass Gore et al. (2006) keine sO₂-Korrekturen für venöse %HbCO-Werte am Spektrophotometer OSM3 durchgeführt haben, obwohl Hütler et al. (2001) exakt für dieses Spektrophotometer die Anwendung einer Korrekturformel für sO₂ für erforderlich halten. Auch die hier in den Vorstudien berechneten %TF der oCOR-Methode an venösen Blutproben am RapidLab (2.6%) und am OSM3 (2.3% und 1.8% für die sO₂-korrigierten Werte) lagen in einem Bereich, der bislang allgemein als akzeptabel gilt. In der Studie von Hütler et al. (2000) konnten bei einer früheren COR-Methode ebenfalls keine bedeutenden Unterschiede in der Reliabilität zwischen venösen und kapillären Blutabnahmen konstatiert werden (Variationskoeffizienten, venös: 3.0%, kapillär: 3.3%).

Kapilläre Blutabnahmen sind ohne Zweifel leicht handhabbar und dürfen auch von nicht-medizinisch geschultem Personal durchgeführt werden. Da aber die erwähnten Blutparameter für den Blutpass als auch die daraus abgeleiteten Scores (z-Score, On- and Off-Score, ABPS) auf venösen Abnahmen basieren, scheinen venöse Abnahmen im Rahmen der tHb-Bestimmung mittels oCOR-Methode keinen zusätzlichen (Zeit)-Aufwand darzustellen.

4.2.2 Längsschnittanalyse

Die Längsschnittanalyse verdeutlicht, dass Veränderungen der tHb (ΔtHb) mittels oCOR-Methode bei Verwendung zwei verschiedener Spektrophotometer nicht gleichermaßen erfasst werden (*Abb. 16*). Die ΔtHb -Differenzen (ΔtHb OSM3 - ΔtHb RapidLab pro Athlet) streuen jeweils mit einer Standardabweichung von ca. 50 g um die jeweiligen mittleren Differenzen (ΔtHb OSM3 - ΔtHb RapidLab; MZP 2 vs. 1, -5.0 ± 55.0 g; MZP 3 vs. 2, 21.9 ± 45.7 g; MZP 3 vs. 1, 16.3 ± 51.1 g). Im Falle der sO₂-korrigierten OSM3 Daten (ΔtHb OSM3_{korrr} - ΔtHb RapidLab) zeigen sich vergleichbare Standardabweichungen der ΔtHb -Differenzen von ca. 45 g. Falls beide Spektrophotometer die gleichen Veränderungen der tHb detektieren würden, so müssten alle Punkte (ΔtHb OSM3 - ΔtHb RapidLab) auf der Nulllinie der y-Achse liegen.

Eine Δ tHb-Differenz zwischen den Spektrophotometern von ca. 50 g könnte bedeuten, dass die Veränderung der tHb über zwei Messzeitpunkte mit dem OSM3 25 g betrug, während die tHb mit dem RapidLab gemessen, um 25 g abnahm. Zum Teil wurden extreme Δ tHb-Differenzen von -100 g bis +150 g gefunden. Aus pragmatischer Sicht lässt sich wiederum folgern, dass ein Athlet, bei dem im Rahmen von Anti-Doping-Screenings längsschnittlich verschiedene Spektrophotometer zur Bestimmung der tHb mittels oCOR-Methode eingesetzt werden, zu Unrecht des Blutdopings verdächtigt werden könnte. Auf dieser Basis lassen sich keinesfalls physiologische von durch Blutmanipulationen ausgelöste tHb-Veränderungen hinreichend differenzieren.

Die Längsschnittdaten bestätigen die aus der Querschnittsanalyse resultierenden Forderungen, für Anti-Doping-Screenings nur ein und dasselbe Spektrophotometer zu verwenden.

4.3 Limitationen

4.3.1 Fehlende Messungen der maximalen Sauerstoffaufnahme

Für eine präzise Interpretation wissenschaftlicher Daten im Bereich der Ausdauer wird generell die $VO_{2\max}$ als klassischer Standardparameter unter Laborbedingungen erhoben. In der vorliegenden Studie war es nicht möglich, die $VO_{2\max}$ bei allen Athleten aus den verschiedenen Sportarten zu bestimmen. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass $VO_{2\max}$ -Messungen für viele der Nachwuchssportler neben einem bereits vollen Terminkalender (Schule und Training) einen zusätzlichen, nicht zumutbaren Zeitaufwand bedeutet hätten. Auch die terminliche Koordination mit den Eltern und Trainern wäre ein weiteres Problem geworden. Als Surrogat für die $VO_{2\max}$ wurde stattdessen die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit mittels anaerober Schwelle (nach Mader et al., 1976) erhoben. Trotz der unzureichenden Validierung von Laktatschwellenkonzepten haben sich die Leistungsdiagnostik im Ausdauerbereich und die Ableitung von Trainingshinweisen anhand der anaeroben Schwelle im Leistungssport etabliert (Kindermann, 2004). Die anaerobe Schwelle konnte in sportartspezifischen Tests erfolgen, da diese ohnehin in regelmäßigen Abständen von den Athleten absolviert werden und von den Trainern zur Ableitung von Trainingshinweisen angefordert werden.

4.3.2 Stagnierende Ausdauerleistungsfähigkeit der ausdauertrainierten Nachwuchsathleten über 18 Monate

Wie bereits diskutiert, könnte die stagnierende Ausdauerleistungsfähigkeit in der Gruppe der ausdauertrainierten Nachwuchssportler eine weitere Schwierigkeit bei der Dateninterpretation abbilden, da die Vermutung entsteht, dass die Trainingsreize der AT-Gruppe nicht ausreichend waren, um Anpassungen der tHb auszulösen. An dieser Stelle sei jedoch auf die Studie von Eastwood et al. (2009) verwiesen, in der bei trainierenden männlichen und weiblichen 11-15-jährigen Radfahrer trotz Ansteigens der relativen VO_{2max} über 12 Monate ebenfalls keine damit verbundenen Zuwächse der relativen tHb auszumachen waren. Das bedeutet, dass Veränderungen der tHb nicht unweigerlich an Veränderung von Parametern der Ausdauerleistungsfähigkeit, wie z.B. der anaeroben Schwelle oder der VO_{2max} gebunden sein müssen.

