

Naturlig variasjon i hemoglobinmasse hos svært godt trente utholdenhetsutøvere

Ingvild Eia Linnestad

Master i idrettsvitenskap



Seksjon for fysisk prestasjonsevne

Våren 2009

Forord

Jeg er takknemlig overfor alle som har bidratt med stort eller smått til denne masteroppgaven. Jeg vil nevne spesielt:

Jostein Hallén

Jostein har vært min hovedveileder og den som introduserte meg for prosjektet. Takk for at jeg fikk være med på et lærerikt og interessant prosjekt. Jeg er glad for å ha vært en del av det. En stor takk også for hjelp med gjennomlesning og gode, effektive tilbakemeldinger under skriveprosessen.

Hege Wilson Landgraff

Hege vært av avgjørende betydning for prosjektet. Tusen takk for at du hele tiden har vært interessert og begeistret for prosjektet og sørget for at vi har fått gode målinger. Takk også for hyggelig selskap på tur og oppklarende samtaler.

Utøverne

Foruten landslagsutøvere, rekrutterte vi langrennsløpere fra Team Manpower, Team Trøndelag og Team United Bakeries. En stor takk til alle utøverne som stilte opp til målinger. En spesiell takk til sprintlandslaget ved Ulf Morten Aune og roerne ved Tore Øvrebø for imøtekommenhet og positiv innstilling, og også en spesiell takk til utøveren som var på tre de høydeoppholdene.

Til slutt

Det er mange som har betydd noe for prosjektet og for at denne masteren er blitt til. Først og fremst vil jeg rette en takk til Antidoping Norge for midler og for tilgang til data fra deres blodprofil database, Svein Leirstein for opplæring og hjelp på laben, Jan-Inge Hansen på Meteorologisk institutt for informasjon om lufttrykk, Ingrid Ugelstad for hjelp med blodprøver, Olympiatoppens helseavdeling for hjelp med og analysering av veneprøver og Erlend Hem for å ha satt oss i kontakt med rolandslaget. Finally I would like to send a special thank you to Gerald Smith. With his enormous knowledge and excellent teaching skills he has triggered my curiosity and (hopefully) educated me during my years at NIH. Jeg vil også takke for meg etter et fint år ved Seksjonen for fysisk prestasjonsevne.

En stor takk til Bjørnar, Øystein, Ingvild, Beate, Kristoffer og Vidar. Flinkere og hyggeligere masterstudenter finnes ikke.

Til Anders: Takk for støtte og oppmuntring.

Ingvild Eia Linnestad

Tønsberg, 28.05.09

Sammendrag

Blodvolumet og hemoglobinmassen (Hbmasse) er høyere hos utholdenhetsutøvere enn folk som ikke trener utholdenhet. Disse variablene øker med utholdenhetstrening og utøvere prøver å påvirke Hbmassen ytterligere ved hjelp av høydetrening. De siste tiårene har dessuten noen utøvere i utholdenhetsidretter brukt ulovlige midler for å påvirke Hbmassen (bloddoping) og bloddoping anses å være et stort problem innenfor noen idretter. Formålet med dette arbeidet var å undersøke naturlig variasjon i Hbmasse hos utholdenhetsutøvere på høyt nivå gjennom en sesong eller deler av en sesong.

Hbmassen ble målt ved hjelp av karbonmonoksid-rebreathingmetoden (COmetoden) ved flere anledninger i perioden august 2008 – mars 2009. Hemoglobinkonsentrasjon [Hb] og Hct ble i tillegg målt ved én anledning for å beregne blodvolumet. Variasjonen i disse variablene ble undersøkt ut fra verdier fra Antidoping Norge sin blodprofildatabase. Det viktigste funnet i denne studien var at Hbmassen varierer i liten grad i løpet av måleperioden, og sammenlignet med [Hb] er variasjonen i Hbmasse lavere (2,7 % vs. 4,1 %). På bakgrunn av dette konkluderer vi med at Hbmassen bedre beskriver variasjoner i blodet oksygentransportkapasitets hos en utøver i løpet av en sesong enn det [Hb] gjør.

Blant våre utøvere fant vi størst variasjoner i målingene i forbindelse med høyde og sykdom. Høyde er ansett som et stimulus for økt Hbmasse fordi ved høyde opplever kroppen et redusert oksygentrykk i omgivelsesluften og dette stimulerer til økt produksjon av røde blodceller. Gruppen som hadde opphold i høyden av ulik varighet i denne studien hadde en gjennomsnittlig økning i Hbmasse på 4,0 %. Mekanismene som påvirker produksjonen av røde blodceller ved sykdom og/eller fravær av trening hos godt trente er ikke like godt kjent. Denne studien har gjort noen observasjoner som tyder på at reduksjon/avbrekk fra trening hos denne gruppen er assosiert med reduksjon i Hbmasse. Flere studier er imidlertid nødvendig for å undersøke effekten av sykdom/skade og også langvarige oppfølginger som kan gi en bedre forståelse av de genetiske aspektene ved Hbmasse.

Nøkkelord: Hbmasse, COrebreathing, blodprofiler, sesongvariasjoner.

Forkortelser

Forkortelse	Betegnelse	Enhet
Hbmasse	Hemoglobinmasse	g
Hct	Hematokrit	%
[Hb]	Hemoglobinkonsentrasjon	g·dl ⁻¹
Hb	Hemoglobin	-
BV	Blodvolum	ml
PV	Plasmavolum	ml
RCV	Volum av røde blodceller	ml
HbCO	Karboksihemoglobin	%
AV-O ₂ diff	Arteriovenøs oksygensdifferanse	ml·l ⁻¹
EPO	Erythropoietin	
rhEPO	Recombinant human erythropoietin	
CERA	Continous erythropoietin receptor activator	
NESP	Novel erythropoiesis stimulating protein	

INNHold

1. INNLEDNING	3
<hr/>	
1.1 Bakgrunn	3
1.2 Problemstilling	4
2. TEORI	5
<hr/>	
2.1 Hematologi	5
2.2 Blodvolum og hemoglobin	6
2.2.1 Blodvolum	6
2.2.2 Hemoglobin	9
2.3 Det maksimale oksygenopptaket og hemoglobinmasse	12
2.3.1 Det maksimale oksygenopptaket	12
2.3.2 Hemoglobinmasse og prestasjon	13
2.4 Hva påvirker hemoglobinmassen?	14
2.4.2 Trening	14
2.4.3 Høydetrening	15
2.4.4 Kjønn	16
2.5 Bloddoping	16
2.5.1 Blodoverføring	17
2.5.2 Recombinant human erythropoietin	18
2.5.2 Hvordan avsløre dopingmisbruk?	18
2.6 Karbonmonoksidmetoden	20
2.6.1 Bakgrunn	20
2.6.2 Metodens styrke	21
3. METODE	23
<hr/>	
3.1 Forsøkspersoner	23
3.2 Testoppsett	24
3.2.1 Måling av hemoglobinmasse og blodvolum	24
3.2.2 Utstyr	24
3.2.3 Gjennomføring	25
3.2.4 Utrengninger	27
3.3 Kartlegging av hemoglobinmasse og blodvolum	28
3.4 Variasjon i Hbmasse i løpet av en sesong	28

3.5 Endring i Hbmasse i forbindelse med høydeopphold og sykdom/skade	28
3.6 Endringer i blodverdier i forbindelse med tre etterfølgende høydeopphold for én utøver	28
3.7 Blodprofildata	29
3.7.1 Forsøkspersoner	29
3.7.2 Testoppsett	29
3.7.3 Variasjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit i løpet av en sesong	29
3.8 Statistikk	30
4. RESULTAT	31
<hr/>	
4.1 Hemoglobinmasse og blodvolum	31
4.2 Variasjon i hemoglobinmasse	33
4.2.1 Endringer i forbindelse med treningsavbrekk og høydetrening.	33
4.3 Variasjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit	35
4.4 Variasjon i ulike blodparametre i forbindelse med flere høydeopphold for én utøver	37
5. DISKUSJON	39
<hr/>	
5.1 Absolutt hemoglobinmasse og blodvolum	39
5.2 Variasjon i hemoglobinmasse	41
5.2.2 Høyde- og treningseffekt	42
5.2.3 Sykdom vs. skade	43
5.3 Variasjon i hemoglobinmasse sammenlignet med hemoglobinkonsentrasjon	43
5.6 Antidopingperspektiv	44
5.1 Studiens begrensninger	45
5.7 Oppsummering	46
LITTERATURLISTE	47
Bøker og artikler	47
Webdokumenter	51

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

“The sad reality is there is still an enormous amount of work to be done. Doping continues to occur, and it rapidly changes. There are athletes who are still lured by the glory of winning at all costs. And there are members of the athlete entourage still motivated to profit from an athletes' doping while risking little themselves” (John Fahey, <http://www.wada-ama.org>)

Sitatet er hentet fra World Anti-Doping Agency sine nettsider og er kreditert foran John Fahey. Det forteller at antidopingarbeidet, til tross for at det har kommet et stykke på vei, fortsatt har utfordringer som må takles. Stadig er det nye avsløringer av utøvere som har brukt ulovlige midler på veien til suksess. Bloddoping er utholdenhetsidrettens største utfordring og det har én hensikt, å øke mengden hemoglobin i kroppen.

Hemoglobinet er kroppens transportør av oksygen og for eliteutøvere i utholdenhetsidretter har hemoglobinmassen (Hbmassen) stor innvirkning på det maksimale oksygenopptaket og er dermed en begrensende faktor for prestasjonen. Blodvolum og hemoglobinmassen (Hbmasse) er høyere hos utholdenhetsutøvere enn folk som ikke trener utholdenhet, disse variablene økes ved utholdenhetstrening og utøvere prøver å påvirke Hbmassen ytterligere ved hjelp av høydetrening.

Det økte blodvolumet påvirker altså det maksimale oksygenopptaket. Kort fortalt skjer det via økt fylning av hjertet som følge av det økte blodvolumet. Den økte fylningen av hjertet øker slagvolumet som i hovedsak er den faktoren som bestemmer minuttvolumet.

Stadig mer raffinerte dopingmetoder dukker opp og dopingjegerne må stadig utvikle nye teknikker og metoder dersom de skal fortsette og avsløre de som har brukt ulovlige metoder for å få en bedre prestasjon. Av de seneste tilskuddene til antidopingarbeidet er opprettelsen av såkalte biologiske pass. Hver utøver har sitt biologiske pass og dette inkluderer individuelle blodprofiler. En blodprofil sier noe om variasjonen i ulike blodverdier, og hvor stort avvikene er mellom flere etterfølgende målinger. Hemoglobinkonsentrasjonen ([Hb]) inngår i disse blodprofilene som en måte å overvåke blant annet hemoglobinmengden i blodet. Denne variabelen er imidlertid sensitiv overfor endringer i plasmavolumet, og vil ikke direkte kunne fange opp endringene i Hbmassen. En utøver vil kunne øke sin Hbmasse ulovlig og samtidig øke plasmavolumet og med det holde konsentrasjonen relativt stabil. Som en tilleggsvariabel til blodprofilene har derfor ulike grupper forslått Hbmasse målt ved hjelp av karbonmonoksid-rebreathingmetoden (CO-metoden, Eastwood et al., 2008; Prommer et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Pottgiesser et al., 2007). Denne metoden innebærer ingen

radioaktivitet og merker Hbmolekylet ved hjelp av CO. Dosen CO som gis er langt innenfor grensene for hva som er forsvarlig og den kan brukes til å gjøre gjentatte målinger av utøverne over kortere eller lengre perioder. Skal metoden implementeres i antidopingarbeidet er det i tillegg til at metoden er valid og reliabel, viktig at vi kjenner til normal variasjonen blant de beste utøverne. På denne måten kan vi danne oss et bilde av hva som er variasjoner i Hbmasse som følge av naturlige stimuli (trening, høyde, sykdom og arv) og hvilke variasjoner som kommer som følge av bloddoping.

1.2 Problemstilling

Denne studien har til hensikt å undersøke naturlig variasjon i Hbmasse hos svært godt trente utholdenhetsutøvere.

2. Teori

2.1 Hematologi

Blodet består av et stort antall celler (røde og hvite blodceller) og cellefragment (blodplater) som er oppløst i en væske kalt plasma (Widmaier, Raff & Strang 2006). Av blodcellene utgjør de røde blodcellene mer enn 99 prosent av den totale andelen celler, og disse har som hovedoppgave og transportere oksygen rundt i kroppen (Elliott, 2008). Vi kaller summen av volumene av røde blodceller og plasma for blodvolum ($RCV + PV = BV$, Sawka, Convertino, Eichner, Schneider & Young 2000). Blodvolumet er normalt for utrente omtrent $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ som betyr at en person på 70 kg vil ha omtrent 5 liter blod. Andelen røde blodceller kalles for hematokrit (Hct), og i gjennomsnitt ligger den på 45 og 42 % for henholdsvis menn og kvinner (Widmaier et al., 2006). Et annet mål på blodets kapasitet for å frakte oksygen, i tillegg til Hct, er konsentrasjonen av hemoglobin (Hb). Hb er et protein som det finnes store mengder av i de røde blodcellene som kan binde til seg oksygen i lungene og slippe det fra seg til for eksempel arbeidende muskler. Normalverdier for hemoglobinkonsentrasjonen ([Hb]) er omkring $16 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ for menn og $14 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ for kvinner (tabell 2.1, Widmaier et al., 2006). Dersom overskuddet av rødeblodceller blir stort nok oppstår en tilstand som kalles polycytemi. Per definisjon karakteriseres [Hb] over $18,0 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ for menn og $16,5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ for kvinner eller hematokritverdier over henholdsvis 53 % og 47 % som polycytemi (tabell 2.1, http://www.snl.no/.sml_artikkel/polycytemi, hentet 29.03.09). Når blodets kapasitet for å frakte oksygen er redusert oppstår en tilstand som kalles anemi (tabell 2.1, http://www.snl.no/.sml_artikkel/anemi, hentet 14.05.09). Dette kan skyldes at det totale antallet røde blodceller er redusert, at hver røde blodcelle inneholder en lavere konsentrasjon av Hb eller en kombinasjon av begge de to faktorene (Widmaier et al., 2006).

Tabell 2.1 Oversikt over blodets ulike tilstander (anemisk, normal og polycytemisk) uttrykt ved hemoglobinkonsentrasjonen ([Hb]).

Tilstand	[Hb] ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$)	
	Menn	Kvinner
Anemi [*]	< 13,0	< 12,0
Normal [†]	16,0	14,0
Polycytemi [‡]	> 18,0	> 16,5

^{*} Stein A. Evensen, Store norske leksikon, snl.no, 14.05.09 http://www.snl.no/.sml_artikkel/anemi

[†] Widmaier et al., 2006

[‡] Stein A. Evensen, Store norske leksikon, snl.no, 29.03.09 http://www.snl.no/.sml_artikkel/polycytemi

De røde blodcellene produseres i benmargen og den modne rød blodcelle har verken kjerne eller organeller. Det betyr at den ikke er i stand til å opprettholde sin normale struktur i mer enn omtrent 120 dager (Widmaier et al., 2006). For idrettsutøvere er levetiden noe kortere på grunn av et større stress som følge av trening og konkurranse (Ekblom, 2002b). Den relativt korte levetiden gjør at det stadig må produseres nye røde blodceller. Hvert sekund produseres det 2 til 3 millioner røde blodceller og produksjonen er avhengig av kroppsstørrelse, treningsbakgrunn, blodtap, hypoksi og andre faktorer (Ekblom, 2002b). De røde blodcellene som blir produsert trenger 1-4 dager for å modnes og kalles i denne tiden for retikulocytter. Retikulocytene har et større volum enn de røde blodcellene, men inneholder samme mengde Hb, som gjør [Hb] lavere (Banfi, 2008).

Produksjonen av røde blodceller styres primært av hormonet erythropoietin (EPO). EPO skiller ut i blodet av nyrene og stimulerer benmargen til å forme nye røde blodceller (Widmaier et al., 2006). I situasjoner der nyrene oppfatter at det er en reduksjon i oksygentilgangen (hypoksi) som skjer som følge av ulike sykdommer eller opphold i høyden, vil kroppen øke produksjonen av EPO som vil stimulere til økt dannelse av røde blodceller. Prosessen der forløperne til de røde blodcellene prolifererer og differensierer og blir til røde blodceller kalles for erythropoiese (Elliot, 2008). Utholdenhetsutøveren reiser opp i høyden slik at kroppen skal oppleve hypoksi og som følge av dette (forhåpentligvis) øke sitt volum av røde blodceller og med det sin Hbmasse. For ikke-utholdenhetsrente vil trening i lavlandet over tid være nok til å øke volumet av røde blodceller (Sawka et al., 2000). Andre utøvere igjen tyr til bruk av ulovlig midler eller metoder som recombinant human EPO (rhEPO) eller blodoverføring (autolog eller homolog) for å få økt volum av røde blodceller.

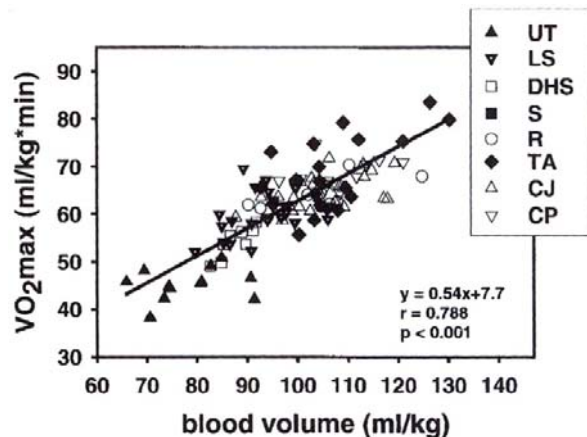
2.2 Blodvolum og hemoglobin

Jeg vil nå forsøke å utdype de fysiologiske faktorene som er mest sentrale i forhold til prestasjonen i utholdenhetsidretter. Det er mange faktorer som spiller inn, men et høyt maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) som følge av et høyt minuttvolum (MV) og en stor hemoglobinmasse (Hbmasse) er sentralt.

2.2.1 Blodvolum

Tverrsnittstudier har vist at blodvolumet hos trente er 20 – 25 % høyere enn det er for utrente (Convertino, 2007). Brotherhood, Brozović & Pugh (1974) fant at blodvolumet hos trente mellom- og langdistanseløpere (34 menn) var på $93 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$, mens utrente (12 menn) hadde et blodvolum på $75 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. Dill et al. (1974, sitert i Convertino, 1991) målte blodvolumet hos 12 trente mannlige løpere og fant at det var 21 % høyere enn for 12 utrente menn ($104 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $85 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$). Et høyere

blodvolum virker inn på minuttvolumet via et økt slagvolum (SV) og økt endediastolisk volum (EDV). Når man har et høyere blodvolum gir det en lavere hjerterefrekvens i både hvile og arbeid (McArdle, Katch & Katch, 2001). Grunnen er at hos utrente sirkulerer slagvolumet på 71 ml rundt i kretsløpet omtrent 70 ganger i minuttet for å opprettholde et minuttvolum på 5 liter. En utholdenhetstrent trenger kun 50 slag i minuttet for det samme minuttvolumet fordi slagvolumet i hvile kan være opp mot 100 ml. Det er en betydelig treningseffekt på blodvolumet og effekten er tilstede hos kvinner og menn, unge som gamle (Convertino, 1991). Det er også sannsynlig at genetiske faktorer spiller inn for maksimalt blodvolum. Blant annet fant Heinicke et al. (2001) ingen bevis for at det høyeste blodvolumet forekommer hos utøvere i idretter som bruker mest muskelmasse og krever det høyeste minuttvolum, så trening alene er trolig ikke ansvarlig for det høye blodvolumet. Den samme gruppen fant at det maksimale oksygenopptaket har en signifikant sammenheng med blodvolumet og indikerte at variasjonen i blodvolum kan forklare 62 % av variasjonen i VO_{2max} (figur 2.1). Studien inkluderte utøvere fra ulike idretter (alpint, svømming, mellom- og langdistanseløping, triatlon og syklist, junior og profesjonelle), samt utrente og mosjonister.

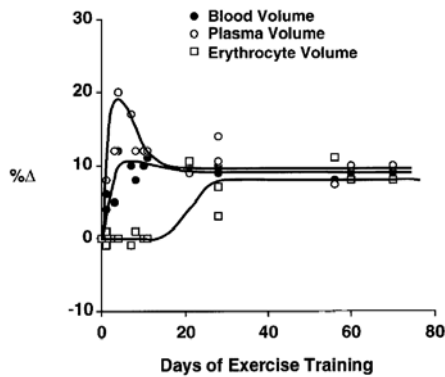


Figur 2.1 Sammenhengen mellom det maksimale oksygenopptaket (VO_{2max}) og blodvolumet hos idrettsutøvere fra ulike idretter, samt utrente og mosjonister. (UT = utrente, LS = mosjonister, DHS = alpin, S = svømmere, R = løpere, TA = triatleter, CJ = syklist junior og CP = profesjonelle syklist). Figuren er hentet fra Heinicke et al., 2001.