4.3.3 Stichprobe

Problematisch bei der Datenauswertung waren die Stichprobengröße sowie die unausgeglichene Anzahl der Nachwuchssportler in den Gruppen AT und nAT sowie in den nach dem Geschlecht aufgeteilten Gruppen. Es muss hierbei in Erwägung gezogen werden, dass statistische Testverfahren davon beeinflusst wurden. Zudem kann generell aufgrund einer geringen Stichprobengröße in der Längsschnittuntersuchung ein β -Fehler (statistischer Typ-II-Fehler) nicht ausgeschlossen werden.

4.3.4 Zu geringe Anstiege der Carboxyhämoglobinfractionen während der optimierten CO-Rückatmungsmethode

Beim Vergleich zweier Spektrophotometer zur Bestimmung der tHb über die %HbCO darf ein Aspekt nicht ausgeklammert werden. Es könnte sein, dass sich die gefundenen Unterschiede in der tHb zwischen den Spektrophotometern verringern lassen, falls höhere $\Delta\%HbCO$ (vorliegende Studie: 4.7% und 4.5%) erzielt worden wären, wie für exakte tHb-Bestimmungen mittels CO-Rückatmung von Burge & Skinner (1995) empfohlen (~ 6.5%). Das bedeutet, die CO-Dosis müsste bei der oCOR-Methode erhöht werden, um größere $\Delta\%HbCO$ zu induzieren. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie die Vorgaben für die oCOR-Methode nach Schmidt & Prommer (2005) und Prommer & Schmidt (2007) eingehalten. Auch Schmidt & Prommer (2005) erzielten im Mittel niedrigere $\Delta\%HbCO$ -Werte (5.1% - 5.3%) als von Burge & Skinner (1995) empfohlen. Es muss hierbei kritisch gefragt werden, ob höhere $\Delta\%HbCO$ mit einer

Halbwertszeit des CO von ca. zwei Stunden im Körper (Schmidt & Prommer, 2005) überhaupt bei jugendlichen Nachwuchsathleten zu vertreten sind. Zukünftige Studien müssten also erst noch klären, inwieweit die Vorgaben zur Verabreichung von CO im Rahmen der oCOR-Methode nach Schmidt & Prommer (2005) und Prommer & Schmidt (2007) angepasst werden müssten.

4.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung konnte zeigen, dass jugendliche Leistungssportler, die ein regelmäßiges Ausdauertraining durchführen, signifikant höhere relative tHb aufweisen, als jugendliche Leistungssportler aus Nichtausdauersportarten mit jeweils höheren Werten bei Sportlern im Vergleich zu Sportlerinnen. Verglichen mit den tHb-Differenzen, die bei trainierten und untrainierten erwachsenen Athleten vorbeschrieben waren, sind die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen weitaus geringer. Da regelmäßiges Ausdauertraining bei ausdauertrainierten jugendlichen Athleten im Alter von 15-17 Jahren keine substantiellen Veränderungen der relativen tHb induzieren konnte, bleibt also unklar, in welchem Alter sich die Unterschiede in der relativen tHb zwischen ausdauertrainierten und nicht ausdauertrainierten Nachwuchsathleten herausbilden. Zukünftige Studien sollten sich mit einer größeren Stichprobe auf die Phasen der Pubertät und der Adoleszenz, insbesondere auf das Alter zwischen 17-21 Jahren fokussieren, wobei die erhobenen Daten stets auch hinsichtlich des biologischen Alters interpretiert werden sollten.

Des Weiteren können die relative tHb sowie spezielle Blutbildparameter aufgrund der konstanten Werte im Längsschnitt für den Blutpass in dieser Altersklasse empfohlen werden, wobei allerdings noch zu ermitteln wäre, inwieweit die Blutbildparameter auf Trainingspausen, Verletzungen und Erkrankungen bei jugendlichen Nachwuchsathleten reagieren.

Die Bestimmung der tHb mittels oCOR-Methode scheint ein vielversprechender Ansatz in Anti-Doping-Screenings zu sein. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass %HbCO-Messungen und daraus resultierende tHb-Bestimmungen vom eingesetzten Spektrophotometer abhängen. Bevor die tHb in Anti-Doping-Screenings eingesetzt wird, muss mithilfe des Validitätskriteriums „Gas-Chromatographie“ geklärt werden, welches Spektrophotometer %HbCO in niedrigen Bereichen (0.1 - 10.0%) valide misst und ob ggf. eine Korrektur für die Sauerstoffsättigung die Validität von %HbCO-Messungen in venösem Blut verbessert. Nach Auswahl eines geeigneten

Spektrophotometers sollten die Vorgaben für interne und externe Qualitätskontrollen im Rahmen von %HbCO-Messungen stringenter formuliert werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde an 59 jugendlichen Nachwuchssportlern/innen untersucht, ob sich die totale Hämoglobinmenge (tHb) und spezifische Blutbildparameter ([Hb], Hkt, MCV, MCH, MCHC) zwischen ausdauertrainierten (AT, $n = 29$) und nicht ausdauertrainierten (nAT, $n = 30$) männlichen und weiblichen jugendlichen Leistungssportlern/innen unterscheiden. Zur Überprüfung der Vermutung, dass sich durch regelmäßiges Ausdauertraining im Alter von 15-17 Jahren Steigerungen der tHb und Veränderungen der Blutbildparameter einstellen, wurden die Parameter bei 27 der 59 Nachwuchssportler/innen (AT, $n = 17$; nAT, $n = 10$) an drei weiteren Messzeitpunkten im Abstand von jeweils 6 Monaten erhoben.

Die am Körpergewicht normierte tHb (relative tHb) war bei den AT Sportlern/innen signifikant ($\sim 15\%$) höher ($11.2 \pm 1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ vs. $9.7 \pm 1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $P < 0.001$) verglichen mit nAT Sportlern/innen. Hingegen wurden keine solchen signifikanten Unterschiede bei den Blutbildparametern gefunden. Im Vergleich zu nAT stieg die tHb während der 18 Monate bei AT Sportlern/innen signifikant an, die relative tHb blieb jedoch in beiden Gruppen unverändert. Auch der Verlauf der Blutbildparameter zeigte in keiner der beiden Gruppen (AT, nAT) signifikante Veränderungen über 18 Monate.

Im Vergleich zu bisher publizierten Daten bei Erwachsenen wurden ähnliche, jedoch geringere Differenzen in der relativen tHb zwischen AT und nAT Nachwuchssportlern/innen festgestellt. Regelmäßiges Ausdauertraining im Alter von 15-17 Jahren über 18 Monate führte zu keinen Veränderungen der Blutbildparameter und zu keinen Steigerungen der tHb, die über Wachstums- und Reifungsprozesse hinausgehen.

Die tHb wird derzeit als Parameter für Anti-Doping-Screenings diskutiert. Zur Bestimmung der tHb mittels optimierter CO-Rückatmungsmethode (oCOR-Methode) sind wiederholte Messungen der Carboxyhämoglobinfraction (%HbCO) mithilfe von Spektrophotometern nötig. Bisher kamen in verschiedenen Studien unterschiedliche Spektrophotometer zum Einsatz. In einer Unterfragestellung wurde überprüft, inwiefern der Einsatz verschiedener Spektrophotometer (RapidLab, OSM3) zur Bestimmung der %HbCO die tHb-Messung beeinflusst und ob bei Einsatz von 2 verschiedenen Spektrophotometern gleiche längsschnittliche tHb-Veränderungen ($\Delta t\text{Hb}$) detektiert werden. Dazu wurde die tHb bei 57 bzw. 33 und 37 (nach 6 und 12 Monaten) Messungen

bei den oben beschriebenen Nachwuchssportler/innen über simultane %HbCO-Bestimmungen mit den beiden Spektrophotometern berechnet.

Aufgrund signifikant unterschiedlicher %HbCO bei simultanem Einsatz zweier verschiedener Spektrophotometer unterschied sich auch die für die Kalkulation der tHb entscheidende Differenz der %HbCO nach CO-Rückatmung im Vergleich zu den initialen Werten signifikant (RapidLab, $4.7 \pm 0.4\%$ vs. OSM3, $4.5 \pm 0.5\%$, $P < 0.001$). Die tHb_{OSM3} wurde gegenüber der $tHb_{RapidLab}$ im Mittel um $4.4 \pm 5.7\%$ höher bestimmt (701.7 ± 150.2 g vs. 671.6 ± 138.7 g, $P < 0.001$). Die Korrelationen zwischen $\Delta tHb_{RapidLab}$ und ΔtHb_{OSM3} verglichen über jeweils 2 Messzeitpunkte waren schwach ($r: 0.28 - 0.57$). Lediglich bei 66% aller ΔtHb -Bestimmungen stimmte die Tendenz der tHb-Veränderung zwischen $\Delta tHb_{RapidLab}$ und ΔtHb_{OSM3} überein.

Die Verwendung verschiedener Spektrophotometer führte zu erheblichen Variationen der mittels oCOR-Methode bestimmten tHb. Für Anti-Doping-Screenings ist daher dringend zu empfehlen, jeweils das gleiche Spektrophotometer für tHb-Bestimmungen einzusetzen, wobei zu ermitteln wäre, mit welchem Gerät die zuverlässigsten %HbCO-Messungen in den für die oCOR-Methode niedrigen Messbereichen erhalten werden.

6 Literaturverzeichnis

- Armstrong, N. & Welsman, J. R. (2001). Peak oxygen uptake in relation to growth and maturation in 11- to 17-year-old humans. *European Journal of Applied Physiology*, 85 (6), 546-551.
- Åstrand, P.-O. (1952). *Experimental studies of physical capacity in relation to sex and age*. Copenhagen: Munksgaard.
- Banfi, G., Lombardi, G., Colombini, A. & Lippi, G. (2010). A world apart: Inaccuracies of laboratory methodologies in antidoping testing. *Clinica Chimica Acta*, 411 (15-16), 1003-1008.
- Baquet, G., van Praagh, E. & Berthoin, S. (2003). Endurance training and aerobic fitness in young people. *Sports Medicine*, 33 (15), 1127-1143.
- Baquet, G., Gamelin, F. X., Mucci, P., Thevenet, D., van Praagh E. & Berthoin, S. (2010). Continuous vs. interval aerobic training in 8- to 11-year-old children. *Journal of Strength & Conditioning Research*, 24 (5), 1381-1388.
- Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32 (1), 70-84.
- Baxter-Jones, A., Goldstein, H. & Helms, P. (1993). The development of aerobic power in young athletes. *Journal of Applied Physiology*, 75 (3), 1160-1167.
- Baxter-Jones, A. D. & Maffulli, N. (2003). Endurance in young athletes: it can be trained. *British Journal of Sports Medicine*, 37 (2), 96-97.
- Berglund, B., Ekblom, B., Ekblom, E., Berglund, L., Kallner, A., Reinebo, P. et al. (2007). The Swedish Blood Pass project. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 17 (3), 292-297.
- Billat, V. L., Sirvent, P., Py, G., Koralsztein, J.-P. & Mercier, J. (2003). The concept of maximal lactate steady-state. *Sports Medicine*, 33 (6), 407-426.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1 (8476), 307-310.

- Böning, D., Cristancho, E., Serrato, M., Reyes, O., Mora, M., Coy, L. & Rojas, J. (2004). Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *International Journal of Sports Medicine*, 25 (8), 561-568.
- Bouchard, C., Dionne, F. T., Simoneau, J. A. & Boulay, M. R. (1992). Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 20, 27-58.
- Bouchard, C., Daw, E. W., Rice, T., Perusse, L., Gagnon, J., Province, M. A. et al. (1998). Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30 (2), 252-258.
- Boyardjiev, N. & Taralov, Z. (2000). Red blood cell variables in highly trained pubescent athletes: a comparative analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 34, 200-204.
- Brotherhood, J., Brozovic, B. & Pugh, L. G. (1975). Haematological status of middle- and long-distance runners. *Clinical Science & Molecular Medicine*, 48 (2), 139-145.
- Bruce, E. N. & Bruce, M. C. (2003). A multicompartiment model of carboxyhemoglobin and carboxymyoglobin responses to inhalation of carbon monoxide. *Journal of Applied Physiology*, 95 (3), 1235-1247.
- Brugniaux, J. V., Schmitt, L., Robach, P., Nicolet, G., Fouillot, J. P., Moutereau, S. et al. (2006). Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *Journal of Applied Physiology*, 100 (1), 203-211.
- Brunelle, J. A., Degtiarov, A. M., Moran, R. F. & Race, L. A. (1996). Simultaneous measurement of total hemoglobin and its derivatives in blood using CO-oximeters: Analytical principles; Their application in selecting analytical wavelengths and reference methods; A comparison of the results of the choices made. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 56 (Suppl. 224), 47-69.
- Burge, C. M. & Skinner, S. L. (1995). Determination of hemoglobin mass and blood volume with CO: evaluation and application of a method. *Journal of Applied Physiology*, 79 (2), 623-631.
- Chatard, J.-C., Mujika, I., Guy, C. & Lacour, J.-R. (1999). Anaemia and Iron Deficiency in athletes. *Sports Medicine*, 27 (4), 229-240.