Volumet av røde blodceller og plasmavolumet utgjør blodvolumet og kan endre seg uavhengig av hverandre (Sawka et al., 2000). Endringer i volumet av røde blodceller reguleres i hovedsak av EPO, mens plasmavolumet fortrinnsvis reguleres av volumet av ekstracellulærvæske (Sawka et al., 2000). En treningsøkt skaper et stress som fører til et væsketap og en liten reduksjon i plasmavolumet. Reduksjonens størrelse avhenger av metabolske krav og temperatur og den setter i gang endokrine prosesser som fører til at kroppen skiller ut mindre væske gjennom mindre urin og samtidig gjør oss mer tørste slik at væskeinntaket øker (Convertino, 2007). Mengden og intensiteten på treningsøkten

bestemmer hvor stor responsen blir, og de største økningene i plasmavolumet ses hos utøvere i utholdenhetsidretter som følger harde treningsopplegg (Shaskey & Green, 2000). Når det gjelder effekten av trening på volumet av røde blodceller er ikke dette like godt forstått. Shoemaker, Green, Coates, Ali & Grant (1996) fant ingen økning i volumet av røde blodceller hos aktive studenter etter 11 uker med sykkeltraining, og de fant heller ingen økning i EPOkonsentrasjonen. Allikevel viser Brotherhood et al. (1974) at Hct og [Hb] er den samme hos trente og utrente selv om de trente forsøkspersonene har 29 % høyere plasmavolum og 18 % høyere volum av røde blodceller. Dataene indikerer en treningseffekt på begge volumene og at en relativt større økningen i plasmavolumet sammenlignet med volumet av røde blodceller ikke gir utslag i [Hb] og Hct. Schmidt & Prommer (2008) tror at ved trening på havnivå skjer det ingen direkte påvirkning av erythropoiesen, men en indirekte adaptasjon i Hbmassen for å gjenopprette [Hb] til normalverdien for utøveren etter at det har skjedd en plasmautvidelse.

I en oversiktsartikkel drøfter Sawka et al. (2000) hvordan blodvolumet responderer på ytre stress. De finner fram til 23 longitudinelle studier som fanger opp en økning i blodvolumet med utholdenhetstrening. De undersøker videre om økningen skyldes endringer i volumet av røde blodceller, plasma eller begge deler. De fant at i halvparten av studiene økte både volumet av røde blodceller og plasma, og videre at tidsforløpet for endringene var forskjellig for de to volumene. Figur 3.1 viser endringer i plasmavolum og volum av røde blodceller, samt den totale endringen i blodvolumet over tid. Det er tegnet opp streker mellom punktene for å illustrere hvordan plasmavolumet øker omtrent umiddelbart etter treningen er startet, mens volumet av de røde blodcellene først øker etter 2-3 uker med trening. Figuren viser at det skjer en økning på omtrent 8 – 10 % i blodvolumet etter omtrent 30 dager med trening før det deretter holder seg relativt stabilt. Man tror at etter 2 – 4 uker med trening så vil økning i blodvolumet distribueres omtrent likt mellom økning i plasma volum og volumet av røde blodceller (Convertino, 2007).



Figur 2.2. Endringer i blodvolum, plasmavolum og volum av røde blodceller med trening. Data presenter for 18 studier der hvert punkt på figuren illustrerer den gjennomsnittlige endringen i studien. Strekene er tegnet inn. Figuren er hentet fra Sawka et al., 2000.

2.2.2 Hemoglobin

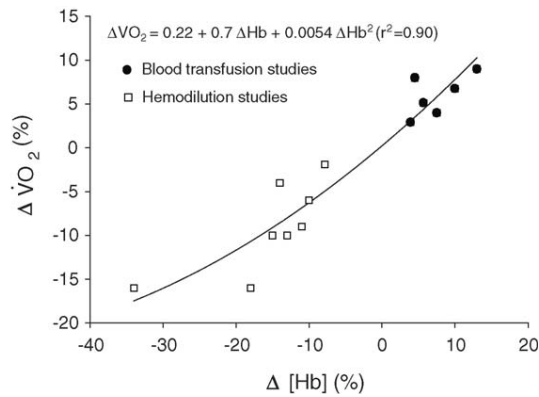
Hb-molekylet er sammensatt av fire heme-grupper som hver har et jernatom festet til seg (Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts & Walter, 2002). Heme gir Hb, og dermed blodet, den røde fargen og er i stand til å binde til seg oksygen i lungene og frakte det ut til vevet der det gir det fra seg (Alberts et al., 2002). Dette er Hbets mest sentrale oppgave. Det finnes i kroppen mer enn 25 billioner røde blodceller som hver har i seg 280 millioner Hb-molekyler (McArdle et al., 2001). Hb utgjør 99% av proteinene i cytosol i modne røde blodceller (Elliott, 2008). Ettersom Hb binder til seg oksygen legger den store Hb-mengden i de røde blodcellene til rette for at det kan fraktes omkring 70 ganger mer oksygen rundt i kroppen enn det som ville vært mulig dersom oksygen bare skulle fraktes oppløst i plasma (McArdle et al., 2001). Denne kapasiteten er økt hos godt utholdenhetstrening på grunn av at kroppens kapasitet for å transportere oksygen har tilpasset seg det stadig økende behovet (Elliott 2008).

Hemoglobinet er sentralt i oksygentransporten i kroppen og de neste avsnittene vil blant annet gå nærmere inn på hemoglobins rolle og egenskaper. Mange idrettsutøvere har et forhold til [Hb] da den relativt enkelt kan måles ved en veneprobe, og den omtales "på folkemunne" som Hb-mengde. Dette er upresist da [Hb] angir konsentrasjonen av Hb i blodet. Variasjoner i plasmavolumet kan forvirre utøverne til å tro at Hb-mengden har økt fordi [Hb] er forhøyet, selv om for eksempel dehydrering kan være den egentlige årsaken til den høyere [Hb]. Chapman, Stray Gundersen og Levine (1998) undersøkte individuell respons på høydetrening og fant at både gruppen klassifisert som ikke-responder og responderne hadde økt sin [Hb] som følge av høydeoppholdet. Bare responderne hadde en økning i volumet av røde blodceller (8 %) etter høydeoppholdet og bare responderne forbedret prestasjonen ved havnivå ved pretest. Hb-masse er et bedre mål på den

absolutte oksygentransportkapasiteten hos mennesker, og bør brukes dersom man ønsker å undersøke effekten av (høyde)trening på Hbmasse. [Hb] er nyttig dersom den relative mengden Hb i blodet er av interesse.

Hemoglobinkonsentrasjon

[Hb] for utholdenhetsutøvere er lavere enn for befolkningen generelt, og forskjellene er størst når man sammenligner elite utøvere med en kontrollgruppe (Shaskey & Green, 2002). En lavere [Hb] kommer som følge av at den prosentvise økningen i plasmavolumet er større enn økningen i mengden Hb (ibid). Hva som skjer når man gjør endringer i [Hb] er forsøkt kartlagt og man har gjentatte ganger sett at akutte endringer i [Hb] har påvirket VO_{2maks} og prestasjonen i utholdenhetsidretter (ibid). Ekblom, Goldbarg & Gullbring (1972) demonstrerte i 1972 hvordan en 13 % økning i [Hb] økte VO_{2maks} og tid-til-utmattelse med henholdsvis 9 og 23 %. Fire uker før eksperimentet skulle gjennomføres ble forsøkspersonene tappet for 800 – 1200 ml med blod som de satte inn igjen på eksperimentdagen. De fant at maksimalt minuttvolum, hjertefrekvens og slagvolum var uavhengig av [Hb]. Dette indikerte at økningen i VO_{2maks} skyldtes en økning i maksimal oksygenleveranse som følge av et økt oksygeninnhold i det arterielle blodet. Senere fant Ekblom, Wilson & Åstrand (1976) en sterk korrelasjon mellom endringer i VO_{2maks} og endringer i [Hb] og dette styrket teorien om at det er en sterk forbindelse mellom VO_{2maks} og maksimal oksygenleveranse. Figur 2.3 (hentet fra Calbet, Lundby, Koskolou & Boushel, 2006) viser et sammendrag av ulike studier som har undersøkt sammenhengen mellom den relative endringen i [Hb] og VO_{2maks} ved en akutt manipulering av [Hb]. Figuren skiller mellom studier som har redusert [Hb] ved å øke plasmavolumet og studier som har økt [Hb] ved blodoverføring, referert til som henholdsvis "hemodilution studies" og "blood transfusion studies". Det fremkommer av figuren at akutte endringer i [Hb] påvirker VO_{2maks} . [Hb] vil reduseres når etter blodtapping på grunn av at reduksjonen i blodvolumet kompenseres for av en økning i plasmavolumet uten at mengden Hb øker. Dette reduserer blodets oksygentransportkapasitet ved samme minuttvolum som før blodtappingen (Calbet et al., 2006). Det er også en liten reduksjon i blodvolumet, men denne reduksjonen er trolig av liten betydning for VO_{2maks} (ibid). En reduksjon i VO_{2maks} etter inhalering av CO eller som følge av akutt høyde fører til redusert oksygeninnhold i blodet trolig på grunn av en manglende evne til å øke minuttvolumet (ibid).



Figur 3.1 Forholdet mellom akutte endringer i hemoglobinkonsentrasjonen ($\Delta[\text{Hb}]$) og hvordan dette endrer det maksimale oksygenopptaket ($\Delta\text{VO}_{2\text{maks}}$). Figuren viser en god sammenheng mellom akutte endringer i $[\text{Hb}]$ og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ ($r=0,95$). Hvert punkt på figuren representerer et studie. Figuren er hentet fra Calbet et al. (2006).

Hemoglobinmasse

Hbmassen er mengden Hb i kroppen. Med CO-breathingmetode kom en fremgangsmåte som gjorde det mulig å måle Hbmasse regelmessig og på en reliabel og valid måte (Gore et al., 2005). Variasjonen i Hbmasse har vist seg å være mindre enn for andre blodparametere ($[\text{Hb}]$, Hct, BV). Hvor mye av variasjonen mellom to individer som skyldes arv er ikke tilstrekkelig kartlagt, men tverrsnittundersøkelser indikerer at trening og høydeopphold spiller en rolle for Hbmasse. Det er ikke fullt ut kjent hvordan trening påvirker Hbmassen, men studier har vist at utholdenhetstrening har en høyere Hbmasse enn utrente (Heinicke et al., 2001). Videre vet man at hypoksi stimulerer erythropoiesen og studier viser en større Hbmasse blant de som bor i høyden (Heinicke et al., 2003). Den mest effektive måten å øke Hbmassen på er via bloddoping, mer om dette i kapittel 2.5 Bloddoping.

Variasjon i Hbmasse har blitt studert i flere sammenhenger blant annet i en studie av 15 triatleter og 9 syklistere som ble målt fem ganger i løpet av et treningsår (Prommer, Sottas, Schoch, Schumacher & Schmidt, 2008). Gruppen fant at den totale variasjonen hos disse utøverne var på 2,2 %. På bakgrunn av dette hevder de at det er svært lite biologisk variasjon i Hbmassen i løpet av et treningsår. Videre har en studie av 6 aktive mannlige mosjonister, målt over 100 dager, vist en gjennomsnittlig variasjon på 2,2 % (Eastwood, Hopkins, Bourdon, Withers & Gore, 2008). En i gruppen hadde gitt blod i løpet av perioden og uten denne personen er variasjonen på 2,0 % for 5 aktive mosjonister. En metodestudie gjennomført ved NIH har vist at en variasjon på 2,0 % hos 5 kontroller målt fire ganger. I tillegg til å dokumentere en relativt stabil Hbmasse indikerer metodestudien at vi kan forvente en 4 % variasjon i målingene og som vi ikke med sikkerhet kan si om kommer som følge av biologisk variasjon eller variasjon i målingene. Tilgjengelig data tyder på at Hbmassen holder seg stabil selv over relativt lang tid.

2.3 Det maksimale oksygenopptaket og hemoglobinmasse

Hbmasse er direkte knyttet til kapasiteten for å frakte oksygen fordi mer Hb vil kunne binde til seg mer oksygen og frakte det ut til blant annet musklene som forbruker det. På samme måte som at det er den aerobe kapasiteten relativt til kroppsmasse som er interessant ($VO_{2maks} = \text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) vil Hbmassen relativt til kroppsvekt si noe om den relative kapasiteten for å frakte oksygen. Godt utholdenhetstrening har en relativ Hbmasse som er høyere enn utrente og kan derfor i teorien tilby hvert gram kroppsmasse mer oksygen enn det utrente kan. De følgende kapitlene tar for seg forholdet mellom VO_{2maks} og Hbmasse og hva Hbmassen har å si for prestasjonen.

2.3.1 Det maksimale oksygenopptaket

VO_{2maks} er definert som den maksimale mengden oksygen som kan bli tatt opp og utnyttet i kroppen under svært anstrengende fysisk aktivitet (Basset & Howley, 2000). Utholdenhetsidretter involverer bruk av store muskelgrupper over lang tid og forutsetter en høy VO_{2maks} og man har sett at prestasjonen i utholdenhetsidretter korrelerer godt med den maksimale arbeidskapasiteten (Heinicke et al., 2001). Faktorer som påvirker VO_{2maks} har blitt studert i stor utstrekning siden Hill & Lupton adresserte spørsmålet for første gang i 1923 (Ekblom, 2002a). Det klassiske synet baserer seg på Hill og Lupton sine resultater og går ut på at VO_{2maks} begrenses av hjertets evne til å levere nok oksygen til de arbeidende musklene (Levine, 2008). Ved å øke eller redusere den perifere oksygenleveransen (hvor mye oksygen den arbeidende muskelen tilbys fra blodet) uten samtidig å endre oksygentrykket arterielt endrer VO_{2maks} seg (ibid). Det klassiske synet har bred støtte i den vitenskapelige litteraturen i dag (Basset & Howley, 2000). Med utholdenhetstrening øker VO_{2maks} via økt minuttvolum og økning i arterieovenøs oksygendifferanse. Longitudinelle studier viser at økningen i hovedsak skyldes økning i maksimalt minuttvolum (Basset & Howley, 2000).

Ficks ligning

Ficks ligning er sentralt når vi snakker om VO_{2maks} (ligning 2.1):

$$VO_{2maks} = SV \times HF \times AV-O_2diff \quad \text{Ligning 2.1}$$

der slagvolumet (SV), og hjertefrekvensen (HF) utgjør MV som sammen med den arteriovenøse oksygendifferansen ($AV-O_2diff$) er de bestemmende faktorene for det maksimale oksygenopptaket (VO_{2maks}). Dersom MV og/eller $AV-O_2diff$ øker vil også VO_{2maks} øke (Åstrand, Rodahl, Dahl & Strømme, 2003). For en gjennomsnittlig voksen i hvile er minuttvolumet på omtrent 5 liter per minutt (HF = 72 slag/minutt og SV = 0,07 liter/slag, Widmaier et al., 2006) og bestemmer sammen med [Hb] hvor mye oksygen kroppen tilbys. Minuttvolumet er den faktoren som har størst betydning for VO_{2maks} og beregninger har vist at 70 – 85 % av begrensningene i VO_{2maks} er forbundet med det

maksimalt minuttvolumet (Bassett & Howley, 2000). Ettersom den maksimale hjertefrekvensen ikke er trenbar i noen særlig grad er maksimal hjertefrekvens omtrent den samme hos utholdenhetsutøvere som i normalbefolkningen (Ekblom, 2002a). Utholdenhetstrening vil redusere hjertefrekvensen i hvile og på submaksimale belastninger (McArdle et al., 2001), men et stort minuttvolum oppnås i hovedsak gjennom et stort slagvolum (>200ml ved maksimal innsats, Ekblom 2002a). Mekanismene som virker inn på slagvolumet er flere, men den faktoren som er av størst betydning for VO_{2maks} er en økt fylling av hjertet gjennom at det endediastoliske volumet (EDV)¹ øker. Mekanismen har fått navnet "Frank-Starling mekanismen" og handler om at økt tilbakestrømningen av venøst blod til hjertet øker minuttvolumet fordi slagvolumet øker som følge av økningen i EDV (Widmaier et al., 2006). Allerede i 1930 hadde man bevis for at trente hadde høyere slagvolum enn utrente, og i dag er det enighet om at variasjon i maksimalt slagvolum er hovedårsaken til en observert variasjon i normalverdier for VO_{2maks} hos trente og utrente på samme alder (Basset & Howley, 2000).

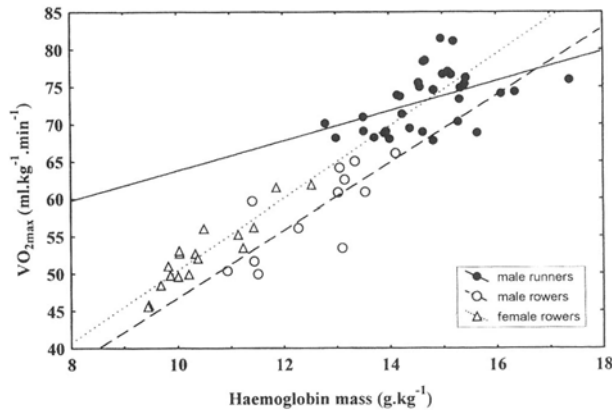
Forskjellen i oksygeninnhold i arterielt og venøst blod bestemmer AV-O₂diff sammen med [Hb] (Ekblom, 2002a). I hvile er en det normalt å ha en AV-O₂diff på 40 – 50 ml oksygen per liter blod (McArdle et al., 2001). Under fysisk aktivitet kan AV-O₂diff øke til nesten 150 ml oksygen per liter blod fordi cellene forbruker mer oksygen (ibid). Når mer oksygen forbrukes får vi et fall i oksygentrykket i vevene og dette fører igjen til at Hb raskere og lettere slipper fra seg større mengder oksygen der det er behov for det (ibid). I hovedsak er det [Hb] som bestemmer hvor stor AV-O₂diff er og derfor vil endringer i [Hb] under trening har en direkte innvirkning på VO_{2maks} og fysisk prestasjonsevne (Ekblom, 2002a). Det vil si at dersom minuttvolumet er det samme kan endringer i [Hb] alene ha en innvirkning på AV-O₂diff og dermed VO_{2maks} . En økning i Hbmasse under disse forholdene vil føre til at blodet har kapasitet til å tilby musklene mer oksygen. Ved blodoverføring eller bruk av EPO kan [Hb] og Hbmassen øke og vi får en gunstig effekt på AV-O₂diff. Den viktigste faktoren som fører til endringer i VO_{2maks} er allikevel minuttvolumet.

2.3.2 Hemoglobinmasse og prestasjon

VO_{2maks} brukes som et mål på den prestasjonsevnen i utholdenhetsidretter. Blodmanipulasjoner, som blodoverføring og rhEPO, har vist at akutte endringer i blodets egenskaper har en direkte innvirkning på VO_{2maks} , og den beste sammenhengen har man funnet mellom Hbmasse/RCV og VO_{2maks} (Schmidt & Prommer, 2008) Endringer i Hbmasse på 1 g endrer VO_{2maks} med $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ (ibid). De første til å undersøke sammenhengen mellom relativ Hbmasse ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) og VO_{2maks} ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ved hjelp av COmetoden gjorde dette på godt trente løpere og roere (Gore, Hahn, Burge &

¹ Det endediastoliske volumet er volumet av blod som hjertet er fylt med på slutten av diastolen (hjertermuskulens hvilefase).

Telford, 1997). De fant en signifikant korrelasjon for alle tre gruppene og den sterkeste sammenhengen fant de hos de kvinnelige roerne ($r=0,92$, figur 3.3). Heinicke et al. (2001) fant også en signifikant sammenheng mellom både absolutt Hbmasse ($r=0,7$) og Hbmasse relativ til kroppsvekt ($r=0,7$) og VO_{2maks} når de undersøkte 131 menn (utrente, mosjonister og idrettsutøvere). Basert på sine funn foreslår Gore et al. (1997) og Heinicke et al. (2001) at 52 % av variasjonen i VO_{2maks} forklares av variasjon i Hbmasse,



Figur 2.4 Sammenhengen mellom hemoglobinmasse og det maksimale oksygenopptaket (VO_{2maks}). Sammenhengen er sterkest for de kvinnelige roerne ($r=0,92$, åpne trekanter) sammenlignet med de mannlige roerne ($r=0,79$, åpne sirkler) og løperne ($0,48$, lukkede sirkler). En $r^2 = 0,52$ ble funnet for de tre gruppene samlet. Figuren er hentet fra Gore et al., 1997.