- Convertino, V. A. & Ludwig, D. A. (2000). Validity of VO₂max in predicting blood volume: implications for the effect of fitness on aging. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*, 279 (3), R1068-R1075.
- Dill, D. B., Braithwaite, K., Adams, W. C. & Bernauer, E. M. (1974). Blood volume of middle-distance runners: effect of 2,300-m altitude and comparison with non-athletes. *Medicine and Science in Sports*, 6 (Suppl. 1), 1-7.
- DSB. (2006). Nachwuchsleistungssport-Konzept 2012. Zugriff am 15. Januar 2011 unter: http://www.dosb.de/fileadmin/fm-dsb/arbeitsfelder/leistungssport/Konzepte/Nachwuchsleistungssport-Konzept2012_ENDFASSUNG.pdf
- Eastwood, A., Hopkins, W. G., Bourdon, P. C., Withers, R. T. & Gore, C. J. (2008). Stability of hemoglobin mass over 100 days in active men. *Journal of Applied Physiology*, 104 (4), 982-985.
- Eastwood, A., Bourdon, P. C., Withers, R. T. & Gore, C. J. (2009). Longitudinal changes in haemoglobin mass and VO₂max in adolescents. *European Journal of Applied Physiology*, 105 (5), 715-721.
- Eisenmann, J. C., Pivarnik, J. M. & Malina, R. M. (2001). Scaling peak VO₂ to body mass in young male and female distance runners. *Journal of Applied Physiology*, 90 (6), 2172-2180.
- Ekblom, B. & Berglund, B. (1991). Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 1 (2), 88-93.
- Elovainio, R. & Sundberg, S. (1983). A five-year follow-up study on cardiorespiratory function in adolescent elite endurance runners. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 72 (3), 351-356.
- El-Sayed, M. S., Ali, N. & El-Sayed, A. Z. (2005). Haemorrheology in exercise and training. *Sports Medicine*, 35 (8), 649-670.
- Epstein, F. H. & Schüler, G. (1975). Umweltfaktoren und kardiovaskuläre Krankheiten. *Sozial- und Präventivmedizin*, 20, 83-88.

- Ernst, A. & Zibrak, J. D. (1998). Carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 339 (22), 1603-1608.
- Faude, O., Kindermann, W. & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts – How valid are they. *Sports Medicine*, 39 (6), 469-490.
- Flegar-Mestric, Z., Nazor, A. & Jagarinec, N. (2000). Haematological profile in healthy urban population (8 to 70 years of age). *Collegium Antropologicum*, 24, 185-196.
- Friedmann, B., Jost, J., Rating, T., Weller, E., Werle, E., Eckardt, K. U. et al. (1999). Effects of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance training at moderate altitude. *International Journal of Sports Medicine*, 20 (2), 78-85.
- Friedmann, B., Frese, F., Menold, E., Kauper, F., Jost, J. & Bartsch, P. (2005). Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *British Journal of Sports Medicine*, 39 (3), 148-153.
- Garvican, L. A., Martin, D. T., McDonald, W. & Gore, C. J. (2010). Seasonal variation of haemoglobin mass in internationally competitive female road cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 109 (2), 221-231.
- Giraud, S., Robinson, N., Mangin, P. & Saugy, M. (2008). Scientific and forensic standards for homologous blood transfusion anti-doping analyses. *Forensic Science International*, 179 (1), 23-33.
- Gore, C. J., Hahn, A. G., Burge, C. M. & Telford, R. D. (1997). VO₂max and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *International Journal of Sports Medicine*, 18 (6), 477-482.
- Gore, C. J., Parisotto, R., Ashenden, M. J., Stray-Gundersen, J., Sharpe, K., Hopkins, W. et al. (2003). Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica*, 88 (3), 333-344.
- Gore, C. J., Hopkins, W. G. & Burge, C. M. (2005). Errors of measurement for blood volume parameters: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*, 99 (5), 1745-1758.

- Gore, C. J., Bourdon, P. C., Woolford, S. M., Ostler, L. M., Eastwood, A. & Scroop, G. C. (2006). Time and sample site dependency of the optimized co-rebreathing method. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38 (6), 1187-1193.
- Gorelov, V. (2004). Theoretical value of Hüfner`s constant. *Anaesthesia*, 59 (1), 97-98.
- Hagberg, J. M., Moore, G. E. & Ferrell, R. E. (2001). Specific genetic markers of endurance performance and VO₂max. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 29 (1), 15-19.
- Hansen, L. & Klausen, K. (2004). Development of aerobic power in pubescent male soccer players related to hematocrit, hemoglobin and maturation. A longitudinal study. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 44 (3), 219-223.
- Heck, H. & Beneke, R. (2008). 30 Jahre Laktatschwellen – Was bleibt zu tun? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59 (12), 297-302.
- Heinicke, K., Wolfarth, B., Winchenbach, P., Biermann, B., Schmid, A., Huber, G. et al. (2001). Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *International Journal of Sports Medicine*, 22 (7), 504-512.
- Hero, M., Wickman, S., Hanhijarvi, R., Siimes, M. A. & Dunkel, L. (2005). Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *Journal of Pediatrics*, 146 (2), 245-252.
- Hinrichs, T., Franke, J., Voss, S., Bloch, W., Schänzer, W. & Platen, P. (2010). Total hemoglobin mass, iron status, and endurance capacity in elite field hockey players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24 (3), 629–638.
- Hollmann, W. & Strüder, H. K. (2009). *Sportmedizin: Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin* (5. Aufl.). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Medicine*, 30 (1), 1-15.
- Hunter, G. R., Weinsier, R. L., McCarthy, J. P., Larson-Meyer, D. E. & Newcomer, B. R. (2001). Hemoglobin, muscle oxidative capacity, and VO₂max in african-american and caucasian women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33 (10), 1739-1743.