2.4 Hva påvirker hemoglobinmassen?

2.4.2 Trening

Tverrsnittsundersøkelser har vist at den totale Hbmassen er høyere hos utholdenhetstrenerne. En oversikt over [Hb]-, Hct- og Hbmasseverdier for ulike grupper idrettsutøvere og en kontrollgruppe er presentert i tabell 2.2. Hbmassen til utholdenhetsutøverne (løp, sykkel, triatlon og langrenn) er omtrent 40 % høyere enn hos utrente, og også alpinistene (12 %) og svømmerne (20 %) har lavere Hbmasse enn denne gruppen. Studier som har hatt til hensikt å undersøke effekten av trening på Hbmasse og røde blodceller over tid produsert sprikende resultater. Gore et al. (1997) undersøkte løpere og roere på elitenivå og fant at 12 uker med trening ikke førte til endringer i Hbmassen til tross for at VO_{2maks} økte med 7,8 %. Eastwood et al., 2008 referer til andre studier som ikke finner en effekt på volumet av røde blodceller etter utholdenhetstrening i perioder fra 12 dager til 3 måneder. En studie med trening av lengre varighet (9 måneder) fant at Hbmassen økte med 9 % hos en gruppe mosjonister (Schmidt & Prommer, 2008). Kanskje har trening over lengre tid en effekt på Hbmasse, men som tidligere drøftet er mekanismene som regulerer produksjonen av røde blodceller i

forbindelse med trening ikke godt nok kjent. Kanskje kommer effekten av trening på Hbmasse kun inn for å gjenopprette balansen i [Hb] som en følge av økningen i plasmavolumet (Schmidt & Prommer, 2008). Overvåkning over lengre tid med flere parametre knyttet til produksjon av røde blodceller må til for at effekten av trening på røde blodceller kan forklares.

Tabell 2.2 Oversikt over hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]), hematokrit (Hct) og hemoglobinmasse (Hbmasse) hos ulike grupper idrettsutøvere. Tabellen er hentet fra Heinicke et al., 2001.

	[Hb] (g·dl ⁻¹)	Hct (%)	Hbmasse (g)	Hbmasse (g·kg ⁻¹)*
Utrente	15,3 ± 0,8	45,8 ± 2,0	913 ± 133	11,1
Mosjonister	15,4 ± 0,9	46,0 ± 2,6	959 ± 132	13,1
Alpint	15,4 ± 0,6	44,8 ± 1,6	1020 ± 84	12,3
Svømmere	15,0 ± 1,1	45,1 ± 3,0	1015 ± 93	13,2
Løpere	15,5 ± 1,0	44,9 ± 2,1	1011 ± 150	14,8
Triatleter	14,6 ± 0,9	44,8 ± 2,2	1048 ± 126	14,2
Syklister (junior)	14,8 ± 0,7	43,4 ± 1,9	1002 ± 110	14,4
Syklister (profesjonelle)	15,7 ± 0,6	47,1 ± 1,8	1124 ± 142	15,4

* indikerer at den relative Hbmassen er beregnet fra gjennomsnittlig kroppsvekt og Hbmasse i de ulike gruppene.

2.4.3 Høydetrening

I forbindelse med høydetrening vil det å oppholde seg omtrent 22 timer per dag i 4 uker på 2000 – 2500 moh gi en signifikant respons på erythropoiesen som vil ha en effekt på prestasjonen ved nedkomst fra høyden (Wilber, Stray-Gundersen & Levine, 2007). Heinicke, Prommer, Cajigal, Viola, Behn & Schmidt, (2003) undersøkte en gruppe soldater og offiserer som tjenestegjorde i den chilenske hæren på en av verdens høyeste militærbaser (3550 moh). Offiserene hadde i 22 år tilbrakt halvparten av uken på 3550 moh og halvparten på havnivå. Soldatene hadde vekslet mellom militærbasen (11 dager) og havnivå (3 dager) i en 6 måneders periode. Offiserene og soldatene med høydeerfaring ble sammenlignet med soldater som kun oppholdt seg på havnivå og mennesker som bodde i høyden. For alle de tre gruppene som opplevde hypoksi var Hbmassen forhøyet med 11 % sammenlignet med gruppen på havnivå. Dette demonstrerer at høyde er en stimulus som kan øke Hbmassen og det antyder en mulig øvre grense for økning i Hbmasse i forbindelse med høyde.

Høydestudier har dokumentert en forhøyet Hbmasse etter opphold av ulik varighet. Saunders, Telford, Pyne, Hahn & Gore (2008) fant i sin studie en økning i Hbmassen på 3,8 % (36 g) hos 9 mellomdistanseløpere etter ca 400 timer der de trente på ca 600 moh og sov på simulert høyde

tilsvarende 2900 moh. Wehrin & Marti (2006) undersøkte effekten av LHTL på to løpere (5000 m og maraton) som bodde på 2456 moh i 26 dager (> 18 timer per dag) og trente på 1800 moh. De fant at Hbmassen økte med 7,6 % (67 g) og 3,8 % (36 g). En annen studie av Wehrin, Zuest, Hallén & Marti (2006) studerte orienteringsløpere og langrennsløpere fra de to sveitsiske landslagene.

Orienteringsgruppen var utsatt for høyde og langrennsgruppen fungerte som kontrollgruppe.

Fremgangen til orienteringsløperne etter 24 dager (bohøyde/treningshøyde:2465/1800 & 1000 moh) var på 5,5 % (44 g) mens det ikke var noen endring hos kontrollgruppen (1%, 9 g). Så vidt meg bekjent er ikke effekten av høyde på Hbmasse for langrennsløpere kartlagt, men Heinicke, Heinicke, Schmidt & Wolfarth (2005) undersøkte tyske landslagsløpere i skiskyting. Gruppen på 10 utøvere (6 menn og 4 kvinner) oppholdt seg i tre uker på moderat høyde (2050 moh). De trente 4 – 6 timer per dag på mellom 1850 og 2600 moh og både kvinner (9,2 %) og menn (9,3 %) fikk en signifikant økning i Hbmassen relativt til kroppsvekt.

2.4.4 Kjønn

Kvinner har lavere Hbmasse enn menn og denne forskjellen er med på å forklare forskjellen i aerob kapasitet som man finner hos kvinner. Prommer et al. (2008) fant at det er en kjønns spesifikk forskjell i både Hbmasse og blodvolum. Årsaken til forskjellen mellom kjønnene har en sammenheng med hormonet testosteron som har en stimulerende effekt på produksjonene av røde blodceller (McArdle et al., 2001). Menn har mer testosteron og dermed også større produksjon av røde blodceller. Ved jernmangelanemi så vil blodets evne til å frakte oksygen være redusert, og det anses å være vanligere blant kvinner enn menn. En studie av LaManca & Haymes (1993) viste at [Hb] økte med 10 % når 10 jenter (mosjonister) med en [Hb] på 12,8 g kg⁻¹ ble gitt jerntilskudd over en 8 ukers periode, og de økte også jernlagrene. I motsetning til disse mindre trente som responderer på jerntilskudd ved å øke jernlagrene og [Hb], vil kvinnelige idrettsutøvere med svært lave jernverdier kunne forbedre disse etter tilskudd uten at de samtidig har fått enn høyere [Hb] (Ashenden, Fricker, Ryan, Morrison, Dobson & Hahn, 1998; KLingshirn, Pate, Bourque, Davis & Sargent, 1992). Dette indikerer at lave jernverdier ikke nødvendigvis fører til en redusert kapasitet for produksjon av røde blodceller og vil sjelden være en faktor som påvirker Hbmassen hos friske individer. Det er heller ikke en årsak til forskjellene mellom kjønnene.

2.5 Bloddoping

Bloddoping er en effektiv måte å øke Hbmassen på. Begrepet bloddoping omfatter alle metoder som har til hensikt å øke oksygenleveransen til vevet og den aerobe prestasjonsevnen (Malcovati, Pascutto & Cazzola, 2003). Riktig kosthold, mye trening og trening i høyden er blant de lovlige

metodene som øker oksygentransportkapasiteten (Elliot, 2008). Autolog blodoverføring og rHuEPO er to av de vanligste metodene som brukes ulovlig for å øke den aerobe prestasjonsevnen.

2.5.1 Blodoverføring

Ved autolog blodoverføring tappes utøveren for blod en viss tid før konkurranse og de røde blodcellene lagres. En uke før konkurransen settes så de røde blodcellene tilbake til kroppen. Metoden er kompleks og tidkrevende og det er utfordringer knyttet til lagring av blodet. Etter at blodet er tappet vil det også være en ugunstig periode med redusert treningseffekt før blodet erstattes. Til sammen er dette med på å gjøre denne metoden mindre attraktiv enn "enkler" metoder som rhEPO, som blir beskrevet nedenfor. På den andre siden finnes det ingen direkte måte å avdekke autolog blodoverføring på i dag. Homolog blodoverføring foregår på samme måte som den autologe blodoverføringen bortsett fra at blodet som settes tilbake i utøveren kommer fra en annen person med samme blodtype. Utfordringene er de samme som for den autologe blodoverføring og i tillegg kommer risikoen med å sette inn fremmed blod.

For at effekten av å dope seg ved blodoverføring skal være størst mulig bør de røde blodcellene settes tilbake 2 til 3 måneder etter blodtappingen (Ekblom, 2002a). Som tidligere nevnt demonstrerte Ekblom et al. (1972) hvordan en 13 % økning i [Hb] økte VO_{2maks} og tid til utmattelse med henholdsvis 9 og 23 %. Denne økningen var et resultat av autolog blodoverføring. Fire uker etter at forsøkspersonene ble tappet for blod ble de røde blodcellene satt tilbake og den maksimale aerobe kapasiteten og prestasjonen økte i takt med [Hb] og Hbmengden (Ekblom et al., 1972). Ekblom (2002a) oppsummerer effektene av blodoverføring og en kortfattet oppsummering følger:

- Det viktigste elementet knyttet til blodoverføring er en endring i kapasiteten for å frakte oksygen
- Det totale blodvolumet holdes stabilt til tross for en økning på 1 liter røde blodceller i løpet av 12 – 14 dager som øker [Hb] betraktelig
- [Hb] og Hct i hvile og under aktivitet øker ved blodoverføring
- Den tydeligste effekten av å sette inn rødeblodceller som øker [Hb] er økt VO_{2maks} og forlenget tid til utmattelse under en maksimal test
- Minuttvolumet under maksimalt arbeid var omtrent uendret etter blodoverføring. Det indikerer at mengden av oksygen som tilbys til det perifere vevet under maksimal aktivitet øker som følge av blodoverføringen og dette er en viktig forklaring og en forutsetning for at VO_{2maks} øker etter tilbakeføring av røde blodceller.

2.5.2 Recombinant human erythropoietin

I løpet av 1980-tallet klarte forskere å klonere EPO-genet og dokumentere effekten rhEPO hadde på prestasjonen. Med det begynte også utøvere å misbruke det kunstige hormonet (Elliot, 2008). Effekten av rhEPO har blitt studert i stor utstrekning, i legemiddeløyemed og i forbindelse med doping i idrett. Effekten av rhEPO er omtrent den samme som ved blodoverføring, men det er langt enklere å gjennomføre da det krever mindre utstyr, kan gjøres av utøveren selv, og ikke innebærer logistiske utfordringer forbundet med oppbevaring og fraktning av blod. Ekblom og Berglund (1991) sammenlignet effekten av de to metodene på friske unge menn og fant at ved rhEPO økte [Hb] fra $15,2 - 17,2 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ (14 %) og tilsvarende økning ved blodoverføring fra $15,1 - 16,5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ (10 %). På samme måte som ved blodoverføring, har ikke bruk av rhEPO noen effekt på blodvolumet (Ekblom & Berglund, 1991). Effekten av rhEPO på Hbmasse er studert av Parisotto et al. (2000) undersøkte effekten av rhEPO på Hbmasse ved bruk av CO-reathing metode og fant en signifikant økning på 7 – 12 % hos 18 friske (15 menn, 3 kvinner) mosjonister. Birkeland, Stray-Gundersen, Hemmersbach, Hallén, Haug & Bahr (2000) undersøkte effekten av rhEPO på $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og prestasjon i sykling. Studien inkluderte en kontrollgruppe ($n = 10$) som ble gitt placebo og en intervensjonsgruppe ($n = 10$) som fikk rhEPO. Studien var en dobbelt blindet studie der verken syklistene eller forskerne kjente til hvilken gruppe syklistene tilhørte under gjennomføringen av testene. Syklistene som ble dopet med rhEPO viste en 7 % økning i maksimalt oksygenopptak sammenlignet med placebogruppen. Effekten av bruk av rhEPO er ubestridt og bruk av rhEPO gir (Drange, 2008):

- Økt Hbmasse
- Økt Hct
- Økt maksimalt oksygenopptak under trening
- Redusert hjertefrekvens under submaksimalt arbeid

2.5.2 Hvordan avsløre dopingmisbruk?

På 1970-tallet var autolog blodoverføring den vanligste bloddopingmetoden, mens rhEPO har fristet mange utholdenhetsutøvere etter introduksjonen i 1987 (Schumacher, Jankovits, Bültermann, Schmid & Berg, 2002). I mange år manglet en metode som direkte påviste bruk av rhEPO og det var derfor vanskelig å avsløre juksemerkene. Til tross for at hematologiske eller biokjemiske parametre har kunnet indikere at erythropoiesen har blitt stimulert har man ikke hatt direkte bevis for at bruk av rhEPO har vært årsaken (Lasne & Ceaurriz, 2000). Først i 2000 da Lasne & Ceaurriz (2000) fra det franske antidopinglaboratoriet introduserte en metode som kunne spore rhEPO i urinen, kunne juksemerkene avsløres. Listen er lang over sykkelryttere (og utholdenhetsutøvere i andre idretter)

som siden har testet positivt på bruk av "EPO" (rhEPO, NESP, CERA). Listen er tilsvarende lang for ryttere (eller andre som står rytterne nær) som i etterkant har innrømmet bruk av doping på et eller annet tidspunkt og som ikke har blitt avslørt gjennom testing.

Deteksjonsvinduet for rhEPO er svært lite 3-4 dager og det er en risiko for at utøvere bruker små doser med rhEPO i perioder utenfor konkurranser og unngår å bli avslørt (Gore et al., 2003). Utøverne underlagt antidopingbyråenes regulativer er pålagt å stille til dopingtest når som helst i sesongen, men timingen er nødt til å være nærmest perfekt skal en urinprøve fange opp rhEPO bruk. I tillegg til at det er viktig å teste utøverne på rett tid, er teknikken kostbar og tidkrevende.

Det seneste virkemiddelet som er satt inn i jakten på bloddoperne i utholdenhetsidretter er oppretningen av individuelle blodprofiler. I en blodprofil inngår gjentatte målinger av blodverdier som [Hb], Hct, RCV, reticulocytter, løslig transferrinreseptor (øker ved EPO bruk), som følges opp over tid for utøveren og avvik fra baseline kan indikere bloddoping. Videre skriver Antidoping Norge følgende om variasjon i blodverdier på sine nettsider (http://www.anti-doping.no/t2.asp?p=68476#_Toc177456607 hentet 26.05.09).

Blodverdier kan bli målt både i forbindelse med dopinganalyser og i forbindelsen med helsekontroller som internasjonale særforbund gjennomfører før konkurranser. En del internasjonale særforbund har innført startnekt og karantene for utøvere med unormalt høye verdier. Dette begrunnes i helseisriko for utøvere, men har også en klar effekt for antidopingarbeidet, da bloddoping gjerne vil vise seg som unormale blodverdier. Etter at det internasjonale skiforbundet (FIS) satte en grense for blodverdier sank de målte blodverdiene drastisk hos internasjonale skiløpere.

Det er viktig å være klar over at høye blodverdier eller reticulocyt-verdier ikke er ensbetydende med doping. Etter opphold i høyden (som er helt lovlig) vil verdiene stige. En del utøvere har naturlig høye blodverdier. Per i dag må det foreligge andre funn (for eksempel positiv EPO-prøve etter analyse av urin) for at en utøver skal kunne bli dømt for bloddoping.

En av grunnene til at blodprofilene ble opprettet var at absolutte grenser ($[Hb] > 16,5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ for kvinner og $> 18,5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ av FIS og $\text{Hct} > 50 \%$ av UCI) ikke kunne skille utøvere som nærmet seg grensene uten å gå over de og ga utestengelser på feil grunnlag av utøvere med naturlig høye blodverdier. Det var også mulig å maskere endringer i Hbmengden med utvidelse av plasmavolumet. Et annet argument var at dersom man ved hjelp av overvåkning var i stand til å kartlegge hvilke

utøvere som krevde tettere oppfølging, kunne de avanserte og kostbare dopingtestene i større grad forbeholdes disse utøverne.

2.6 Karbonmonoksidmetoden

De fleste utøvere og trenere i utholdenhetsidretter har et forhold til [Hb] og bruker parameteret for å overvåke kroppens kapasitet til å frakte oksygen. Ikke like mange har et forhold til Hbmasse og det har sin naturlige forklaring i at det ikke brukes i like stor grad. Å måle en utøvers totale Hbmasse var lenge forbundet med radioaktiv merking. De siste 10 – 15 årene har det imidlertid vært mulig å bruke karbonmonoksid (CO) til å "merke" Hb og få et forholdsvis nøyaktig mål på Hbmasse. Det neste kapittelet tar for seg utviklingen av COreathing metode og nøyaktigheten til metoden.

2.6.1 Bakgrunn

Første gang CO ble brukt for å bestemme blodvolumet var for over 100 år siden (tabell 2.3), men forskerne klarte ikke å måle HbCO nøyaktig. Senere har flere forsøkt å måle BV ved hjelp av CO-merking, men ingen har klart å lage en metode som har fått bred støtte (Burge & Skinner, 1995). Det har vært vanlig å måle blodvolumet eller plasmavolumet ved hjelp av radioaktiv merking av røde blodceller (^{51}Cr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{32}P eller ^{59}Fe) eller merking av plasma proteinene albumin (^{125}I eller T_{1825}) og fibrinogen (^{125}I) (Burge & Skinner, 1995). Den International Committee for Standardization in Haematology anbefaler radioaktiv merking med ^{51}Cr eller andre radioaktive markører som gullstandard for å måle Hbmasse (Schmidt & Prommer, 2005). Radioaktiv merking er ikke egnet for gjentatte målinger av blodvolum på grunn av at radioaktiviteten forblir i kroppen. Mindre skadelige metoder finnes blant annet med merking med Evans Blue, "hydroxyl-etyl stivelse", "indocyanin green" og CO for å bestemme blodvolumet (Schmidt & Prommer, 2005). COmetoden som den utføres i dag baserer seg på Thomsen, Fogh-Andersen, Bülow & Devantier (1991). De var de første som klarte å bestemme HbCO nøyaktig ved hjelp av et spektrofotometer. Metoden og apparaturen ble senere definert og beskrevet av Burge og Skinner (1995). Ashenden et al. (1999) og Hütler, Beneke & Böning (2000) undersøkte deretter nøyaktigheten når man brukte kapillært blod, kontra venøst blod som var det man hadde brukt tidligere, og kom til at de kapillære prøver ga tilstrekkelig nøyaktighet og reproducerbarhet for å bestemme Hbmasse. Heinicke et al. (2001) gjør små modifikasjoner som innebærer innføringen av Hüfners nummer. Dette er en faktor som beskriver hemoglobins kapasitet for å binde seg til oksygen og hvert gram Hb kan binde til seg 1,39 ml oksygen. COmetoden forutsetter at Hb også binder 1,39 ml CO per gram hemoglobin. Metoden slik den framstår i Heinicke et al. (2001) er fortsatt relativt tidkrevende og krever forholdsvis mange kapillærprøver (minimum 8). For å redusere tidsbruken og antall kapillærprøver, og dermed gjøre testen mer effektiv og anvendelig for regelmessige målinger, lagde Schmidt & Prommer (2005) en ny

apparaturl som administrerer hele COdosen i løpet av første innpust og rebreathing foregår bare i 2 min. Denne metoden, som fikk navnet "the optimized COrebreathing method" krever kun 4 kapillærprøver.

2.6.2 Metodens styrke

Metoden regnes for å være reliabel og valid og man finner samme størrelse på feilmålingene som for ⁵¹Cr, som regnes som gullstandarden (Burge & Skinner 1995; Gore, Hopkins & Burge, 2005). Fordelen med COmetoden er at den måler Hb direkte og trenger ingen andre parametere (som Hct som de radiokative metodene bruker) for å regne ut Hbmassen. For blodvolumberegninger kommer derimot [Hb] og Hct inn. Gore et al., (2005) finner i sin meta-analyse en variasjonskoeffisient (CV) for Hbmasse målt ved COrebreathing-metode på 2,2 %. Wehrin (2008) finner en CV for Hbmasse på 1,4 % mens Prommer et al. (2008) finner en TEM på 2,2 % i sin studie.

Tabell 2.3 viser en oversikt over utviklingen av COmetoden fra 1882 til i dag. Tabellen tar ikke sikte på å være en fullstendig oversikt over alle studier som har brukt CO for å beregne Hbmasse, men har til hensikt å presentere de arbeidene som har bidratt med noe nytt til utviklingen av metoden. De fire første studiene er hentet i Burge & Skinner, 1995).

Studie	Mål på HbCO	Kommentar
Grehant & Quinquard (1882)		HbCO kunne ikke måles nøyaktig og metoden ble funnet ikke akseptabel
Sjöstrand (1948)	Estimerte HbCO indirekte via partialtrykket for CO	Variable resultater og metoden ble funnet ikke akseptabel
Myhre, Brown, Hall & Dill (1968)	Van Slyke – Neill manometric apparatus som ga RCV	Tidskrevende analyse og metoden er ikke akseptabel til å bestemme BV jevnlig
Glass, Edwards, De Garreta & Clark (1969)	Injiserte ¹¹ CO-merkede røde blodceller	En reliable og lett gjennomførbar metode, men er radioaktiv merking som ikke egner seg til å bestemme BV jevnlig.
Thomsen, Fogh-Andersen, Bülow & Devantier (1991)	Oksimetri (OSM3 hemoximeter) Estimerer HbCO fra veneprøver	Introduserte spektrofotometer som kan estimere HbCO i blod direkte. Metoden er praktisk og nøyaktig, men studien har ingen detaljer rundt apparatur og mangler formell bekreftelse på presisjon og sensitivitet. CV for Hbmasse = 2,5 %
Burge & Skinner (1995)	Oksimetri (OSM3 hemoximeter) Estimerer HbCO fra veneprøver	Presenterer et apparat og en standard protokoll for metoden basert på studien til Thomsen et al. (1991). Identifiserer hovedkildene til feilmålinger. Puster i "rebreathing" systemet i 10 min.
Hütler, Beneke & Böning (2000)	Oksimetri (OSM3 hemoximeter) Estimerer HbCO fra kapillærprøver	Baserer seg på Burge og Skinner (1995), men viser i tillegg at veneprøver ikke er nødvendig og at nøyaktigheten er like stor ved å analysere kapillærprøver tatt i øreflippen. CV for Hbmasse = 3,0 % for venøst blod og 3,3 % i arterielt blod.
Heinicke et al. (2001)	Oksimetri (ABL520) Estimerer HbCO fra veneprøver	Går fra spektrofotometer til diode-array spektrofotometer. Brukte metoden fra Burge og Skinner (1995), men innfører Hüfners nummer i utregningene. Puster i "rebreathing" systemet i 15 min, finner platå etter 6-10 min. CV for Hbmasse = 2,5 %
Schmidt & Prommer (2005)	Oksimetri (ABL520) Estimerer HbCO fra kapillærprøver	Forenkler metoden ved at COdosen skal distribueres i et apparat som bare krever 2 min med pusting og antall kapillærprøver reduseres til 4 stykker. CV for Hbmasse = 1,7 %

3. Metode

Resultatene baserer seg på målinger av hemoglobinmasse (Hbmasse), hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) fra høsten 2008 til våren 2009, samt data fra Antidoping Norge sin blodprofildatabase fra 2007 og 2008.

3.1 Forsøkspersoner

Det er gjennomført 4 undersøkelser:

1. Tverrsnittundersøkelse av hematologiske variabler før sesongstart
2. Variasjon i Hbmasse i løpet av en sesong
3. Endringer i Hbmasse i forbindelse med høydeopphold
4. Variasjon i [Hb] og Hct i løpet av en sesong

Data i "4. Variasjon i [Hb] og Hct i løpet av en sesong" er fra Antidoping Norge og består av 17 langrennsløpere (10 menn, 7 kvinner). Disse dataene er anonymisert for oss og kan derfor ikke kobles individuelt til de øvrige dataene. Det er allikevel høyst sannsynlig en overlapp når det gjelder disse utøverne ettersom utvalget er hentet fra samme kohort (langrennsløpere på norsk landslag og løpere utenfor landslag som konkurrerer på høyt nivå). I de tre øvrige undersøkelsene er det de samme utøverne som inngår, men alle utøverne er ikke med i alle deler av studien.

Studien inkluderte i utgangspunktet 42 utøvere (30 menn, 12 kvinner). På grunn av lekkasje i rebreathingutstyret på fire testdager måtte målinger fra disse dagene ekskluderes. Totalt inngår derfor 37 utholdenhetsutøvere (28 menn, 9 kvinner) som konkurrerte på høyt nasjonalt og internasjonalt nivå. Utøverne ble rekruttert fra landslag i langrenn (12 menn, 7 kvinner), løp (1 mann), kappgang (1 mann), roing (7 menn), skiskyting (2 kvinner) og padling (2 menn). Utenom landslagene ble det rekruttert løpere som var tilknyttet private team og som hevdet seg nasjonalt og internasjonalt. Majoriteten av utøverne testes jevnlig for doping i forbindelse med konkurranser og blant landslagene er det utøvere som er på Antidoping Norge sin liste over prioriterte utøvere. Norge er anerkjent for antidopingarbeidet sitt og det er ikke grunn til å tro at utøverne har brukt doping. Før første måling ble det gitt informasjon om bakgrunn og hensikt med studien samt en beskrivelse av prosedyren og farene forbundet med metoden. Alle forsøkspersonene ga skriftlig samtykke til å delta i studien og ble gjort kjent med at de når som helst, og uten begrunnelse, kunne trekke seg fra studien uten at det fikk noen følger. Studien var godkjent av den Regionale etiske komité for medisinsk forskningsetikk (REK).

3.2 Testoppsett

Måling av Hbmasse blei gjort i perioden september 2008 til mars 2009. Det utgjorde ulike deler av treningsåret for de ulike gruppene. Langrennsløperne gjorde målinger både i oppkjøringen til sesongen og i sesong. De resterende idrettene var i oppkjøringsperioden til sesongen når målingene ble foretatt.

3.2.1 Måling av hemoglobinmasse og blodvolum

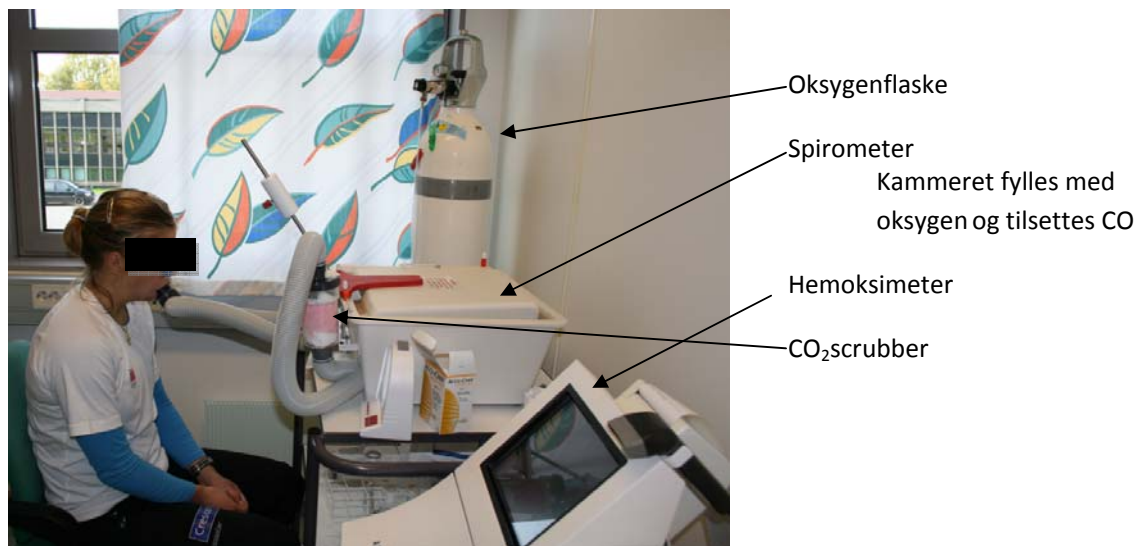
Det var kortere og lengre tidsintervaller mellom målingene (28 til 186 dager) for de ulike forsøkspersonene. De fleste målingene har blitt gjort ved Norges idrettshøgskole, men vi har også gjort målinger på samlinger på Gjøvik, Beitostølen, Sjusjøen, i Stokke og Trondheim. I tverrsnittundersøkelsen inngår alle utøvere med en eller flere målinger av Hbmasse, mens i når variasjonen undersøkes er naturlig nok kun utøvere med to eller flere Hbmassemålinger inkludert.

For å beregne blodvolum ble data fra veneprøver benyttet sammen med Hbmassemålingene. [Hb] og Hct brukes i utregningene som vist nedenfor. Utøverne tok veneprøver på NIH, Olympiatoppen og lokale legekantor, og også legene på de respektive landslagene tok blodprøver av sine løpere. Vi vet at veneprøvetaking krever standardiserte forhold for å få kontroll på biologiske forhold som kan påvirke analyseresultatet (Husøy, 2005). National Committee for Clinical Laboratory Standards anbefaler at prøvene tas mellom 07.00 og 09.00 på morgningen og at pasienten bør sitte i ro i 15 min før blodprøvetakingen (Husøy, 2005). På grunn av mange ulike blodprøvetakere har vi ikke full oversikt over om blodprøvene var standardisert i forhold til tid på døgnet, matinntak og fysisk aktivitet. Blodvolumet ble kun målt i starten av perioden da det ikke lot seg gjøre og ta regelmessige veneprøver av utøverne. Ikke alle utøverne hadde veneprøve så kun 13 av de 17 mannlige langrennsløperne og 6 av 9 kvinnelige er inkludert i tverrsnittundersøkelsen av blodvolum.

3.2.2 Utstyr

Utøverne puster via et munnstykke og en ventil til et Krogh spirometer (Harvard Apparatus, Student modell, 9 liter kapasitet). Spirometeret fylles med en blanding av karbonmonoksid (CO) og oksygen. På utøverens utpust går luften via en karbondioksidscrubber (CO₂scrubber, soda lime) som tar bort CO₂ fra pustekretsen. Dette hindrer at forhøyet [CO₂] skaper ubehag under pusting. Spirometeret var forbundet med en oksygenflaske (AGA, medisinsk oksygen, 50 liter) og oksygen ble manuelt etterfylt ved behov. CO (AGA, karbonmonoksid komprimert, 10 liter) settes inn ved hjelp av en kalibrert plastsprøyte (Braun Omnifix, 100 ml kapasitet), via Luer lock kraner. En CO alarm (Single Gass Detector, BW Technologies, Honeywell/ Dräger Pac 7000) med en "parts per million sensitivitet" lå til enhver tid ved flasken med COgass på grunn av farene forbundet med en lekkasje og forhøyet konsentrasjon av CO i rommet. Flasken med COgass skal oppbevares i avtrekksskap eller

under oppsyn på et svært godt ventilert sted. Fingertuppen punkteres (Accu-Check, Soft clix pro) og kapillærrørene (55µl, Radiometer Copenhagen, Danmark) fylles med blod. Blodet analyseres i et hemoksimeter (ABL 700 Series, Radiometer Copenhagen, Danmark) som oppgir den aktuelle verdien (HbCO) med en desimals nøyaktighet.



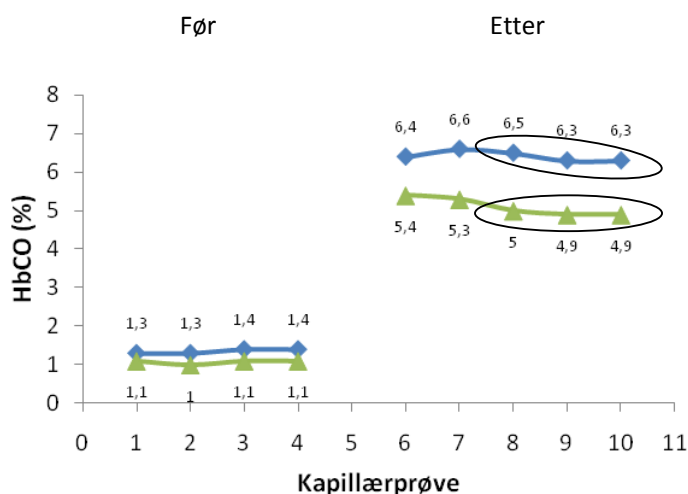
Figur 3.1 En forsøksperson under testing. Forsøkspersonen har på seg neseklype mens hun puster via et munnstykke til kammeret som er fylt med oksygen og en kjent dose CO.

3.2.3 Gjennomføring

Måling av Hbmasse baserer seg på Burge og Skinner (1995) sin COmetode, med modifikasjoner av (Heinicke et al. 2001).

Utøverne møtte på avtalt sted uten at det ble stilt betingelser i forhold til aktivitetsnivå eller næringsinntak før målingene. Ved ankomst ble utøverne veid og deretter satte de seg i ro i en stol. Etter 5 – 10 minutter ble det tatt 4 kapillærprøver med to og et halvt minutters mellomrom for å etablere en baselineverdi for HbCO som brukes i utrengningene av ΔHbCO ($\text{HbCO}_{\text{baseline}}$, typisk mellom 1,0 og 1,5 %). Deretter tok utøveren på seg en neseklype og tok inn munnstykket. Det ble opplyst om viktigheten av å slutte munnen tett om munnstykket for å unngå lekkasjer. Utøveren pustet i 1 minutt via ventilen til romluft som en tilvenning og for å kontrollere at det ikke var noen motstand i ventilen. Deretter kobles utøveren til den lukkede pustekretsen. Kammeret i spirometeret var fylt med 6 liter oksygen og tilsatt et kjent volum CO (60 – 90 ml) som ble beregnet ut i fra kroppsvekt (se under). Utøveren gis instruksjer i hvordan pustingene foregår (se under), og puster normalt i spirometeret i 12-14 minutter samtidig som fem nye kapillærprøver tas med to og

et halvt minutt mellomrom. Etter 8 – 13 min vil HbCO nå et platå (HbCO_{platå}, er typisk mellom 5,0 og 7,0 %) og dette platået brukes til utregningen av Δ HbCO .



Figur 3.2 Karboksihemoglobin (HbCO, %) før innånding av oksygen- og karbonmonoksidblandingen (kapillærprøve 1 - 4) og etter (kapillærprøve 6 - 10) for to utøvere. Ved samme COmengde, lufttrykk og temperatur indikerer en lavere Δ HbCO en høyere Hbmasse. Sirklene indikerer at gjennomsnittet av de tre siste målingen ble brukt for å beregne Δ HbCO.

$$\Delta\text{HbCO} = \text{HbCO}_{\text{platå}} - \text{HbCO}_{\text{baseline}}$$

Ligning 3.1

Selve pustingene i spirometeret ble gjennomført på følgende måte. Utøveren tar inn munnstykket og får et minutt til å vende seg til situasjonen. Deretter får utøveren instruks om å tømme lungene for luft og holde pusten i 1-2 sekunder, indikert ved tommel opp. Deretter koples han/hun over til den lukkede pustekretsen og får beskjed om å trekke inn så mye som mulig av volumet som er i Krogh spirometeret. Han/hun puster deretter helt normalt fram til siste kapillærprøve er tatt. Da kan utøveren ta ut munnstykket og testen avsluttes.

Utøverens kjønn, treningstilstand og vekt bestemmer hvor mye CO som skal tilsettes i kammeret.

Denne studien har tatt utgangspunkt i følgende grenser:

<75 kg = 60 ml,

75 – 85 kg = 80 ml

>85 kg = 90 ml

I praksis fikk menn under 80 kg 80 ml mens menn over 80 kg fikk 90 ml. Kvinner fikk 60 eller 70 ml avhengig om de var over eller under 70 kg. Ettersom alle var utholdenhetsutøvere på svært høyt

nivå og dermed har en høyere Hbmasse, økte vi ved noen tilfeller dosen i forhold til det som ble anbefalt. Dette var for å forsøke å unngå at COdosen var for liten noe som går ut over validiteten i målingene. Etter at plastsprøyten er fylt med 10 ml over ønsket CO mengde blir sprøyten med gass liggende i rommet for at temperaturen på gassen skal stabiliseres til romtemperatur.

Romtemperaturen noteres ned som et mål på gassens temperatur. Etter at de fire første kapillærprøvene er tatt settes gassen inn i kammeret som fra før er fylt med 4 liter oksygen, og kammeret fylles opp med nye 2 liter slik at det totalt er 6 liter i kammeret når FP starter pusting. Det er i tillegg til gassen i kammeret 4,6 liter oksygen i slangene som leder ut til munnstykket. En stor grad av presisjon ved oppmåling av COgass er nødvendig for at målingene skal bli nøyaktige og reliable. Det er i tillegg til presis oppmåling av gass, svært viktig å kontrollere for lekkasje. Dersom noe CO går ut av det lukkede pustesystemet vil det bli en overestimert av Hbmassen. En COalarm med parts per million sensitivitet holdes foran utøverens munn og nese, samt rundt resten av utstyret. Det er særlig kritisk der små glipper kan oppstå som ved soda lime-beholderens lokk. Eventuelle lekkasjer bør noteres ned og ved store lekkasjer (> 50ppm over tid) bør målingen avbrytes.

3.2.4 Utrekninger

Utrekningene er hentet fra Heinicke et al. (2001). Hbmasse bli beregnet som vist i ligning 3.2:

$$\text{Hbmasse} = K \cdot \text{MCO} \cdot 100 / (\Delta\text{HbCO}\% \cdot 1,39) \quad \text{Ligning 3.2}$$

Der $K = \text{aktuelt barometertrykk} / (760 \cdot [1 + (0,003661 \cdot \text{aktuell temperatur})])$; MCO = volumet av tilført CO (ml); $\Delta\text{HbCO}\%$ = forskjellen mellom baseline og platånivået til HbCO (%); 1,39 = Hüfners nummer = 1 g Hb binder 1,39 ml oksygen, antar samme konstant for CO.

Deler av utøvergruppen tok venepøver som ga oss mulighet til å beregne blodvolum (BV), plasmavolum (PV) og volum av røde blodceller (RCV). Utrekningene for dette følger i ligning 3.3 – 3.5:

$$\text{RCV} = \text{Hbmasse} / \text{MCHC} \cdot 100 \quad \text{Ligning 3.3}$$

$$\text{BV} = \text{RCV} \cdot 100 / \text{Hct} \quad \text{Ligning 3.4}$$

$$\text{PV} = \text{BV} - \text{RCV} \quad \text{Ligning 3.5}$$

RCV = volumet av røde blodceller; MCHC = gjennomsnittskonsentrasjonen av Hb i de røde blodcellene; Hct = Hematokrit, korrigert for cellefaktoren (0,91) for hele kroppen.

3.3 Kartlegging av hemoglobinmasse og blodvolum

Hbmassen ble kartlagt hos 26 langrennsløpere (17 menn, 9 kvinner) og hos 10 menn i andre idretter (roing, padling og kappgang). For blodvolum er 19 langrennsløpere (13 menn, 6 kvinner) inkludert, i tillegg til 10 utøverne fra andre idretter. 36 utøvere demonstrerer sammenhengen mellom Hbmasse og kroppsmasse, mens 29 utøvere gjør det samme for blodvolum og kroppsmasse.

3.4 Variasjon i Hbmasse i løpet av en sesong

For å undersøke variasjonen i løpet av en sesong gjorde vi målinger av Hbmasse på ulike tidspunkt i løpet av året. Det ble i gjennomsnitt gjort 2,9 (1,1) målinger, av Hbmasse på hver av de 30 utholdenhetsutøverne som hadde mer enn én Hbmassemåling, totalt 88 målinger. Noen av utøverne har vært på høydeopphold og noen få hadde lengre treningsavbrekk. Alle utøverne er inkludert i vurderingene av variasjon.

Vi gjennomførte også en reproducerbarhetsstudie av COmetoden der fire studenter ble målt med 4 dagers mellomrom. Denne ga en variasjonskoeffisient på 2,0 %.

3.5 Endring i Hbmasse i forbindelse med høydeopphold og sykdom/skade

For de utøverne som hadde høydeopphold som en del av sitt treningsprogram ble Hbmasse målt før og etter de hadde vært i høyden. For en gruppe på 20 utøvere (17 menn og 3 kvinner) ble målingene gjort før og 6 (3,8) dager (variasjonsbredde: 1 – 13 dager) etter høydeoppholdet. Ettersom studiet hadde til hensikt å kartlegge variasjonen i Hbmasse når utøverne gjennomgikk en normal sesong ble det ikke lagt noen føringer på de ulike lagene for hvor stor den hypoksiske dosen skulle være, det vil si hvor høyt de skulle være og hvor lenge de skulle oppholde seg på den aktuelle høyden. Dette resulterte i at gruppen hadde opphold med ulik varighet på ulike høyder. I gjennomsnitt bodde gruppen 16 (2,5) dager på 1820 (115) moh (range: 1700 – 2100 moh), mens de trente på bohøyde og på 2468 (388) moh (range: 2100 – 3000 moh).

Tre utøvere fikk sesongen ødelagt på grunn av skader/sykdom som førte til langvarige treningsavbrekk. Data for disse tre presenteres separat.