- Hütler, M., Beneke, R. & Boning, D. (2000). Determination of circulating hemoglobin mass and related quantities by using capillary blood. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32 (5), 1024-1027.
- Hütler, M., Beneke, R., Littschwager, A. & Boning, D. (2001). Measured fraction of carboxyhaemoglobin depends on oxygen saturation of haemoglobin. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 61 (1), 83-87.
- Jones, A. M. & Carter, H. (2000). The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Medicine*, 29 (6), 373-386.
- Jones, A., Montgomery, H. E. & Woods, D. R. (2002). Human performance: a role for the ACE genotype? *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 30 (4), 184-190.
- Katch, V. L. (1983). Physical conditioning of children. *Journal of Adolescent Health Care*, 3 (4), 241-246.
- Kindermann, W. (2004). Anaerobe Schwelle. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55 (6), 161-162.
- Kjellberg, S. R., Rudhe, U. & Sjöstrand, T. (1949). Increase of the amount of hemoglobin and blood volume in connection with physical training. *Acta Physiologica Scandinavica*, 19 (2-3), 146-151.
- Koch, G. & Rucker, L. (1977). Plasma volume and intravascular protein masses in trained boys and fit young men. *Journal of Applied Physiology*, 43 (6), 1085-1088.
- Köthe, L. & Radke, J. (2010). Carboxyhämoglobinkonzentration bei Kohlenmonoxidvergiftung. *Anaesthesist*, 59, 529-534.
- Krahenbuhl, G. S., Skinner, J. S. & Kohrt, W. M. (1985). Developmental aspects of maximal aerobic power in children. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 13, 503-538.
- Lampert, R. & Brandt, L. (1993). The effect of hyperbilirubinemia on the measurement of oxygenated hemoglobin (O₂Hb), carboxyhemoglobin (COHb) and methemoglobin (MetHb) using multiwavelength oximeters in mixed venous blood. *Anaesthesist*, 42 (10), 702-709.

- Lasne, F. & de Ceaurritz, J. (2000). Recombinant erythropoietin in urine. *Nature*, 405 (6787), 635-637.
- Laursen, P. B. (2010). Training for intense exercise performance: high intensity or high-volume training? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 20 (Suppl. 2), 1-10.
- Lippi, G., Longo, U. G. & Maffulli, N. (2010). Genetics and sports. *British Medical Bulletin*, 93, 27-47.
- Lohmann, T. G. (1981). Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. *Human Biology*, 53 (2), 181-225.
- Lundby, C., Achman-Andersen, N. J., Thomsen, J. J., Norgaard, A. M. & Robach, P. (2008). Testing for recombinant human erythropoietin in urine: problems associated with current anti-doping testing. *Journal of Applied Physiology*, 105 (2), 417-419.
- Lundby, C. & Robach, P. (2010). Assessment of total haemoglobin mass: can it detect erythropoietin-induced blood manipulations? *European Journal of Applied Physiology*, 108 (1), 197-200.
- Mader, A., Liesen, H., Heck, H., Philippi, H., Rost, R., Schürch, P. & Hollmann, W. (1976). Zur Beurteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit im Labor. *Sportarzt und Sportmedizin*, 27, 109-112.
- Mahoney, J. J., Vreman, H. J., Stevenson, D. K. & Van Kessel, A. L. (1993). Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by five specialized spectrophotometers (CO-oximeters) in comparison with reference methods. *Clinical Chemistry*, 39 (8), 1693-1700.
- Malcovati, L., Pascutto, C. & Cazzola, M. (2003). Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematologica*, 88 (5), 570-581.
- Malina, R. M., Bouchard, C., & Bar-Or, O. (2004). *Growth, maturation, and physical activity* (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Marées, H. de. (2003). *Sportphysiologie*. Köln: Sport und Buch Strauß.

- Martino, M., Gledhill, N. & Jamnik, V. (2002). High VO_{2max} with no history of training is due to high blood volume. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34 (6), 966-971.
- Mayr, A., Kuipers, H., Falk, M., Santer, P. & Wierer, B. (2006). Comparison of haematological data in world elite junior speed skaters and in non-athletic juniors. *International Journal of Sports Medicine*, 27, 283-288.
- Meyer, T. & Kindermann, W. (1999). Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59 (9), 285-286.
- Mørkeberg, J., Sharpe, K., Belhage, B., Damsgaard, R., Schmidt, W., Prommer, N. et al. (2009a). Detecting autologous blood transfusions: a comparison of three passport approaches and four blood markers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01033.x.
- Mørkeberg, J., Belhage, B., Ashenden, M., Borno, A., Sharpe, K., Dziegiel, M. H. et al. (2009b). Screening for autologous blood transfusions. *International Journal of Sports Medicine*, 30 (4), 285-292.
- Nelson, M., Ashenden, M., Langshaw, M. & Popp, H. (2002). Detection of homologous blood transfusion by flow cytometry: a deterrent against blood doping. *Haematologica*, 87 (8), 881-882.
- Nissen-Lie, G., Birkeland, K., Hemmersbach, P. & Skibeli, V. (2004). Serum sTfR levels may indicate charge profiling of urinary r-hEPO in doping control. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36 (4), 588-593.
- Parisotto, R., Gore, C. J., Emslie, K. R., Ashenden, M. J., Brugnara, C., Howe, C. et al. (2000). A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica*, 85 (6), 564-572.
- Pottgiesser, T., Umhau, M., Ahlgrim, C., Ruthardt, S., Roecker, K. & Schumacher, Y. O. (2007). Hb mass measurement suitable to screen for illicit autologous blood transfusions. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39 (10), 1748-1756.
- Prommer, N. & Schmidt, W. (2007). Loss of CO from the intravascular bed and its impact on the optimised CO-rebreathing method. *European Journal of Applied Physiology*, 100 (4), 383-391.