3.6 Endringer i blodverdier i forbindelse med tre etterfølgende høydeopphold for én utøver

Én utøver fikk målt sin Hbmasse, [Hb] og Hct i forbindelse med tre etterfølgende høydeopphold i perioden desember 2008 til april 2009. Høydeoppholdene varte i 15, 14 og 21 dager med en bohøyde på 2100 moh (2400 moh 7 dager av det første høydeoppholdet) og treningshøyde som varierte mellom bohøyde og 2400 moh på første høydeopphold og mellom bohøyde og 2700 moh

ved det andre og tredje høydeoppholdet. Målingene ble gjort før, umiddelbart etter og ca 12 dager etter høydeoppholdene. I tillegg til Hbmassemålingene ble det tatt en veneprøve hver testdag. Dataene for denne utøveren presenteres separat, men han er også med i beregningene av variasjonen for hele gruppen.

3.7 Blodprofildata

[Hb] og Hct dataene for 2007 og 2008 er hentet fra Antidoping Norge sin blodprofildatabase.

3.7.1 Forsøkspersoner

Dataene er fra totalt fra 17 utøvere (10 menn, 7 kvinner) som alle tilhørte det norske landslaget i langrenn. Alle utøverne er på Antidoping Norge sin liste over prioriterte utøvere og det er ingen grunn til å mistenke bruk av doping. Noen av forsøkspersonene har data fra både 2007 og 2008 og når de to datasettene behandles hver for seg omtales de som 2 prøveserier. Det vil si at en forsøksperson kan har én prøveserie i 2007 og én i 2008 og disse behandles separat.

3.7.2 Testoppsett

Antidoping Norge har stått for innhenting av veneprøver for måling av [Hb] og Hct. Retningslinjer for veneprøvetakingen finnes i Vedlegg 1 "Planlegging og innhenting av dopingprøver". Nedenfor følger et utdrag fra disse retningslinjene:

Før blodprøven tas skal utøveren sitte eller ligge avslappet i minimum 10 minutter og prosedyren forklares for utøveren ved behov. Under selve blodprøvetakingen skal stikkstedet desinfiseres med sterilt middel og blodprøve skal tas fra vene fortrinnsvis i albueleddet. Blodprøvetakingen kan innebære bruk av 1) Blood Mini – Kit, 2) A7B utstyr EDTA-blod, og 3) A/B utstyr – serum. Felles for de tre er at blodprøverørene skal fylles til maksimumsnivå og vendes opp ned henholdsvis 8, 10 eller 5 ganger. Det registreres hvorvidt utøveren har gjennomgått blodoverføringer de siste seks månedene, vært i høyden de siste to ukene eller deltatt i trening eller konkurranse de siste to timene. I tillegg registreres høyde over havet der blodprøven tas. Prøvene skal oppbevares kjølig (optimalt 4°C) og transporteres til analysested snarest eller senest innen 36 timer.

3.7.3 Variasjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit i løpet av en sesong

For 2007 og 2008 baserer dataene seg på 26 (14 menn og 12 kvinner) prøveserier fra 17 utøvere. Det er totalt 83 målinger som betyr at hver prøveserie består av i gjennomsnitt 3,2 (1,1) målinger. 5 av veneprøvene er tatt på 900 moh og 9 prøver er tatt på 1560 moh.

3.8 Statistikk

Analysene er gjort i Microsoft Office Excel 2007. Når ikke annet er oppgitt oppgis sentraltendens som gjennomsnitt og spredningen som standard avvik (sd). Variasjonen i målingene er beregnet som en variasjonskoeffisient som blir oppgitt i prosent ($CV = (sd/gjennomsnittet) \times 100$). CV ble beregnet for hver utøver før den gjennomsnittlige variasjonen og sd ble beregnet til slutt. For å undersøke endringer i Hbmasse i forbindelse med høydeopphold og i forbindelse med ulike deler av sesongen er tosidig T-test på et parret utvalg utført. For å undersøke om det er signifikante forskjeller mellom gruppene er det brukt en tosidig uparret T-test. Forholdet er ansett som signifikant dersom $p < \alpha$ ($\alpha=0,05/0,01$). Dataene ble tatt inn i SPSS for å bestemme om korrelasjonsanalysene ga signifikante sammenhenger.

4. Resultat

4.1 Hemoglobinmasse og blodvolum

Tabell 4.1 viser kroppsvekt, hemoglobinmasse (Hbmasse) og Hbmasse relativt til kroppsvekt (relativ Hbmasse) for ulike grupper utholdenhetsutøvere. Det var en signifikant forskjell mellom kvinnelige langrennsløpere og mannlige utøvere i både langrenn og andre idretter i absolutt Hbmasse, relativ Hbmasse og kroppsmasse ($p < 0,01$). Det var ingen forskjell i Hbmasse mellom mannlige langrennsløpere og menn fra andre idretter, men langrennsløperne hadde lavere kroppsvekt og høyere relativ Hbmasse ($p < 0,05$).

Når det gjelder landslagsutøvere hadde langrennsløpere lavere kroppsvekt sammenlignet med sprinterne og roerne på landslag ($p < 0,01$). Utover forskjellen i kroppsmasse var de tre undergruppene mannlige utholdenhetsutøvere på landslag like.

Tabell 4.1 Hemoglobinmasse (Hbmasse, g) og Hbmasse relativt til kroppsvekt (Hbmasse, $g \cdot kg^{-1}$) for 24 langrennsløpere (17 menn, 7 kvinner) og 10 utøvere (menn) fra andre idretter. I undergruppene presenteres utøvere på landslag i langrenn (allround og sprint) og roing. Målingene er gjort i oppkjøringen til sesongen for alle utøverne.

Idrett	Undergruppe	Kroppsvekt (kg)	Hbmasse (g)	Hbmasse ($g \cdot kg^{-1}$)
Langrenn (n = 17 menn)		76,9 (7,1)	1150 (125)	14,8 (1,4)
	Allround (n=6)	73,4 (3,0) [#]	1106 (133)	14,9 (1,8)
	Sprint (n=5)	85,0 (2,1)	1219 (90)	14,4 (1,2)
Andre idretter (n= 10 menn)		84,6 (10,0) [¤]	1151 (146)	13,5 (0,9) [¤]
	Roere (n=7)	86,2 (9,5)	1165 (150,7)	13,4 (1,0)
Langrenn (n= 9 kvinner)		64,4 (5,4) [*]	791 (78) [*]	12,1 (1,1) [*]

Tabellen oppgir gjennomsnitt (sd). * indikerer signifikant forskjell fra "langrenn" og "andre idretter" ($p < 0,01$). [¤] indikerer signifikant forskjell fra mannlige langrennsløpere ($p < 0,05$). [#] indikerer signifikant lavere kroppsmasse enn sprintere og roere ($p < 0,01$).

Det var ingen forskjell mellom de mannlige langrennsløperne og mannlige utøvere fra andre idretter i hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct). Det var heller ingen forskjell mellom de to gruppene i blodvolum (BV), volum av røde blodceller (RCV) eller plasmavolum (PV), verken absolutt eller relativt til kroppsmasse (tabell 4.2). De kvinnelige langrennsløperne hadde signifikant lavere

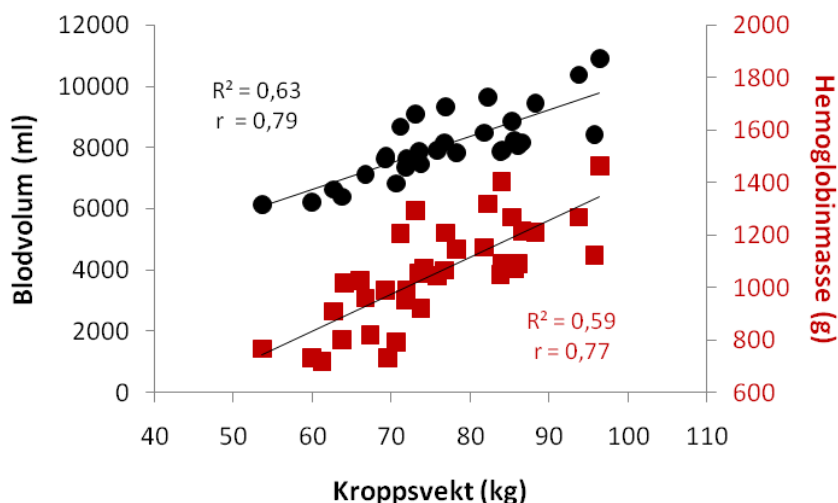
[Hb] og Hct enn begge de to mannlige gruppene ($p < 0,01$). Også absolutt BV, RCV og PV var signifikant lavere for kvinnene ($p < 0,05$). Relativt til kroppsvekt var BV, RCV og PV likt for de tre gruppene, bortsett fra en signifikant forskjell mellom de mannlige og kvinnelige langrennsløperne i relativt RCV ($p < 0,05$).

Tabell 4.2. Blodverdier for 19 langrennsløpere (13 menn, 6 kvinner) og 10 utøvere (menn) fra andre idretter. Målingene er gjort i oppkjøringen til sesongen for alle utøverne. For forkortelser henvises det til teksten.

	Vekt (kg)	[Hb] ($\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$)	Hct (%)	BV (ml)	Rel BV ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$)	RCV (ml)	Rel RCV ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$)	PV (ml)	Rel PV ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$)
Langrenn menn (n = 13)	82,1 (4,0)	15,0 (0,8)	44,5 (1,8)	8430 (680)	107,3 (9,7)	3415 (325)	43,5 (4,9)	5014 (409)	63,8 (5,4)
Andre idretter (n= 10)	83,1 (10,6)	14,7 (0,5)	43,8 (1,1)	8506 (1216)	101,6 (8,5)	3382 (451)	40,4 (3,4)	5124 (778)	61,2 (5,3)
Langrenn Kvinner (n= 6)	64,4* (6,4)	13,6* (0,9)	40,2* (2,3)	6595* (498)	102,0 (5,7)	2406* (139)	37,3# (3,1)	4190^ (428)	64,7 (4,1)

Tabellen oppgir gjennomsnitt (sd). * Indikerer signifikant forskjell fra langrenn menn og andre idretter ($p < 0,01$). ^indikerer signifikant forskjell fra langrenn menn og andre idretter ($p < 0,05$). # indikerer en signifikant forskjell fra langrenn menn ($p < 0,05$).

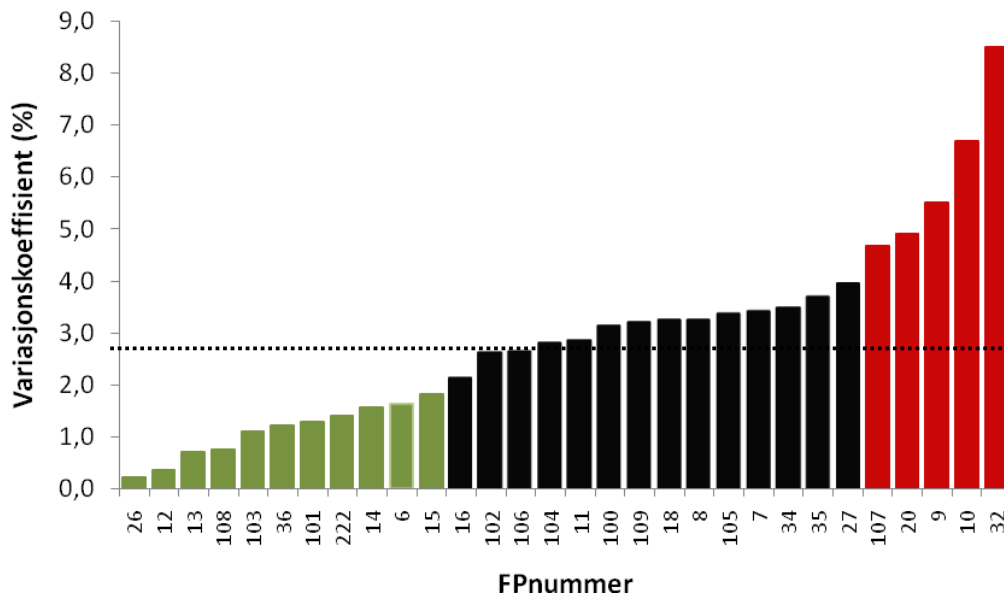
Det er en god sammenheng mellom kroppsvekt og Hbmasse ($r = 0,77$) og også blodvolum og kroppsvekt ($r = 0,79$, figur 4.1).



Figur 4.2. Sammenhengen mellom kroppsvekt og blodvolum (svarte prikker) og kroppsvekt og Hbmasse (røde firkanter). Det er en god sammenheng ($r = 0,77$) både mellom kroppsvekt vs. Hbmasse og kroppsvekt vs. blodvolum ($r = 0,79$, $p < 0,01$).

4.2 Variasjon i hemoglobinmasse

Variasjonen i Hbmasse var i gjennomsnitt på 2,8 (1,9) % for denne gruppen med utholdenhetsutøvere og variasjonen differerte mellom 0,2 og 8,5 %. Variasjonen var mindre enn 4 % for 83 % av utøverne. Fem utøvere hadde en variasjon > 4 % (figur 4.2), mens elleve utøvere har en variasjon i Hbmasse mindre enn 2 % (figur 4.2).

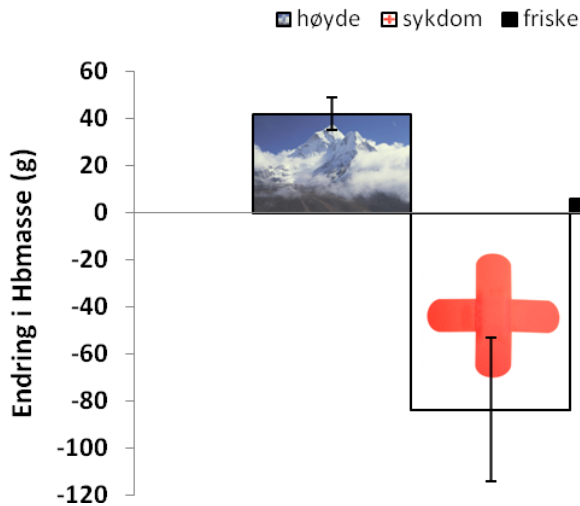


Figur 4.3. Variasjon i Hbmasse for 30 utholdenhetsutøvere (23 menn, 7 kvinner) sortert fra lavest til høyest. Gjennomsnittlig CV er 2,8 (1,9) %. Det var 5 utøvere som hadde en variasjon > 4 % (røde stolper), 14 med en variasjon mellom 2 % og 4 % (svarte stolper) og 11 utøvere som har en variasjon < 2 % (grønne stolper). Den stiplede linjen er tegnet inn og indikerer gjennomsnittlig CV for gruppen.

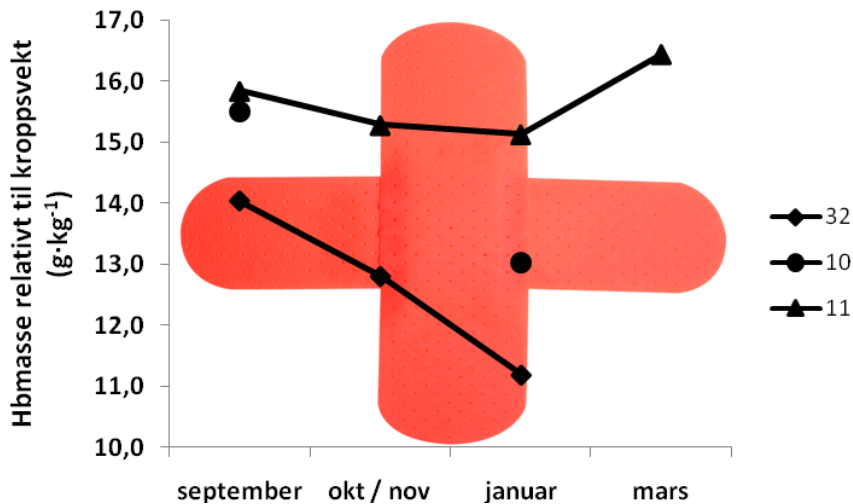
4.2.1 Endringer i forbindelse med treningsavbrekk og høydetrening.

Ved høydetrening økte Hbmassen i gjennomsnitt 39 (SEM 7,1) g for hele gruppen (n=22, figur 4.3). Vi fant ingen sammenheng mellom varigheten på høydeoppholdet og endring i Hbmasse (figur 4.5). Tre utøvere opplevde et lengre avbrekk i treningen og hadde i gjennomsnitt en tilbakegang på 84 (31) g (figur 4.3). Figur 4.4 viser utviklingen til de tre utøverne og vi ser at Hbmassen relativt til kroppsvekt reduseres for to av utøverne. En utøver, FP 10, reduserte treningen sin fra midten av oktober til slutten av november da systematisk trening opphørte. Reduksjon i absolutt Hbmasse var 9 % og Hbmasse relativt til kroppsvekt 14 %. FP 32 trente normalt fram til september, men hadde etter det vekselvis perioder med lite trening/ingen trening. Dette varte helt til januar da vi målte en sterkt redusert Hbmasse med reduksjon i absolutt Hbmasse på 16 % og i Hbmasse relativt til kroppsvekt på 13 %. FP 11 opprettholdt alternativ trening (sykling og svømming) i perioden da annen aktivitet ikke var mulig. Utøveren gjenopptok treningen i desember og målingene i mars viser en liten fremgang

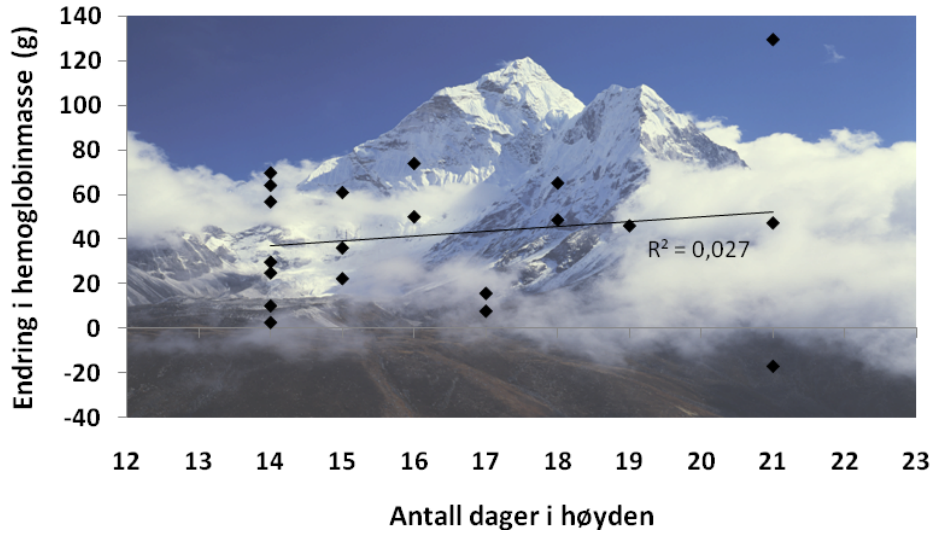
sammenlignet med januar. Blant de utøverne som ikke meldte om noe langvarig avbrekk fra treningen og dermed karakteriseres som friske (n=12), var det ingen endring, 6 (11) g, i Hbmassen fra før sesongen begynte (september/oktober) til i sesongen (januar/februar/mars).



Figur 4.3 Endringer i Hbmasse ved høydeopphold (n = 20), sykdom (n = 3) og for friske (n = 12). Figuren oppgir gjennomsnittlig endring og feilfeltene angi standard error of the mean (SEM).



Figur 4.4 Hemoglobinmasse (Hbmasse) relativt til kroppsvekt for tre utøvere som alle fikk sesongen ødelagt på grunn av langvarig sykdom/skade. Målingen er gjort i ulike faser av sesongen i perioden september 2008 til mars 2009.



Figur 4.5 Sammenhengen mellom varigheten på høydeoppholdet (dager) og endring i Hbmasse (g, $r = 0,16$).

4.3 Variasjon i hemoglobinkonsentrasjon og hematokrit

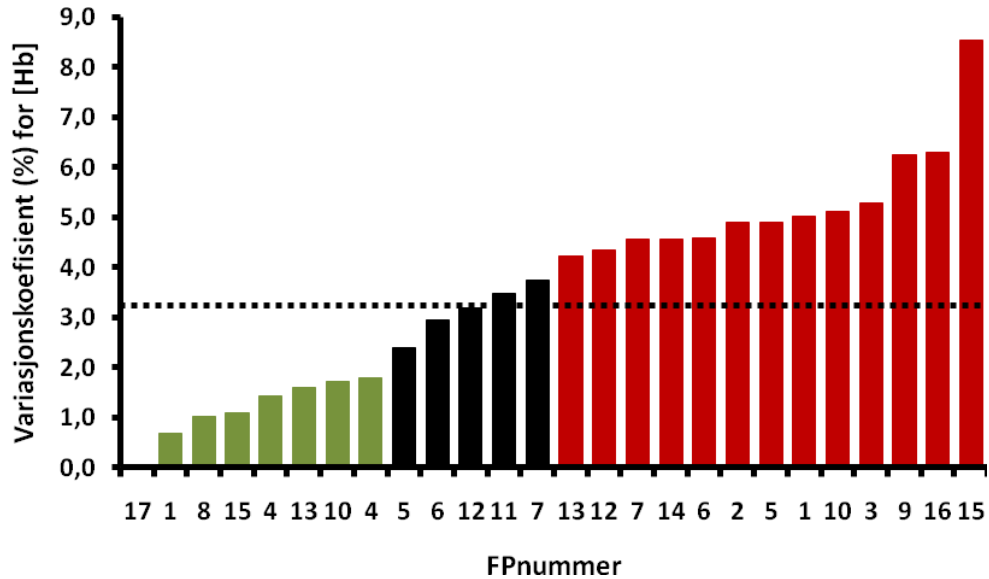
Kvinner hadde signifikant lavere [Hb] og Hct i både 2007 og 2008. I tillegg var det en signifikant forskjell ($p < 0,05$) på Hct for langrennsløperne i 2008 sammenlignet med 2007.