- Prommer, N., Sottas, P. E., Schoch, C., Schumacher, Y. O. & Schmidt, W. (2008). Total hemoglobin mass - a new parameter to detect blood doping? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40 (12), 2112-2118.
- Prommer, N. & Schmidt, W. (2009). Hämoglobinmenge und Sport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 60 (9), 293-294.
- Rietjens, G. J., Kuipers, H., Hartgens, F. & Keizer, H. A. (2002). Red blood cell profile of elite olympic distance triathletes. A three-year follow-up. *International Journal of Sports Medicine*, 23 (6), 391-396.
- Robertson, E. Y., Aughey, R. J., Anson, J. M., Hopkins, W. G. & Pyne, D. B. (2010). Effects of simulated and real altitude exposure in elite swimmers. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 24 (2), 487-493.
- Robinson, N., Schattenberg, L., Zorzoli, M., Mangin, P. & Saugy, M. (2005). Haematological analysis conducted at the departure of the Tour de France 2001. *International Journal of Sports Medicine*, 26 (3), 200-207.
- Rowland, T. (2005). *Children`s exercise physiology* (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Rowland, T. W. (1985). Aerobic response to endurance training in prepubescent children: a critical analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 17 (5), 493-497.
- Rudolph, K. (2008). *Lexikon des Schwimmtrainings – Das ABC für Aktive und Trainer*. Hamburg: Präzi-Druck.
- Schmidt, W. (1999). Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50 (11-12), 341-349.
- Schmidt, W., Biermann, B., Winchenbach, P., Lison, S. & Boning, D. (2000). How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *International Journal of Sports Medicine*, 21 (2), 133-138.
- Schmidt, W. & Heinicke, K. (2008). Screening der totalen Hämoglobinmenge bei Triathleten und professionellen Radrennfahrern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 59 (6), 146-152.

- Schmidt, W. & Prommer, N. (2005). The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *European Journal of Applied Physiology*, 95 (5-6), 486-495.
- Schmidt, W., Prommer, N., Steinacker, J. M. & Böning, D. (2006). Sinn und Unsinn von hämatologischen Grenzwerten im Ausdauersport - Folgerungen aus den Dopingskandalen von Turin 2006. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 57 (2), 54-56.
- Schmidt, W. & Prommer, N. (2008). Effects of various training modalities on blood volume. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18 (Suppl. 1), 57-69.
- Schumacher, Y. O., Grathwohl, D., Barturen, J. M., Wollenweber, M., Heinrich, L., Schmid, A. et al. (2000). Haemoglobin, haematocrit and red blood cell indices in elite cyclists. Are the control values for blood testing valid? *International Journal of Sports Medicine*, 21 (5), 380-385.
- Schumacher, Y. O., Schmid, A., Grathwohl, D., Bültermann, D. & Berg, A. (2002). Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 34 (5), 869-875.
- Schumacher, Y. O., Pottgiesser, T., Ahlgrim, C., Ruthardt, S., Dickhuth, H. H. & Roecker, K. (2008). Haemoglobin mass in cyclists during stage racing. *International Journal of Sports Medicine*, 29 (5), 372-378.
- Shahidi, N. T. (1973). Androgens and erythropoiesis. *New England Journal of Medicine*, 289 (2), 72-80.
- Sharpe, K., Ashenden, M. J. & Schumacher, Y. O. (2006). A third generation approach to detect erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica*, 91 (3), 356-363.
- Shaskey, D. J. & Green, G. A. (2000). Sports haematology. *Sports Medicine*, 19 (19), 27-38.
- Silbernagel, S. & Despopoulos, A. (2003). *Taschenatlas der Physiologie* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Sjöstrand, T. (1949). The total quantity of hemoglobin in man and its relation to age, sex, bodyweight and height. *Acta Physiologica Scandinavica*, 18, 259-366.

- Smith, D. J. (2003). A framework for understanding the training process leading to elite performance. *Sports Medicine*, 33 (15), 1103-1126.
- Sottas, P. E., Robinson, N., Giraud, S., Taroni, F., Kamber, M., Mangin, P. et al. (2006). Statistical classification of abnormal blood profiles in athletes. *International Journal of Biostatistics*, 2 (1), Article 3.
- Sottas, P. E., Robinson, N., Saugy, M. & Niggli, O. (2008). A forensic approach to the interpretation of blood doping markers. *Law, Probability & Risk*, 7, 191-210.
- Thirup, P. (2003). Haematocrit: within-subject and seasonal variation. *Sports Medicine*, 33 (3), 231-243.
- Timmons, J. A., Knudsen, S., Rankinen, T., Koch, L. G., Sarzynski, M., Jensen, T. et al. (2010). Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *Journal of Applied Physiology*, 108 (6), 1487-1496.
- von Döbeln, W. & Eriksson, B. O. (1972). Physical training, maximal oxygen uptake and dimensions of the oxygen transporting and metabolizing organs in boys 11-13 years of age. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 61 (6), 653-660.
- WADA (2010). Athlete biological passport operating guidelines (Version 2.0). *World Anti-Doping Agency*. Zugriff am 15. August 2010 unter: http://www.wada-ama.org/Documents/Science_Medicine/Athlete_Biological_Passport/WADA_AthletePassport_OperatingGuidelines_FINAL_EN.pdf
- Wagner, D. R. (1996). Body composition assessment and minimal weight recommendations for high school wrestlers. *Journal of Athletic Training*, 31 (3), 262-265
- Wagner, P. D. (2000). New ideas on limitations to VO₂max. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 28 (1), 10-14.

7 Anhang

7.1 Probandenaufklärung und -einwilligung

Probandeninformation

Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge von Ausdauersportlern zur Aufdeckung von Blutmanipulationen

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in.....

Die maximale Sauerstoffaufnahme und damit die Ausdauerleistungsfähigkeit des Menschen werden in hohem Ausmaß vom Blutvolumen und der totalen Hämoglobinmenge des Körpers bestimmt. Durch ein regelmäßiges Ausdauertraining nehmen die totale Hämoglobinmenge des Körpers und die maximale Sauerstoffaufnahme zu. Auch ein Höhenttraining kann zu einer Zunahme der totalen Hämoglobinmenge führen. Manche Sportler versuchen, die totale Hämoglobinmenge mit unerlaubten Mitteln zu beeinflussen. Diese Form des Dopings ist nur schwer nachweisbar. Ein neues Konzept zur Dopingbekämpfung könnte darin bestehen, die totale Hämoglobinmenge in regelmäßigen Abständen zu bestimmen und bei einer auffälligen Abweichung von den Normalwerten spezielle Untersuchungen einzuleiten. Bisher sind die Normalwerte nicht definiert und es ist nicht bekannt, wie groß die Schwankungen im Verlauf eines Trainingsjahres, nach Trainingspausen oder nach Höhenttraining sein können.

Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung von Normalwerten und Wertschwankungen der totalen Hämoglobinmenge. Im Einzelnen sollen überprüft werden:

- die Abhängigkeit der maximalen Sauerstoffaufnahme von der totalen Hämoglobinmenge,
- die Variation der totalen Hämoglobinmenge während eines Trainingsjahres,
- die Veränderung der totalen Hämoglobinmenge nach Höhenttrainingslagern und anderen Hypoxieformen,

- die Variation der totalen Hämoglobinmenge nach Verletzungen und Infektionskrankheiten,
- die Veränderungen der totalen Hämoglobinmenge bei heranwachsenden Sportlern

Geplante Untersuchungen

Zur Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge muß eine kleine Dosis Kohlenmonoxid (CO) inhaliert werden. Hierzu atmen Sie 2 Minuten lang über ein Mundstück ein Gemisch aus Sauerstoff und CO ein. CO bindet komplett an das Hämoglobin im Blut, was die Berechnung der totalen Hämoglobinmenge im Körper über die Differenz der CO-Hämoglobinkonzentration vor und nach der CO-Inhalation ermöglicht. Die Analyse der Hämoglobin-/CO-Hämoglobin-Konzentration wird an 4 Blutproben durchgeführt. Diese werden als Kapillarblut aus dem Ohrläppchen oder als Venenblut aus einer Unterarmvene entnommen, insgesamt höchstens ca. 10 ml Blut/Untersuchung. Für die venöse Blutentnahme wird eine kleine Verweilkanüle in eine Unterarmvene gelegt. Diese Untersuchung wird maximal 4x in einem Trainingsjahr durchgeführt.

Nutzen

Die Studie dient der Bekämpfung des EPO- bzw. Blutdopings. Der persönliche Nutzen bei einer Teilnahme liegt in der kostenlosen Durchführung von leistungsdiagnostischen Untersuchungen und Ableitung von Trainingshinweisen.

Risiken

Die möglichen Risiken, welche mit dieser Studie verbunden sind, können als sehr gering eingeschätzt werden. Bei Inhalation von CO besetzt dieses einen kleinen Teil der Hämoglobinbindungsstellen für Sauerstoffmoleküle (ca. 5%). Das kann, innerhalb der ersten zwei Stunden nach Inhalation, zu einer Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit um ca. 3% führen. Ferner kann es bei einer venösen Blutentnahme gelegentlich zu Blutergüssen und in sehr seltenen Fällen zu einer lokalen Infektion kommen.

Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsrecht

Die Teilnahme an dieser Studie/Untersuchung ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische

Versorgung zurückziehen. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes (Daten-) Material vernichtet werden. Sie können sich beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob Sie mit der Auswertung des Materials bzw. Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit dem Studienarzt in Verbindung.

Datenschutz

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz werden im Rahmen dieser Studie eingehalten. Es werden ggf. nur anonymisierte ohne Namensnennung weitergegeben. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.

Bei eventuellen Rückfragen steht Ihnen die Studienleiterin, Frau PD Dr. med. Birgit Friedmann, jederzeit gerne zur Verfügung (Tel. 06221/568252, Email: birgit_friedmann@med.uni-heidelberg.de).

Einverständniserklärung

Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge von Ausdauersportlern zur Aufdeckung von Blutmanipulationen

Die schriftliche Probandenaufklärung habe ich erhalten und gelesen. Darüber hinaus bin ich mündlich aufgeklärt worden. Dabei wurden alle meine Fragen beantwortet.

Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Ich weiß, dass ich diese Zustimmung jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann.

Bei Rücktritt von der Studie bin ich mit der Auswertung meines (Daten-) Materials einverstanden: Ja Nein

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form dokumentiert und ggf. weitergegeben werden. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen.

Name:

Vorname:

Geb.-Datum:

Anschrift:

.....

Tel.-Nr.:

Email:

.....
Datum

.....
Unterschrift des Probanden/der Probandin oder
des/der Erziehungsberechtigten

7.2 Trainingsanamesebogen



UNIVERSITÄT
BAYREUTH

D-95440 Bayreuth, 26. Januar 2006

INSTITUT FÜR SPORTWISSENSCHAFT

Telefon: 0921/55-3467

Telefax: 0921/55-3468

e-mail: walter.schmidt@uni-bayreuth.de

ABTEILUNG

SPORTMEDIZIN/SPORTPHYSIOLOGIE

Prof. Dr. Walter Schmidt

Erhebungsbogen für die WADA – Studie 2006

Vorname, Name
Strasse, Hausnummer
PLZ, Ort
Telefonnummer
Mobil
Email
Primäre Sportart
Weitere Sportarten
Wann wurde mit einem systematischen Training begonnen?	Jahr
Wann wurde mit dem Training der primären Sportart begonnen?	Jahr
Wie viele Stunden Krafttraining betreiben Sie im Mittel pro Woche?h/Woche

3 beste Wettkampfergebnisse	Veranstaltung Platzierung Zeitpunkt Veranstaltung Platzierung Zeitpunkt Veranstaltung Platzierung Zeitpunkt
Wann beginnt für Sie die Wettkampfsaison?	Zeitraum.....
Wann beginnt für Sie die Regenerations-Phase und wie lange?	Zeitraum.....
Wie ist die Regenerationsphase aufgebaut?	Zeitraum.....



UNIVERSITÄT
BAYREUTH

INSTITUT FÜR SPORTWISSENSCHAFT

ABTEILUNG
SPORTMEDIZIN/SPORTPHYSIOLOGIE
Prof. Dr. Walter Schmidt

D-95440 Bayreuth,

Telefon: 0921/55-3467

Telefax: 0921/55-3468

e-mail: walter.schmidt@uni-bayreuth.de

Fragebogen für Teilnehmer an der WADA – Studie

Liebe Teilnehmer,

wir würden Sie bitten, folgende Fragen möglichst detailliert und exakt zu beantworten. Bei Verständnisschwierigkeiten können Sie gerne nachfragen.