Tabell 4.3 Hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) og hematokrit (Hct) for mannlige og kvinnelige langrennsløpere i 2007 og 2008. Data er hentet fra Antidoping Norge sin blodprofil database.

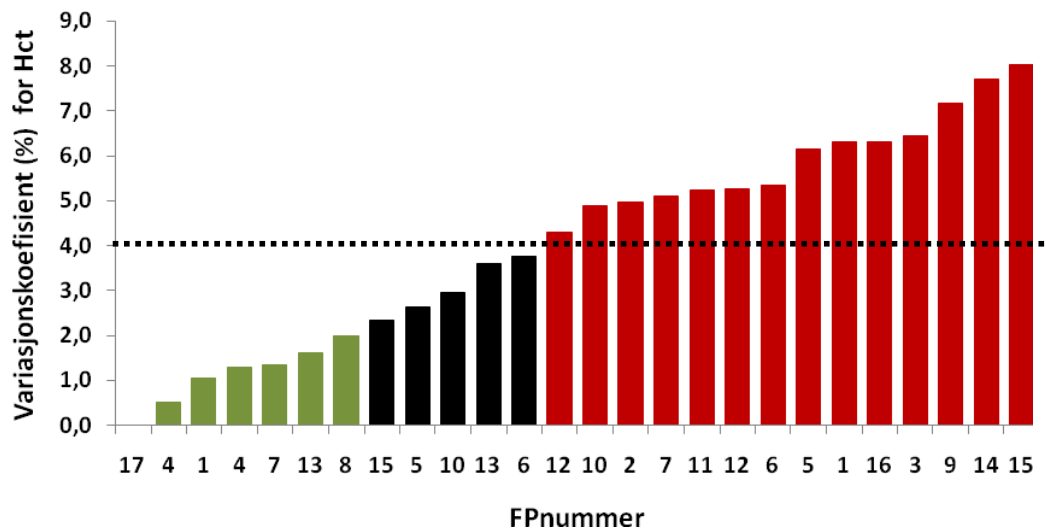
		[Hb] ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$)	Hct (%)
2007	Menn (n=6)	14,7 (0,7)	41,1 (1,8)
	Kvinner (n=6)	13,0 (0,7) [^]	37,0 (1,9) [^]
2008	Menn (n=8)	15,1 (0,7)	43,1 (1,3) [¤]
	Kvinner (n=6)	13,3 (0,7) [*]	38,5 (1,8) [*]

Tabellen oppgir gjennomsnitt (sd). * indikerer signifikant forskjellig [Hb] fra menn samme år ($p < 0,01$). [^] indikerer signifikant forskjellig Hct fra menn 2007 ($p < 0,01$). [¤] indikerer signifikant forskjellig Hct fra menn 2007.

Variasjonen i [Hb] var i gjennomsnitt på 3,6 (2,5) % for denne gruppen med langrennsløpere i 2007 og også 3,6 % (1,7) i 2008. Variasjonen differerte mellom 0,0 og 8,5 %. Variasjonen var mindre enn 4 % for 50 % av utøverne. Tretten prøveserier hadde en variasjon > 4 % (figur 4.6), mens åtte prøveserier har en variasjon i Hbmasse mindre enn 2 % (figur 4.6).



Figur 4.6 Variasjon i hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]) for 2007 og 2008 på 12 langrennsutøvere på landslag sortert fra lavest til høyest. Det er totalt 83 målinger som gir et gjennomsnitt på 3,2 målinger i hver prøveserie. CV for gruppen er tegnet inn (stiplet linje) og var på 3,6 (2,0) %. De 26 prøveseriene fordeler seg på 13 prøveserier med en variasjon > 4% (rød stolper), 5 prøveserier med en variasjon mellom 2% og 4% (svarte stolper) og 8 prøveserier med en variasjon < 2% (grønne stolper).



Figur 4.7 Variasjon i Hct fra 2007 og 2008 på 12 langrennsutøvere på landslag sortert fra lavest til høyest. Det er totalt 83 målinger som gir et gjennomsnitt på 3,2 målinger i hver prøveserie. CV for gruppen er tegnet inn (stiplet linje) og var på 4,1 (2,3) %. Blant de 26 prøveseriene finner vi 14 prøveserier med en variasjon > 4 % (rød stolper), 6 prøveserier med en variasjon mellom 2% og 4% (svarte stolper) og 6 prøveserier med en variasjon < 2% (grønne stolper).

For Hct var variasjonen i gjennomsnitt på 3,7 (2,6) % for denne gruppen med langrennsløpere i 2007 og 4,4 % (2,1) i 2008. Variasjonen differerte mellom 0,0 og 8,0 %. Den totale variasjonen for begge årene var 4,1 %. Variasjonen var mindre enn 4 % for 46 % av utøverne. Fjorten prøveserier hadde en variasjon > 4 % (figur 4.7), mens sju prøveserier har en variasjon i Hbmasse mindre enn 2 % (figur 4.7).

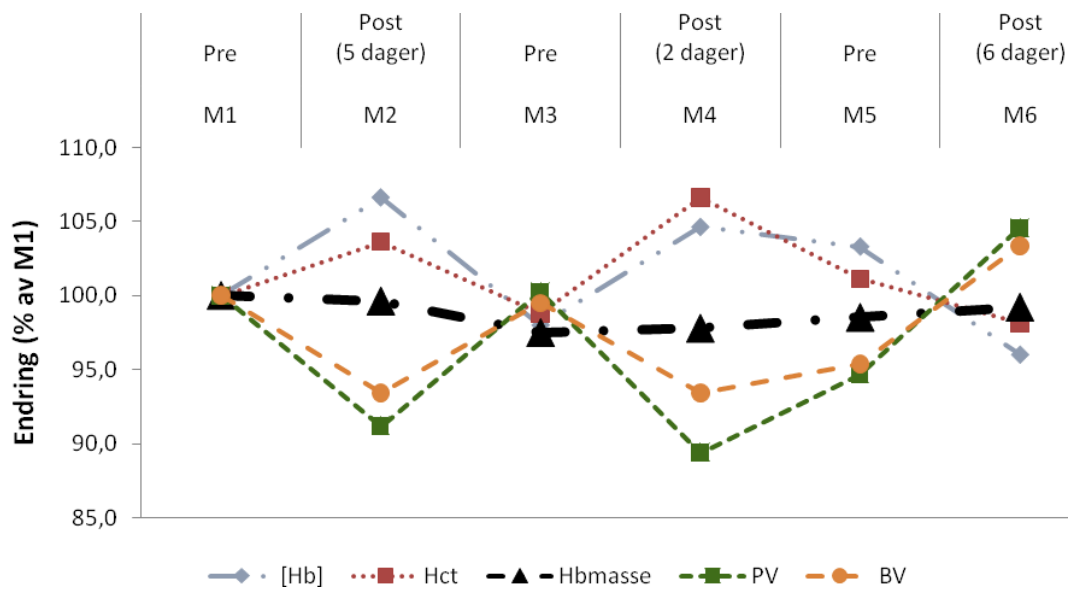
Det var ingen sammenheng mellom variasjonen i [Hb] for 2007 og 2008 ($r=0,46$) for 9 utøvere og heller ikke for Hct ($r=0,25$).

4.4 Variasjon i ulike blodparametre i forbindelse med flere høydeopphold for én utøver

Figur 4.8 viser endringer i forhold til utgangspunktet for Hbmasse, [Hb], Hct, BV, PV og RCV for én utøver som har vært på tre høydeopphold. Variabelen med minst variasjon i forhold til utgangspunktet er Hbmasse. Det er også Hbmasse som har den laveste CV (tabell 4.4).

Tabell 4.4 Variasjonen i 8 målinger av de ulike parameterne hos en utøver i forbindelse med tre etterfølgende høydeopphold i oppkjøringsperioden. Variasjonen er rangert fra høyest til lavest (venstre til høyre).

	Hbmasse	RCV	Hct	[Hb]	BV	PV
CV (%)	1,3	2,8	2,9	3,9	4,4	6,0



Figur 4.8 Den relative endringen i hemoglobinkonsentrasjon ([Hb]), hematokrit (Hct), hemoglobinmasse (Hbmase), blodvolum (BV) og plasmavolum (PV) for én utholdenhetsutøver som har vært på tre etterfølgende høydeopphold. M1 – M6 representerer målingene. Tidspunktene for målingene er angitt i figuren.

5. Diskusjon

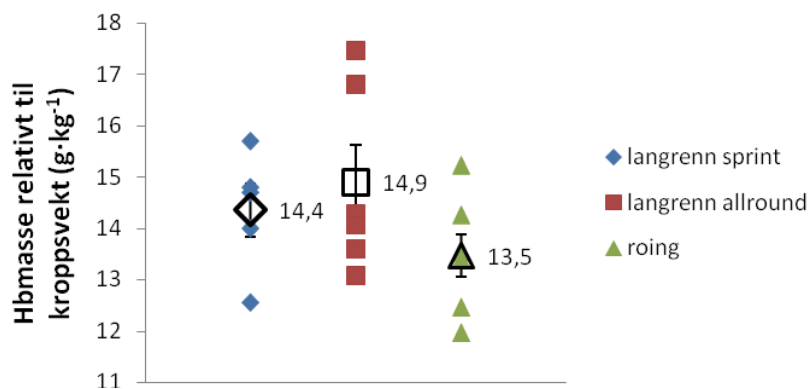
Hensikten med studiet var å undersøke variasjon i hemoglobinmasse (Hbmasse) over tid hos utholdenhetsutøvere på svært høyt nivå. Hovedfunnet i studien er at Hbmassen varierer i liten grad (CV = 2,8 %) i løpet av sesongen (august 2008 til mai 2009). Fem av 30 utøvere har en variasjon over 4 % og tre av disse har vært utsatt for lengre treningsavbrekk på grunn av skade eller sykdom. De fleste langrennsløperne gjennomførte gjentatte høydeopphold i forberedelsene til sesongen, men Hbmassen var ikke høyere i sesongen enn før sesongstart. Målinger like før og etter høydeopphold viste en signifikant økning i Hbmassen (39 g) til tross for at høyden er marginal i forhold til anbefalinger fra kontrollerte høydeopphold. Denne kunnskapen kan være interessant for antidopingarbeidet fordi Hbmasse diskuteres som et mulig parameter som kan inngå i utøvernes blodprofiler (Prommer et al., 2008).

5.1 Absolutt hemoglobinmasse og blodvolum

Mannlige langrennsløper (n = 17) og menn fra andre idretter (n = 10) hadde samme Hbmasse, men signifikant ulik kroppsvekt og Hbmasse relativt til kroppsvekt (tabell 4.1). Den laveste relative Hbmassen² var den samme i de to gruppene, mens vi fant den høyeste (14 % høyere) blant langrennsløperne (range langrenn: 12,6 - 17,5 g·kg⁻¹, range andre idretter: 12,0 - 15,2 g·kg⁻¹). Svært godt utholdenhetsrente har ved tverrsnittundersøkelser demonstrert en høyere Hbmasse enn utrente (Heinicke et al., 2001). Den signifikante forskjellen i relativ Hbmasse kan indikere at gruppen med utøvere fra andre idretter ikke var på like høyt nivå som langrennsløperne. Gruppen med utøvere fra roing, padling og kappgang er rekruttert fra idretter der det nasjonalt er færre aktive løpere på svært høyt nivå, sammenlignet med langrenn. Gruppen består også av yngre utøvere uten den samme treningserfaringen som langrennsgruppen har og samlet presterer trolig utøverne fra andre idretter på et lavere nivå enn det langrennsgruppen gjør. At den absolutte Hbmassen likevel er den samme for de to gruppene har en sammenheng med den høyere kroppsmassen. Vi fant en god sammenheng mellom Hbmasse og kroppsmasse (p<0,01, figur 4.1). Mens langrennsløperne i gjennomsnitt befinner seg på samme nivå som løperne, triatletene og syklistene (junior) fra Heinicke et al., (2001) sin studie, kan gruppen fra andre idretter sammenlignes med svømmerne. Svømmerne opplever trolig ikke får den samme adaptasjonen til trening på grunn av at hoveddelen av treningen foregår "liggende" i vannet (Schmict & Prommer, 2008). Dette kan gi et mindre absolutt treningsstimuli sammenlignet med andre treningsformer og Hbmassen kan som følge av dette være mindre. Dette er med på å antyde at nivået blant andre idretter som gruppe ikke er like høyt som for langrennsgruppen.

² Med relativ Hbmasse menes i denne sammenhengen alltid Hbmasse relativt til kroppsvekt.

Tre av landslagene (langrenn allround og sprint og roere) er representert med 5 eller flere løpere og presenteres i undergruppene i tabell 4.1. Den signifikant lavere kroppsmassen hos allroundlandslag sammenlignet med sprintlandslaget og rolandslaget ($p < 0,01$) kan ses i sammenheng med de ulike idrettens natur og lagenes treningsfilosofier. I de lange utholdenhetsløpene ønsker man å minimere energiforbruket slik at prestasjonsevnen kan opprettholdes så lenge som mulig. Ettersom konkurransetiden for allround landslaget i gjennomsnitt er høyere enn for både roerne og sprinterne blir kroppsmasse en faktor som har større påvirkning på prestasjonen for disse utøverne. I tillegg er treningsfokus ulikt for de tre landslagene som driver idretter som krever ulike egenskaper. En oversikt over fordelingen av aerobe og anaerobe prosesser i langrenn viser at i distanser fra 5 km og oppover står aerobe prosesser for $\geq 90\%$ av arbeidet, mens det ved sprintdistanser er fordelt 50/50 aerobe/anaerobe prosesser (Rusko, 2003). Treningen som kreves for å møte disse kravene vil derfor være annerledes. Forskjellene i kroppsvikt gir ingen signifikant forskjell i relativ Hbmasse mellom noen av gruppene (tabell 4.1). Videre viser figur 5.1 at det er særlig to utøvere i allroundgruppen som har en høyere relativ Hbmasse enn resten av allroundgruppen og at uten disse to utøverne hadde gjennomsnittet blitt $13,8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Det er interessant å bemerke at sprinteren med lavest relative Hbmasse ($12 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) fra sesongoppkjøringen presterte på svært høyt nivå sesongen 2008/2009, mens de to utøverne som har den høyeste relative Hbmassen ($16,8$ og $17,5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) av alle utholdenhetsutøverne ikke presterte i særlig grad i 2008/2009 sesongen. Selv om målingene er gjort før konkurransesesongen startet antyder dette at høy relativ Hbmasse ikke alene er en god indikator på prestasjonen i langrenn.



Figur 5.1 Hemoglobinmasse (Hbmasse) relativt til kroppsvikt ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) for mannlige landslagsutøvere i langrenn (sprint og allround) og roing. Åpne symboler indikerer gjennomsnitt og feilfeltene indikerer variasjonen i gjennomsnittet (SEM). Verdiene angir gjennomsnittlig relativ Hbmasse.

De kvinnelige langrennsløperne hadde en signifikant lavere Hbmasse (g), relativ Hbmasse ($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) og kroppsvikt (kg) enn mennene i alle gruppene ($p < 0,01$). Dette er i samsvar med Prommer et al. (2008) som finner en kjønns spesifikk forskjell på både Hbmasse og blodvolum. Tabell 4.2 viser at

kvinnene og mennene også er signifikant forskjellig når det gjelder [Hb], Hct og absolutt blodvolum ($p < 0,01$). Forskjeller i blodparametere henger i følge McArdle et al. (2001) sammen med det mannlige hormonet testosteron som har en stimulerende effekt på røde blodceller. Kvinner antas å ha hyppigere forekomst av jernmangel enn menn. Til tross for at man har sett at [Hb] øker når det gis jerntilskudd til utrente (LaManca & Haymes, 1993) finner to studier at lav jernstatus ikke påvirker [Hb] hos trente utøvere (Ashenden et al., 1998, Klingshirn et al., 1992). Vi kjenner ikke til jernstatus hos våre kvinnelige utøvere og i tillegg er fokuset på ernæring og jernstatus svært høyt blant utholdenhetsutøvere og det er ikke sannsynlig at jernmangel er en faktor som forklarer forskjellen mellom kjønnene.

Vi finner ingen signifikante forskjeller i blodvolumet relativt til kroppsvekt mellom mannlige langrennsløpere ($107 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$), menn i andre idretter ($102 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) og kvinnelige langrennsløpere ($105 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$, tabell 4.2). Det er noe overraskende at de kvinnelige utøverne har like høyt blodvolum som de mannlige utøverne og ikke i overensstemmelse med tidligere funn (Convetino, 2007). Man kunne tenke seg at dette hadde sammenheng med få forsøkspersoner, men det at verdiene er nær identiske tyder på at flere forsøkspersoner ikke ville bidratt til å identifisere noen forskjell, men få forsøkspersoner vil selvfølgelig øke sannsynligheten for at resultatet er tilfeldig. Det tilsvarende blodvolumet for kvinner og menn i våre utvalg viser at det er utelukkende [Hb] som er lavere hos kvinnene og som er årsaken til den lavere Hbmassen som vi fant. Konsekvensene av det relativt store blodvolumet kan være at kvinnene har gode hematologiske forutsetninger for god venøs fylling av hjertet og et stort slagvolum.

5.2 Variasjon i hemoglobinmasse

Den totale variasjonen (CV) hos 30 utholdenhetsutøvere (23 menn, 7 kvinner) var 2,8 (1,9) %. Dette er noe høyere enn Prommer et al. (2008) som fant total variasjon på 2,2 % hos 24 trente utøvere (20 menn, 4 kvinner) i løpet av en sesong. En annen studie målte Hbmassen jevnlig over en periode på 100 dager på 6 aktive mannlige mosjonister (Eastwood et al., 2008). Denne gruppen fant en gjennomsnittlig variasjon var på 2,2 %, det samme som for Prommer et al. (2008). Årsaken til at vi har målt en høyere variasjon enn nevnte studier kan være at vi, i motsetning til Prommer et al. (2008) og Eastwood et al. (2008), inkluderer påvirkning av høyde og sykdom. Effekten av høyde vises når man sammenligner folk som bor i høyden med de som bor i lavlandet (Heinicke et al., 2003), mens en reduksjon i Hbmasse med redusert trening er å anse som sannsynlig uten at det finnes tilstrekkelig kartlegging på hvilke mekanismer som regulerer disse mekanismene. Det er derfor rimelig å anta at en noe høyere variasjonen i våre målinger skyldes dette. Dersom fire utøvere (107, 9, 10, 32), som alle har vært utsatt for høyde/sykdom og trolig fått en betydelig effekt på Hbmassen

av det, fjernes er CV = 2,3 (1,2) %, omtrent identisk med tidligere studier. Fortsatt har 18 av utøverne vært i høyden, men effekten er altså ikke nok til å påvirke variasjonen i noe særlig større grad enn hva tidligere studier har funnet. Det er også verdt å bemerke at til tross for at utøverne i løpet av en sesong utsettes for høyde og kortvarig sykdomsavbrekk så finner vi ingen endring i Hbmassen når vi sammenligner målinger før og i sesongen (figur 4.3). Den totale variasjonen hos vår gruppe utholdenhetsutøvere er noe høyere enn tidligere studier, men er trolig en bedre indikasjon på hva man kan forvente av variasjon hos toppidrettsutøvere under normale omstendigheter som ofte innebærer høydetrening og sykdom/skade.

En reproducerbarhetsstudie som ble gjennomført parallelt med våre målinger viste at metoden har en målevariasjon på 2,0 %. Om man har tilstrekkelig mange målinger vil man kunne si at man kjenner utøverens "sanne" verdi. Da vil verdier som avviker mer enn 4 % fra denne sanne verdien med 95 % sikkerhet delvis skyldes en biologisk variasjon. Det betyr at vi kan være nokså sikre på at de 4 utøverne som har en gjennomsnittlig variasjon over 4 % har en variasjon som er forårsaket av en biologiske endringer. I disse er det sannsynlig at høydeopphold eller lengre skadeavbrekk er årsak til variasjonen. Imidlertid har de fleste av utøverne målinger som ligger utenfor 4 % avvik fra gjennomsnittet. Det er derfor grunn til å tro at hos de fleste utøverne er det en biologisk variasjon, men at denne variasjonen er moderat (for eksempel mindre enn 2 %). Unntaket kan være om man måler like før og etter høydeopphold der den gjennomsnittlige økningen var på 4 %.