Vor- und Nachname

.....

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1. Wie hoch war Ihr Trainingsumfang der letzten ... Monate im Mittel? | 1. Monat.....h/Woche
2. Monat.....h/Woche
3. Monat.....h/Woche |
| 2. Wie viele Trainingseinheiten haben Sie in den letzten ... Monaten im Mittel pro Woche durchgeführt? |Anzahl/Woche |
| 3. Haben Sie in den letzten ... Monaten Höhenaufenthalte oder ein klassisches Höhenttraining absolviert? | Wenn ja
Wie lange.....Tage
Auf welcher Höhe.....m |
| 4. Haben Sie in den letzten ... Monaten ein Hypoxietraining in Druckkammern, Höhenzelten, Höhenhäusern oder mit Atemmaske durchgeführt? | Wenn ja,
Wie lange war Hypoxiedauer.....h
Auf welcher Höhe.....m |
| 5. Waren Sie in den letzten ... Monaten in einem Trainingslager? | Wenn ja,
Wie lange.....Tage
Wo..... |

-
6. Hatten Sie in den letzten ... Monaten einen Trainingsausfall zu verzeichnen? Wenn ja, Warum?.....
Zeitraum.....
7. Hatten Sie in den letzten ... Monaten Verletzungen? Wenn ja, Welche?.....
8. Waren Sie in den letzten ... Monaten erkrankt? Wenn ja, An was?
9. Haben Sie in den letzten ... Monaten längere Zeit im Bett gelegen? Wenn ja, Zeitraum.....
10. Wurde bei Ihnen jemals ein Eisenmangel diagnostiziert? Wenn ja, Wann?
11. Haben Sie in den letzten ... Monaten eine Eisensubstitution erhalten? Wenn ja, Zeitraum.....
12. Haben Sie in den letzten ... Monaten eine Blutspende durchgeführt? Wenn ja, Datum.....
13. Hatten Sie in den letzten ... Monaten größere Blutverluste, z.B. durch eine OP? Wenn ja, Datum.....
14. Für Frauen:
Haben Sie eine regelmäßige Menstruation? Ja Nein

7.3 Aus dem Dissertationsprojekt hervorgegangene Publikationen und Kongressbeiträge

Aus den beiden Projekten der vorliegenden Doktorarbeit sind bisher zwei Originalartikel entstanden. Der Artikel "Dependence of hemoglobin mass estimation with the optimized CO-rebreathing method on different spectrophotometers" wurde bereits in der renommierten Zeitschrift *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* publiziert. Der Artikel "Total hemoglobin mass and red blood cell profile in endurance-trained and non-endurance-trained adolescent athletes" wurde bereits in der Zeitschrift *European Journal of Applied Physiology* zur Publikation akzeptiert.

Die Ergebnisse zur Nebenfragestellung dieser Dissertation „Bestimmung der totalen Hämoglobinmenge an zwei verschiedenen Spektrophotometern“ wurden auf dem 41. dt. Sportärztekongress in Ulm (2009) anhand einer Posterpräsentation vorgestellt. Diese Posterpräsentation wurde aus 191 Postern mit dem 2. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) ausgezeichnet. Die Präsentation wurde zunächst im Abstract-Band der *Deutschen Zeitschrift für Sportmedizin* und aufgrund der Auszeichnung zusätzlich in einer der folgenden Ausgaben der *Deutschen Zeitschrift für Sportmedizin* als erweiterter Abstract nochmals gesondert publiziert.

Originalartikel

Ulrich, G., Strunz, J., Frese, F., Bärtch, P. & Friedmann-Bette, B. (2010). Dependence of hemoglobin mass estimation with the optimized CO-rebreathing method on different spectrophotometers. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01247.x.

Ulrich, G., Bärtch, P. & Friedmann-Bette, B. (2011). Total hemoglobin mass and red blood cell profile in endurance-trained and non-endurance-trained adolescent athletes. *European Journal of Applied Physiology* (accepted).

Extended Abstract auf Einladung

Ulrich, G., Strunz, J., Frese, F., Bärtch, P. & Friedmann-Bette, B. (2009). Blutgasanalysatoren beeinflussen Ergebnis der Gesamtkörperhämoglobinbestimmung mittels optimierter CO-Rückatmungsmethode. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 60 (11), 10.

Abstract

Ulrich, G., Strunz, J., Frese, F., Bärtch, P. & Friedmann-Bette, B. (2009). Blutgasanalysatoren beeinflussen Ergebnis der Gesamtkörperhämoglobinbestimmung mittels optimierter CO-Rückatmungsmethode. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 60 (7/8), 239.

7.4 Formale Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, Gert Ulrich, geb. 30.05.1980 in Kronach, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig angefertigt, nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Zitate gekennzeichnet habe. Außerdem erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation in dieser oder einer anderen Form nicht anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

(Gert Ulrich)

8 Danksagung

Ich möchte abschließend die Gelegenheit nutzen, mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Birgit Friedmann-Bette für das in mich gesetzte Vertrauen und die Möglichkeit, ein solch umfangreiches wissenschaftliches Projekt durchzuführen, zu bedanken. Besonders möchte ich ihr für die fruchtbare Zusammenarbeit bei der Vorbereitung von Präsentationen und Publikationen herzlich danken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Klaus Roth für die Freiräume zur Erstellung dieser Doktorarbeit.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeiter/innen der Abteilung Sportmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg, Judith Strunz, Dr. Susanne Hupfer, Dr. Kai Schommer, Dr. Rüdiger Schmieder und Dr. Falko Frese für ihre Hilfe und Unterstützung während der Untersuchungen danken. Ein herzliches Dankeschön auch an Dr. Joachim Jost für die unkomplizierte Kooperation mit dem Olympiastützpunkt Rhein-Neckar.

Mein besonderer Dank gilt meinen Studienteilnehmern/innen, ihren Eltern und den Trainern/innen für ihre Mitwirkung bei diesem Projekt und ihre Geduld.