5.2.2 Høyde- og treningseffekt

Vi fant en økning i Hbmasse relativt til kroppsvekt på 3,6 % i forbindelse med høydetrening ($p < 0,01$). Økningen i absolutt Hbmasse var 4,0 % (42 g). Utøverne bodde og trente på ulik høyde (gjennomsnitt bo/trene: 1820/2468 moh) og oppholdene var av ulik varighet (gjennomsnitt 16 dager). Heinicke et al. (2003) viste at soldater som over lang tid ukentlig hadde oppholdt seg i høyden hadde den samme Hbmassen som mennesker som var fastboende bodde på 3500 moh. Hbmassen var 11 % høyere enn den som ble funnet hos mennesker som bodde i lavlandet. Den hypoksiske dosen som disse soldatene og fastboende har blitt utsatt for er langt høyere enn det utøverne opplever når de er på høydetreningsopphold. Allikevel har også andre funnet effekt av høydetrening med kortere varighet på Hbmassen på 3,8 – 8,5 % (Wherlin et al. 2006 (+5,3 %); Wehrin & Marti, 2006 (+7,6 og + 3,9 %); Saunders et al., 2008 (+ 3,4 %); Heinicke et al., 2005 (+ 8,5 %)). I den gjennomsnittlige endringen i Hbmasse i vår studie på 4,0 % (42 g) varierte endringene mellom -1,2 % til + 12 %. Effekt av høyde på Hbmasse indikeres av studier av de som bor i høyden og det er enighet om at økt utskillelse av EPO som stimulerer til økt erythropoiese i følge med opphold i høyden (bl. A. Heinicke et al., 2003). I høydetreningssammenheng ser det ut til at den hypoksiske

dosen er med på å bestemme responsen. Schmidt & Prommer (2008) kommer fram til at Hbmassen kan øke dersom høydetreningen består av > 14 timer per dag på høyder > 2100 moh i 3 uker eller mer. Våre utøvere befinner seg på lavere bohøyder enn anbefalingene til Schmidt & Prommer, men har allikevel effekt. Det vil være nødvendig med flere undersøkelser for at vi skal få en tilstrekkelig kartlegging av effekten av Hbmasse på høydetrening.

5.2.3 Sykdom vs. skade

FP 10 og 32 har begge fått hele sesongen sin ødelagt av sykdom som har ført til langvarige skadeavbrekk. Den ene utøveren sluttet med systematisk trening i september og gjenopptok ikke treningen før etter vår måling i januar. Treningsoppholdet for den andre utøveren varte fra slutten av oktober og til etter vår måling i januar. Figur 4.4 viser hvordan FP 10 og 32 faller i relativ Hbmasse i denne perioden. Hvordan et treningsavbrekk påvirker Hbmasse er ikke tilstrekkelig kartlagt og vi kan bare spekulere i om den store reduksjonen i Hbmasse skyldes et tvunget treningsavbrekk som følge av sykdom. Det er interessant at FP 11 ikke viser noen tegn til det samme fallet i Hbmasse tross for endringer i treningsmengde. Denne utøveren var ute med skade som hindret han i å drive sin idrett, men som gjorde det mulig å trene alternativt (sykkel og svømming). Selv om den skadede utøveren har rapportert om redusert treningsutbytte i denne perioden (oktober til desember) kan det være at den alternative treningen har ført til at utøveren har unngått det dramatiske fallet som de to andre utøverne med sykdom opplevde. Det er imidlertid behov for mer forskning på hvordan sykdom påvirker Hbmassen og våre observasjoner kan ikke være basis for noen konklusjoner rundt temaet. Vi har kun avdekket interessante enkelttilfeller som kanskje fremtidige studier kan gi en forklaring på.

5.3 Variasjon i hemoglobinmasse sammenlignet med hemoglobinkonsentrasjon

I dag brukes [Hb] som en del av blodprofilene fordi den er lett og måle og nøyaktigheten på metoden er god, med en CV = 1,4 % (Prommer et al., 2008). Etersom variasjoner i [Hb] påvirkes av endringer i plasmavolumet (ved blant annet trening, høyde, temperatur, væskeinntak) i tillegg til endringer i Hbmasse, er den biologiske variasjonen større for [Hb]. Prommer et al. (2008) sammenligner variasjonen i [Hb] og Hbmasse i sin studie og finner at variasjonen er lavest for Hbmasse (3,5 % vs. 2,2 %). Vår studie bekrefter dette, da vi fant at Hbmassen varierte med 2,7 %, mens [Hb] målt på kapillære prøver på hemoksimeteret (ABL700³) ga en variasjon på 4,3 %. Det bør påpekes at disse prøvene ikke var tatt under standardiserte betingelser. Blodprofildataene fra Antidoping Norge ga oss en variasjon i [Hb] på 3,6 % (figur 4.6), men heller ikke disse er tatt under standardiserte

³ Vi brukte en ABL700 (hemoksimeter) for å bestemme HbCO og denne oppga [Hb] verdier.

betingelser. I tillegg til resultatene som er presentert er det ulogisk at mengden Hb i kroppen måles som en konsentrasjon når man vet at variasjoner i plasmavolumet er ansvarlig for det meste av denne variasjonen. Hct benyttes også for å beskrive oksygentransportkapasiteten, men dette parameteret har størst variasjon (4,1 %, figur 4.7) i våre målinger. Dette er bekreftet i tidligere studier. [Hb] og Hct kan anses som nyttige indikatorer på endring i Hbmasse under standardiserte forhold (ingen hard fysisk aktivitet før venepreven, fastende, ingen påvirkning av høyde, samme forhold hver gang), men bør erstattes som overvåkingsparameter for blodets transportegenskaper da den biologiske variasjonen i disse variablene er stor og den er relativ enkel å manipulere. Utøvere bør heller ikke ukritisk tolke en forhøyet [Hb] eller Hct etter høyde som en indikasjon på forbedret oksygentransportkapasitet da dehydrering av ulik grad kan være årsaken til økningen. Dette blir tydelig demonstrert ved den ene utøveren som vi har fulgt tett i forbindelse med gjentatte høydeopphold. [Hb] i dette tilfellet varierte 3,9 %, mens CV for Hbmasse var 1,3 %.

5.6 Antidopingperspektiv

Flere grupper har pekt på at Hbmasse burde inngå som et parameter i blodprofilene (Eastwood et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Prommer et al., 2008 & Pottgiesser et al., 2007). Grunnen er at det er et direkte mål på Hbmasse som er den faktoren blod doping har til hensikt å øke. For at Hbmasse skal kunne innlemmes i blodprofilprogrammet må de naturlige variasjonene kartlegges blant utøvere på svært høyt nivå. Prommer et al (2008) undersøkte denne variasjonen på triatleter og syklistere på svært høyt nivå og fant en lav CV (2,2 %) i løpet av et treningsår. Dette er mindre variasjon enn det samme studie fant for [Hb] (3,5 %). I en "within-between variance" analyse beskriver R-ratioen forholdet mellom variasjonen innad hos hver enkelt utøver og utøverne imellom. Dersom denne R verdien er liten vil de individuelle avvikene fra gjennomsnittet for en person ikke være av betydning. Dersom $R < 0,6$ indikerer dette at de populasjonsbaserte referansegrensene ikke fanger opp variasjoner hos en person. For Hbmasse fant Prommer et al. (2008) at $R = 0,10$, dette var lavere enn for [Hb] ($R=0,37$), og antyder at den individuelle Hbmassen er svært stabil over en lengre periode.

Pottgiesser et al. (2007) demonstrerer at COmetoden er sensitiv nok til å fange opp endringer i Hbmasse i forbindelse med homolog blodoverføring. De finner at tapping av henholdsvis en og to enheter blod gir en reduksjon i Hbmassen på 89 og 120 g eller henholdsvis 11 og 14 %. Når blodet settes tilbake påfølgende dag (ingen periode der kroppen selv erstatter blodet) så returnerer Hbmassen omtrent tilbake til baseline (19 og 30 g under baseline). En annen blod doping metode, rhEPO, har produsert en økning i Hbmassen på 7 -12 % hos friske menn (Parisotto et al., 2000). Responsen på Hbmasse ved blod doping er høyere enn den man får ved høydetrening. Allikevel kan

responsen av høyde være av betydningsfull (3,8 – 8,5 %, se kapitell 5.2.2). Det vil i forbindelse med antidopingarbeidet være nødvendig med en mer grundig kartlegging av høydeeffekten på Hbmasse

5.1 Studiens begrensninger

Problemstillingen omhandler variasjon i Hbmasse i løpet av en sesong, men vi måler kun utøverne i perioden august til mai. Dette grunner i tidsbegrensningen knyttet til at dataene skulle inngå i et masterprosjekt. Vi har også et relativt stort utvalg (n=30) med i gjennomsnitt 2,9 målinger på hver utøver. Antall målinger per utøver kunne med fordel vært økt. Dette ville styrket studien og gitt en bedre forståelse av utviklingen og forløpet til Hbmasse for utøvere på svært høyt nivå. Studien har inkludert målinger i forbindelse med sykdom og høyde, et område der kunnskapen i dag er begrenset, og dette styrker studien (Prommer et al., 2008).

For COmetoden er hovedkilden til feilmålinger gasslekkasjer ved munnstykket, neseklypen og spirometeret, samt at COdosen er utilstrekkelig (Gore et al., 2005). Vi opplevde lekkasjer i spirometeret ved fire testdager og måtte ekskludere alle målingene gjort disse dagene. Kontroller rundt munn og nese viste de resterende testdagene ingen utslag på COalermen. Vi antar derfor at, selv om en lekkasje av CO aldri fullstendig kan utelukkes, dette hadde liten innvirkning på resultatene. Det er viktig at COdosen er stor nok til å gi en tilfredsstillende ΔHbCO og dermed blir sensitiv nok til fange opp endringer i Hbmasse (Burge og Skinner, 1995). Burge og Skinner (1995) anbefaler for å oppnå dette at COdosen gir en ΔHbCO på 6,5 %. Våre FP nådde i gjennomsnitt en ΔHbCO på 4,8 % til tross for at vi ga en høyere dose CO enn det som ble anbefalt i Heinicke et al. (2001). Våre utøvere var (på lik linje med noen av utøvergruppene til Heinicke et al., 2001) svært godt utholdenhetstrente og vi forventet at Hbmassen var høyere sammenlignet med utrente. Utøverne krever derfor mer CO sammenlignet med utrente for å nå samme ΔHbCO . Vi tror imidlertid at COdosen har vært tilstrekkelig stor og ikke er en kilde til feilmåling av betydning.

Til slutt bør man være oppmerksom på at den originale COmetoden (Heinicke et al., 2001) og den optimaliserte metoden (Schmidt & Prommer, 2005) kan produsere noe ulike resultat. Begge de to metodene har volumet av tilført CO, barometertrykket, temperatur, ΔHbCO og Hüfners nummer som utgangspunkt for å finne Hbmasse. Studiene tar imidlertid i ulik grad hensyn til COdiffusjon til myoglobin, CO som blir igjen i systemet, og de studiene bruker ulik Hüfners nummer (Wehrlin, personlig kommunikasjon). Som Hb har også myoglobin en god evne til å binde til seg CO. Når CO som pustes inn transporteres ut til hemoglobinet kan noe CO forlate blodet ved diffundere til myoglobin (Prommer & Schmidt, 2007). Dersom dette ikke korrigeres for kan det føre til en overestimering av Hbmassen. Trening og høyde kan potensielt gi en økt usikkerhet da konsentrasjonen av myoglobin øker under disse forholdene (Sawka et al., 2000). Prommer og

Schmidt (2007) kommer til at kun 0,32 % CO forlater blodbanen per minutt og at dette førte til omtrent 2 % høyere Hbmasse når man brukte den optimaliserte COmetoden der personen puster i 2 min. Forfatterne foreslår at feilkilden korrigeres for ved at det trekkes fra 0,3 % CO per minutt fra den totale mengden innsatt CO. En slik korreksjon er ikke direkte overførbar til den originale metoden da COen her distribueres over lenger tid (12 – 15 min) og vår studie trekker derfor heller ikke fra andelen CO som diffunderer til myoglobin. CO er en lukt- og fargeløs gass og det er umulig å oppdage CO i rommet uten at en COalarm benyttes. Det er en risiko for at det er CO igjen i systemet etter at forsøkspersonen har tatt ut munnstykket og dette kan vi korrigere for ved å trekke fra 2,2 % på den totale COmengden. Denne faktoren tar også høyde for at det fortsatt finnes CO i luftveiene som pustes ut i rommet og ikke tas opp av blodet etter at forsøkspersonen er koblet av den lukkede pustekretsen. Hüfners nummer er den siste faktoren som kan variere fra en studie og en metode til en annen. Dette er en faktor som beskriver hemoglobinetts kapasitet for å binde seg til oksygen, og ble først rapportert av Hüfner i 1894 (Shimizu et al., 1984). Den teoretiske verdien var i følge Hüfner 1,34, det vil si at 1 g Hb kan binde til seg 1,34 ml oksygen. Etter videre beregninger fant man imidlertid ut at en teoretisk verdi på 1,39 var nærmere den faktiske verdien og at denne bør benyttes (Shimizu et al. 1984). Man antar at denne faktoren er den samme for CO som for oksygen. En av modifikasjonene Heinicke et al. (2001) gjør til Burge og Skinner (1995) er at de innfører Hüfners nummer i beregning av Hbmasse. De bruker $1,34 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ i sin studie fra 2001, mens Prommer og Schmidt (2007) benytter $1,39 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Vår studie har tatt utgangspunkt i at hvert gram Hb binder 1,39 ml CO.

5.7 Oppsummering

I tråd med andre (Eastwood et al., 2008; Prommer et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Pottgiesser et al., 2007) bekrefter denne studien at Hbmassen er et stabilt parameter som varierer i mindre grad enn [Hb] og Hct. Hbmassemålinger er derfor en potensiell metode som kan innlemmes i blodprofilprogrammet og erstatte [Hb] når det gjelder å overvåke Hbmengden hos idrettsutøvere. Høydetrening ga en økning i absolutt Hbmasse hos våre utøvere, men det var ingen endring i Hbmasse fra før sesongstart til i sesongen til tross for påvirkning av høyde. Det er observert at Hbmassen påvirkes i stor grad når sykdom fører til langvarige ufrivillige skadeavbrekk. Dette er et område som krever en mer grundige undersøkelser.

Fremtidige undersøkelser bør ta sikte på en tettere oppfølging av utøvere, både under perioder med konkurranse og i oppkjøringen til sesongen. Høydeopphold bør systematiseres, og syke/skadede utøvere bør følges opp. En interessant sammenligning hadde vært mellom en gruppe utøvere som bruker høydetrening (langrennsløpere) og en gruppe som ikke gjør det (syklistere).

Litteraturliste

Bøker og artikler

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2002). *Molecular biology of the cell*. (4th ed.). New York: Garland Science.
- Ashenden, M. J., Fricker, P. A., Ryan, R. K., Morrison, N. K., Dobson, G. P. & Hahn, A. G. (1998). The haematological response to an iron injection amongst female athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 19, 474 – 478.
- Ashenden, M. J., Gore, C. J., Burge, C. M., Clough, M. L., Bourdon, P. C., Dobson, G. P. & Hahn, A. G. (1999). Skin-prick blood samples are reliable for estimating Hb mass with the CO-dilution technique. *European Journal of Applied Physiology*, 79, 535 – 537.
- Banfi, G. (2008). Reticulocytes in sports medicine. *Sports Medicine*, 38, 187 – 211.
- Basset, D. R., Jr. & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32, 70 – 84.
- Birkeland, K. I., Stray-Gundersen, J., Hemmersbach, P., Hallén, J., Haug, E. & Bahr, R. (2000). Effect of rhEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32, 1238 – 1243.
- Brotherhood, J., Brozović, B. & Pugh, L. G. C. (1974). Haematological status of middle- and long-distance runners. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 48, 139 – 145.
- 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, 623-31.
- Calbet, J. A. L., Lundby, C., Koskolou, M. & Boushel, R. (2006). Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 151, 132 – 140.
- Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J. & Levine, B. D. (1998). Individual response to altitude training. *Journal of Applied Physiology*, 85, 1448 – 1456.
- Convertino, V. A. (1991). Blood volume: its adaption to endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 23, 1338 – 1348.

- Convertino, V. A. (2007). Blood volume response to physical activity and inactivity. *American Journal of the Medical Sciences*, 334, 72 – 79.
- Drange, M. (2008) A physiologically based assessment of the Olympic sports. Oslo: Antidoping Norge.
- 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, 982–985.
- Eklom, B., Goldberg, A. N. & Gullbring, B. (1972). Response to exercise after blood loss and reinfusion. *Journal of Applied Physiology*, 33, 175 -180.
- Eklom, B., Wilson, G. & Åstrand, P.-O. (1976). Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *Journal of Applied Physiology*, 40, 379 - 383.
- Eklom, B. & Berglund, B. (1991). Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 1, 88 – 93.
- Eklom, B. T. (2002a). Blood Doping. I: M. S. Bahrke & C. E. Yesalis (Editors). *Performance-enhancing substances in sport and exercise*. Champaign, Ill: Human Kinetics.
- Eklom, B. T. (2002b). Erythropoietin. I: M. S. Bahrke & C. E. Yesalis (Editors). *Performance-enhancing substances in sport and exercise*. Champaign, Ill: Human Kinetics.
- Elliot, S. (2008). Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *British Journal of Pharmacology*, 154, 529 – 541.
- Gore, C. J., Hahn, A. G., Burge, C. M. & Telford, R. D. (1997). VO_{2max} and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *International Journal of Sports Medicine*, 18, 477 – 482.
- Gore, C. J., Parisotto, R., Ashenden, M. J., Stray-Gundersen, J., Sharpe, K., Hopkins, W., Emslie, K. R., Howe, C., Trout, G. J., Kazlauskas, R. & Hahn, A. G. (2003). Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica*, 88, 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, 1745 – 1758.
- Heinicke, K., Wolfarth, B., Winchenbach, P., Biermann, B., Schmid, A., Huber, G., Friedmann, B. & Schmidt, W. (2001). Blood volume and Hb mass in elite athletes of different disciplines. *International Journal of Sports Medicine*, 22, 504-12

- Heinicke, K., Prommer, N., Cajigal, J., Viola, T., Behn, C. & Schmidt, W. (2003). Long-term exposure to intermittent hypoxia in increased hemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *European Journal of Applied Physiology*, *88*, 535 – 543.
- Heinicke, K., Heinicke, I., Schmidt, W. & Wolfarth, B. (2005). A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *International Journal of Sports Medicine*, *26*, 350 – 355.
- Husøy, A.-M. (red.). (2005). *Blodprøvetaking i praksis*. Oslo: Akribe.
- Hütler, M., Beneke, R. & Böning, D. (2000). Determination of circulating hemoglobin mass and related quantities by using capillary blood. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *32*, 1024 – 1027.
- Klingshirn, L. A., Pate, R. R., Bourque, S. P., Davis, J. M. & Sargent, R. G. (1992). Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *24*, 819 – 824.
- LaManca, J. L. & Haymes, E. M. (1993). Effects of iron repletion on VO₂max, endurance, and blood lactate in women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *25*, 1386 – 1392.
- Lasne, F. & de Ceaurriz, J. (2000). Recombinant erythropoietin in urine. *Nature*, *405*, 635.
- Levine, B. D. (2008). VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *The Journal of Physiology*, *586*, 25-34
- Malcovati, L., Pascutto, C. & Cazzola, M. (2003). Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematologica*, *88*, 570 – 581.
- McArdle, W.D., Katch, F.I. & Katch, V.L. (2001). *Exercise Physiology. Energy, Nutrition, and Human Performance*. (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Parisotto, R., Gore, C. J., Emslie, K. R., Ashenden, M. J., Bruognara, C., Howe, C., Martin, D. T., Trout, G. J. & Hahn, A. G. (2000) A novel method utilizing markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica*, *85*, 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 and Science in Sports and Exercise*, *39*, 1748 – 1756.

- Prommer, N., Sottas, P.-E., Schoch, C., Schumacher Y. O. & Schmidt, W. (2008). Total hemoglobin mass – a new parameter to detect blood doping? *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40, 2112 – 2118.
- Rusko, H. (ed.) (2003). Cross country skiing. Malden, Ma: Wiley – Blackwell.
- Sawka, M. N, Convertino, V. A., Eichner, E. R., Schnieder, S. M. & Young, A. J. (2000). Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32, 332 – 348.
- Saunders, P. U., Telford, R. D., Pyne, D. B., Hahn, A. G. & Gore, C. J. (2008). Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure. *Epub ahead of print, februar 2008*.
- Schmidt, W. & Prommer, N. (2005). The optimized CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *European Journal of Applied Physiology*, 95, 486 – 495.
- 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., Jankovits, R., Bültermann, D., Schmid, A. & Berg, A. (2002). Hematological indices in elite cyclists. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 12, 301 – 308.
- 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, 372 – 378.
- Shaskey, D. J. & Green, G. A. (2000). Sports Haematology. *Sports Medicine*, 29, 27 – 38.
- Shimizu, S., Enoki, Y., Kohzuki, H., Ohga Y. & Sakat, S. (1984). Determination of Hüfner's factor and inactive hemoglobins in human, canine, and murine blood. *The Japanese Journal of Physiology*, 36, 1047 – 1051.
- Shoemaker, J. K., Green, H. J., Coates, J., Ali, M. & Grant, S. (1996). Failure of prolonged exercise training to increase red cell mass in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 270, H121 – H126.
- Thomsen, J. K., Fogh-Andersen, N., Bülow, K. & Devantier, A. (1991). Blood and plasma volumes determined by carbon monoxide gas, ^{99m}Tc-labelled erythrocytes, ¹²⁵I-albumin and T 1824 technique. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 51, 185 – 190.

- Wehrlin, J. P. & Marti, B. (2006). Live high-train low associated with increased haemoglobin mass as preparation for the 2003 World Championships in two native European world class runners. *British Journal of Sports Medicine*, 40, e3 (hentet 28.05.09 fra <http://bjsportmed.com/cgi/content/full/40/2/e3>,
- Wehrlin, J. P., Zuest, P., Hallén, J. & Marti, B. (2006). Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *Journal of Applied Physiology*, 100, 1938 – 1945.
- Wehrlin, J. P. (2008). *Altitude and endurance athletes – Effects of acute and chronic hypoxic exposure*. Doktorgradsavhandling ved Norges idrettshøgskole, Oslo.
- Widmaier, E.P, Raff, H. & Strang, K.T. (2006). *Vander's Human Physiology. The Mechanisms of Body Functions*. (10th ed.). New York: McGraw Hill
- Wilber, R. L., Stray-Gundersen, J. & Levine, B. D. (2007). Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39, 1590 – 1599.
- Åstrand, P.O., Rodahl, K., Dahl, H.A., & Strømme, S.B. (2003). *Textbook of Work Physiology. Physiological Bases of Exercise*. (4th ed.). Champaign, Ill: Human Kinetics

Webdokumenter

- Antidoping Norge. (u.å.). *Dopingmidler /metoder*. Hentet 26.05.09 fra http://www.anti-doping.no/t2.asp?p=68476#_Toc177456607.
- Evensen, S. A. (u.å.). Store norske leksikon, snl.no. Hentet 14.05.09 fra http://www.snl.no/.sml_artikkel/anemi.
- Evensen, S. A. (u.å.). Store norske leksikon, snl.no. Hentet 14.05.09 fra http://www.snl.no/.sml_artikkel/polycytemi.

Vedlegg 1:

Planlegging og innhenting av blodprøver

Formål

Å sikre at utøvers blodprøve er av en kvalitet og kvantitet som tilfredsstillende laboratoriets retningslinjer, at prøven er identifisert, forseglet under utøvers påsyn, og korrekt dokumentert.

Omfang

Prosedyren starter når blodprøvetaker er klar til å ta en blodprøve og slutter når utøvers prøve er forseglet og tilhørende dokumenter er ferdig utfylt.

Ansvar

Dopingkontrollør har ansvar for at utøver er informert om sine rettigheter og plikter. Blodprøvetaker har ansvar for at nødvendig hygieneforskrifter ivaretas, at korrekt og tilstrekkelig blodprøvetakingsutstyr er tilgjengelig, samt at blodprøvetaking gjennomføres i tråd med anerkjente blodprøvetakingsmetoder, kontrolloppdraget og denne prosedyren.

Gjennomføring

1. Når blodprøvetaker er klar til å ta en blodprøve, skal dopingkontrollør forsikre seg om at utøver er informert om sine rettigheter og plikter og om prosedyren ved avgivelse av blodprøve, inkludert eventuelle modifikasjoner dersom utøver har en funksjonshemming. Eventuelle modifikasjoner skal være avklart før prøveavgivelse.
2. Blodprøvetaker skal iverksette nødvendige forholdsregler og tiltak slik at utøver opplever prøvetakingen som steril, profesjonell og trygg. Hvit frakk, underlagspapir for utstyr og prøvetakingsområde etc. kan vurderes benyttet.
3. Blodprøvetaker skal identifisere seg som autorisert blodprøvetaker til utøver i tillegg til bildeidentifikasjon, dersom blodprøvetaker ikke har Antidoping Norges autorisasjonskort.
4. Blodprøvetaker skal forsikre seg om at utøver har sittet eller ligget avslappet i minimum 10 minutter før blodprøvetaking.
5. Blodprøvetaker eller kontrollør skal forklare prosedyren til utøver ved behov.
6. Utøver skal velge en pakke med blodprøveutstyr som han er tilfreds med. Dersom utøver ikke er fornøyd med pakken og/eller innholdet skal han velge en ny pakke inntil han er fornøyd. Dersom utøver ikke er fornøyd med noen av pakkene og det ikke er flere pakker tilgjengelig, skal dette noteres på prøveprotokollen og blodprøvetaker skal be utøver om å fortsette prosedyren. Dersom blodprøvetaker er enig med utøver om at ingen pakker tilfredsstillende angitte krav, skal kontrollansvarlig informeres og blodprøvetaking skal ikke gjennomføres. Hendelsen skal rapporteres til idrettsansvarlig.
7. Ved prøvetaking av utøver med funksjonshemming skal avklarte modifikasjoner benyttes. Modifikasjoner skal noteres i prøveprotokollens merknadsfelt.
8. Utøver og blodprøvetaker skal kontrollere at prøvekode på alt utstyr er identisk og at korrekt nummer noteres i prøveprotokollen. Forseglingen på kanylen skal være inntakt. Dersom prøvekode ikke er identisk eller forseglingen ikke er tilfredsstillende, skal ny pakke velges. Dersom ingen flere pakker er tilgjengelige skal blodprøvetaking ikke gjennomføres. Kontrollansvarlig skal informeres og hendelsen skal rapporteres til idrettsansvarlig.
9. Blodprøve skal tas i henhold til allmene norske krav om blodprøvetaking.
 - a. Stikkstedet skal desinfiseres med sterilt middel.
 - b. Blodprøve skal tas fra en vene fortrinnsvis i albueleddet.
 - c. Staseslangen bør ikke være stram for lenge etter innstikk.
 - d. Stikkstedet skal tildekkes etter blodprøvetaking.
 - e. Dersom prøvetakingsforsøk overskrider tre forsøk skal prøvetaking avsluttes og rapporteres til idrettsansvarlig.
10. **Blodprøvetaking Blood Mini-Kit**
 - a. Alle blodprøverør skal fylles til maksimumnivå og vendes opp ned ca. 8 ganger.
 - b. Blodprøvetaker skal forsegle blodprøvene under utøverens påsyn.
 - c. Rørene skal legges tilbake i pakken og forsegles med begge forseglingsstapene.Utøver skal forespørres om følgende informasjon som skal registreres i prøveprotokollen:

- d. eventuell(e) blodoverføring(er) foretatt de siste seks måneder.
- e. høydeopphold de siste to ukene
- f. har utøver deltatt i trening eller konkurranse de siste to timene,

Høyde over havet på kontrollstasjonen skal oppgis.

11. Blodprøvetaking A/B utstyr – EDTA-blod

- a. Vakuumrør skal fylles til maksimumnivå, og deretter vendes ca. ti ganger.
- b. Blodprøvetaker skal instruere utøver å plassere rørene i A og B beholderne, og forsegle disse. Blodprøvetaker kan gjøre dette dersom utøver gir sitt tilsagn. Korrekt forsegling skal kontrolleres.
- c. Blodprøvene skal oppbevares kjølig (ca. 4 grader C).

12. Blodprøvetaking A/B utstyr - serum

- a. Vakuumrør skal fylles til maksimumnivå, deretter vendes ca. 5 ganger.
 - b. Blodprøvene skal oppbevares i romtemperatur for ca. 15 minutter (BD Vacutainer SST II advance tubes) før de forsegles og klargjøres for transport.
 - c. Blodprøvene skal deretter oppbevares kjølig (ca. 4 grader C).
13. Utøver skal forespørres om blodprøven kan brukes til å utvikle nye metoder for analyse. Dersom utøver ikke ønsker at prøven skal brukes til å utvikle nye metoder for analyse, skal dopingkontrollør krysse av for dette i prøveprotokollen og be utøver signere.
14. Avgivelse av blodprøve blir normalt tatt i forbindelse med avgivelse av urinprøve. Utøver og blodprøvetaker skal fylle ut dato og klokkeslett og signere på at prosedyren for blodprøvetaking er gjennomført i henhold til gjeldende prosedyre for blodprøvetaking på prøveprotokollen.
15. Prøveprotokollen skal være fullstendig utfylt med alle detaljer. Utøver, eventuell ledsager og dopingkontrollør skal kontrollere at alle opplysninger er korrekte før utøver, dopingkontrollør og eventuell ledsager signerer.
16. Utøver skal ha kopi av utfylt og signert skjema.
17. Prøvene skal oppbevares kjølig men ikke frosset (optimalt ca. 4°C) og transporteres til analysested snarest og senest innen 36 timer. Variasjoner i temperatur skal unngås. Større temperaturvariasjoner skal loggføres og informeres laboratoriet. Temperaturmåler skal benyttes ved transport over to timer.
18. Dersom transporttiden er mindre enn to timer kan temperatur mellom 5 og 25 grader C aksepteres. Temperaturmåler er ikke nødvendig på transport under to timer.
19. Brukt utstyr skal behandles i henhold til retningslinjer for hygiene ved dopingkontroll.
20. Dersom utøver nekter å signere prøveprotokollen, skal utøver informeres om mulige konsekvenser. Hendelsen skal rapporteres til idrettsansvarlig. Dopingkontrollør skal iverksette prosedyren for mulig brudd på dopingbestemmelsene dersom utøver ikke signerer.
21. Dersom kontrollteamet observerer en utøver som ikke samarbeider, nekter å følge noen av instruksene gitt av kontrollteamet eller har annen uvanlig oppførsel skal kontrollansvarlig informeres. Hendelsen skal rapporteres til idrettsansvarlig. Kontrollansvarlig skal iverksette prosedyren for mulig brudd på dopingbestemmelsene.

Registreringer

Innkalling/prøveprotokoll

Referanser

PID 301.5 Retningslinjer for hygiene under dopingkontroll
PID 500 Mulig brudd på dopingbestemmelsene
Utøverhåndboka

Vedlegg 1:

Informasjon til utøverne

”Sesongvariasjoner i hemoglobinmasse og blodvolum hos landslagsutøvere i utholdenhetsidretter”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å kartlegge hvordan ulike blodparametre, som blodcellekonsentrasjon, hemoglobinmasse (Hb_{masse}) og blodvolum (BV), naturlig endres hos elite utøvere i typiske utholdenhetsidretter. Denne kartleggingen må skje hos de beste utøverne fordi dere følger et opplegg som inneholder elementer som kan ha påvirkning på blodet som ordinære forsøkspersoner som trener på et lavere nivå ikke utsettes for (f.eks. hyppige høydetreningsopphold). Vi er to masterstudenter ved Seksjon for fysisk prestasjonsevne på Norges idrettshøgskole (NIH) som vil stå for testingen. Prosjektet ledes av Jostein Hallén, professor ved NIH.

Metoden som brukes for måling av Hb_{masse} har potensial som screeningmetode til bruk i arbeidet med å hindre blod doping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de naturlige endringene hos eliteutøvere kartlegges.

Hva innebærer studien?

Alle relevante variabler måles regelmessig hver 2. til 3. måned, og eventuelt i forbindelse med spesielle hendelser som høydeopphold og sykdom. Måling av Hb_{masse} vil skje fortrinnsvis på NIH, men det kan også bli aktuelt at vi kommer på samlinger og måler. Vi planlegger å komme dit du er i forbindelse med tester for øvrig, slik at det skal koste minimalt ekstra tid for deg. Målingene skjer ved at du puster i et munnstykke forbundet med et kammer med oksygen tilsatt en liten mengde CO. CO binder seg til Hb-molekylene i blodet og ved å måle hvor mange prosent av Hb-molekylene som er bundet til CO kan vi regne ut nøyaktig hvor mye Hb du har. Det er ca 5% av hemoglobinet ditt som blir bundet til CO og det er omtrent tilsvarende om du hadde røkt en sigarett. CO blir ”vasket ut” i løpet av noen timer. Metoden regnes som den mest reliable metoden for måling av Hb-masse. I samband med testen skal det tas blodprøver fra fingerstikk (slik som lactat-tester) og en blodprøve fra en armvene for måling av Hb og hematokrit. Maksimalt oksygenopptak måles ved løp på tredemølle på vanlig måte slik det allerede er planlagt for gruppa di. Det blir neppe nødvendig med noen ekstra VO₂maks-tester ut over dette.

Mulige fordeler og ulemper

Metoden er relativt ublodig (en prøve fra en armvene, samt prøve fra fingerstikk) og uten kjente negative konsekvenser for utøverne ut over at kondisjonen er nedsatt det første timene etter testen (maksimalt tilsvarende 1200 m høyde). Målingene vil være til relativt liten belastning for FP og målingene vil normalt ikke gi ubehag ut over det som FP utsettes for i sitt daglige virke.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig og identifisere deg i resultatene i studien når disse publiseres.

Når studien er ferdig og vi ikke trenger å kontakte deg mer, vil navnelistene som knytter deg til forsøket bli slettet.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig og delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Jostein Hallén, 23 26 23 14.

Kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer

Kriterier for deltagelse

Det vil bli inkludert 10 mannlige og 10 kvinnelige landslagsutøvere fortrinnsvis i langrenn og skiskyting. Vi tar sikte på at gruppene er tilstrekkelig store slik at kjønnene eventuelt kan vurderes hver for seg. Utøverne må være friske på inklusjonstidspunktet, men vil kunne fortsette i studien selv om de blir syke så sant de ønsker og det ikke er medisinske kontraindikasjoner. Utøverne rekrutteres via et samarbeid mellom Norges idrettshøyskole og Skiforbundet. Ulovlig bruk av midler som påvirker hematologiske parametere vil føre til at utøveren ekskluderes fra studien.

Bakgrunnsinformasjon om studien

Hos mennesker er normalverdien for BV ca 7-8 % av kroppsvekten, og en person som veier 70 kg vil da ha et BV på ca 5 liter.

Hovedoppgaven til blodet er å fungere som et transportsystem, blant annet for gassene O₂ og CO₂. Blodet består av væske (plasma) og levende celler som er fordelt i væsken. De tre hovedtypene av celler i blodet er erytrocytter (røde blodceller), leukocytter (hvite blodceller) og trombocytter (blodplater). Plasma utgjør omtrent 55 % av det totale BVet og 93 % av dette er vann. Den andelen av det totale BVet som består av celler (de røde blodcellene utgjør nesten hele denne andelen) kalles hematokrit (Hct). Erytrocyttenes oppgave er å frakte O₂ fra lungene til organismens celler ved hjelp av hemoglobin (Hb), og å legge forholdene til rette for transport av CO₂ den motsatte veien. Hb-molekylet binder og avgir lett O₂. Blodets kapasitet til å frakte O₂ er derfor avhengig av [Hb]. Produksjonen av erytrocytter styres av hormonet erythropoetin (EPO) som skilles ut i nyrene.

Kondisjonstrening øker BV og svært veltrente kan komme opp i et volum på 10 liter.

Forskjeller mellom utøveres VO_{2maks}-verdier er en viktig årsak til variasjon i fysiske prestasjonsevne i typiske utholdenhetsidretter.

Total Hbmasse (Hb_{tot}) er en bestemmende faktor for maksimal aerob kapasitet. Ved hjelp av CO-rebreathingmetoden kan Hb_{tot} beregnes, og man kan fange opp endringer i Hb_{tot} forårsaket av trening, høydeopphold eller bloddonasjon.

Metoden som brukes for måling av Hb_{masse} har potensial som screeningmetode til bruk i arbeidet med å hindre blod doping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de naturlige endringene hos eliteutøvere kartlegges. Studien har til hensikt å undersøke variasjoner i BVet hos langrennsløpere på svært høyt nivå. Dette skal gjøres ved å måle BVet på ulike tidspunkt i løpet av en sesong.

Undersøkelser, blodprøver og annet den inkluderte må gjennom

Målingene skjer ved at du puster i et munnstykke forbundet med et kammer med oksygen tilsatt en liten mengde CO. CO binder seg til Hb-molekylene i blodet og ved å måle hvor mange prosent av Hb-molekylene som er bundet til CO kan vi regne ut nøyaktig hvor mye Hb du har. Metoden regnes som den beste metoden for måling av Hb-masse. I samband med testen skal det tas blodprøver fra fingerstikk (slik som lactat-tester) og en blodprøve fra en armvene for måling av Hb og hematokrit. Maksimalt oksygenopptak måles ved løp på tredemølle på vanlig måte slik det allerede er planlagt for gruppa di. Det blir neppe nødvendig med noen ekstra VO_{2maks} -tester ut over dette.

Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?

Det maksimale oksygenopptaket vil bli målt ved løping på tredemølle etter standard protokoll ved NIH/OLT. BVet vil bli målt ved karbon monoksid (CO) rebreathingmetode. Ved inklusjon og med om lag 2-3 måneders mellomrom måles maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ved løping på tredemølle, blodets Hb_{masse} , PV og ulike variabler knyttet til blodcellestørrelse og jernstatus. Ved spesielle hendelser som tenkes å ha innvirkning på de nevnte variablene vil tilleggsmålinger bli foretatt om hendelsene ikke passer med de ordinære måletidspunktene. Spesielle hendelser kan for eksempel være sykdom, treningsavbrudd, høydeopphold med mer.

På testdagen vil utøverne møte til avtalt tid og sted. Dette vil normalt være i Oslo, ved NIH, eller det kan være aktuelt å oppsøke utøverne på treningsamlinger utenfor Oslo. Det ville blant annet være nyttig å gjøre målinger i forbindelse med høydeoppholdene. Ved ankomst på

teststedet vil de bli bedt om å holde seg i ro i 15 min, sittende eller liggende, før testen starter for at BVet skal stabilisere seg.

Mulige fordeler

Metoden som brukes for måling av Hb_{masse} har potensial som screeningmetode til bruk i arbeidet med å hindre blod doping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de naturlige endringene hos eliteutøvere kartlegges. Utøverne som deltar i studien vil få sin individuelle profil kartlagt.

Mulige ubehag/ulemper

Det er ca 5% av hemoglobinet ditt som blir bundet til CO og det er omtrent tilsvarende om du hadde røkt en sigarett. CO blir ”vasket ut” i løpet av noen timer. Metoden er relativt ublodig (en prøve fra en armvene, samt prøve fra fingerstikk) og uten kjente negative konsekvenser for utøverne ut over at kondisjonen er nedsatt det første timene etter testen (maksimalt tilsvarende 1200 m høyde). Målingene vil normalt ikke gi ubehag ut over det som FP utsettes for i sitt daglige virke.

Studiedeltagernes ansvar

Ved å si ja til å være med på studien har FP ansvar for å stille til avtalt tid og følge de retningslinjene som testene krever.

Orientering om informasjon som kan påvirke forsøkspersonens villighet til å delta i studien

Dataene fra kartleggingen av de ulike blodverdiene vil være av egeninteresse for FP.

Prosedyrene er ikke veldig tidkrevende og deltagerne trenger derfor ikke å sette av mye ekstra tid i forbindelse med testene.

Kompensasjon til og dekning av utgifter for deltagerne

Måling av Hb_{masse} vil skje fortrinnsvis på NIH, men det kan også bli aktuelt at vi kommer på samlinger og måler. Vi planlegger å komme dit forsøkspersonene er i forbindelse med tester for øvrig, og det vil derfor ikke innebære økonomiske belastninger for utøverne.

Kapittel B - personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er fødselsår, kjønn, høyde, vekt, maksimalt oksygenopptak og blodparameterne.

Norges idrettshøyskole ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved NIH. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Jostein Hallén er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2013. Etter dette vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet opplysningene, med mindre de allerede er inngått i analyser, eller brukt i vitenskaplige publikasjoner.

Økonomi og Antidoping Norges rolle

Studien er initiert av NIH. For å få gjennomført studien har vi søkt støtte fra Antidoping Norge. Antidoping Norge vil på ingen tidspunkt få tilgang til individuelle identifiserbare data, bare gjennomsnittsdata med spredning slik de vil fremgå fra våre publikasjoner fra studien.

Forsikring

Alle forsøkspersonene er forsikret ved NIHs forsøkspersonforsikring.

Informasjon om utfallet av studien

Du vil selvsagt få tilgang til dine egne resultater ved å kontakte oss. Utfallet av studien vil først bli publisert våren 2009 i en masteroppgave, og senere i offentlig tilgjengelige forskningsartikler. Alle disse vil bli tilgjengelige på NIH-web.

Samtykke til deltagelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(signert, rolle i studien, dato)