

Olav Vikmoen

Hvordan et typisk norsk høydetreringsregime påvirker hemoglobinmasse og blodvolum til elite langrennsutøvere

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for fysisk prestasjonsevne
Norges idrettshøgskole, 2010

Sammendrag

Innledning: Blodvolumet (BV) og hemoglobinmassen (Hb-masse) er sentrale bestemmende faktorer for det maksimale oksygenopptaket (VO_{2maks}), og godt utholdenhetstrenerer personer har høyere BV og Hb-masse enn utrente. Det er en utstrakt bruk av ulike former for høydetrening blant utholdenhetsutøvere med det formål å øke Hb-masse, VO_{2maks} og prestasjonen. I følge anbefalinger bør høydeopphold være i tre til fire uker og bør foregå på mellom 2000-2500 m.o.h for å få optimal effekt. De faktiske effektene av høydetrening er likevel debattert. Hensikten til denne studien var å undersøke hvordan et typisk norsk høydetreningsregime påvirker Hb-masse og BV til elite langrennsløpere

Metode: Elleve elite langrennsløpere ble rekruttert som høydegruppen (HG) og 9 løpere på samme nivå bodde og trente på lav høyde (under 500 meter) og fungerte som kontrollgruppe (KG). Hb-massen ble målt med "the optimized CO-rebreathing method" (optCO) 1-2 ganger før og en gang 6,6 (5,6) dager etter et 16 (variasjonsbredde 12-18; SD 2,5) dagers høydeopphold på en gjennomsnittlig bohøyde på 1888 (262) meter. I tillegg ble gjennomsnittlig variasjonskoeffisient (CV) for Hb-masse kalkulert ved bruk av 2-6 målinger på hver person i perioden mai til desember 2009.

Resultater: Hb-massen økte med 2,7 % (1112 vs 1141 g) i HG ($p < 0.01$). I KG var det ingen signifikant endring. [Hb] økte med 3,2 % (14,9 vs 15,3 $g \cdot dl^{-1}$) i HG mens det var redusert med 3,0 % (15,4 vs 14,9 $g \cdot dl^{-1}$) i KG ($p < 0.05$). Det var en signifikant større CV (2,5 %) for høydegruppa enn for kontrollgruppa (1,4 %) ($p < 0.05$).

Diskusjon: Våre resultater sammenholdt med resultater fra tidligere høydestudier kan tyde på at det er et dose-respons forhold i Hb-massens respons til høydetrening slik at når utøverne bor i 10-12 timer per dag i to til tre uker får de ingen økning i Hb-masse, mens 15-21 dager på ca. 2000 meter kan føre til en 2-3 % økning i Hb-masse. Lengre høydeopphold på tre til fire uker på 2000-2500 meter fører til en sikrere og større (5-10 %) økning i Hb-masse. Sesongvariasjonen i Hb-masse er liten, men øker hos utøvere som trener i høyden. Økningene i Hb-masse er vanligvis større ved blod doping enn ved høydetrening. Dette betyr at Hb-massen kan være en bra variabel å inkludere i det biologiske passet.

Nøkkelord: Hemoglobinmasse, blodvolum, høydetrening, COrebreathing, blodprofiler.

Forkortelser

Forkortelse	Betegnels	Enhet
Hb-masse	Hemoglobinmasse	g
Hct	Hematokrit	%
[Hb]	Hemoglobinkonsentrasjon	g·dl ⁻¹
Hb	Hemoglobin	-
BV	Blodvolum	ml
PV	Plasmavolum	ml
RCV	Volum av røde blodceller	ml
SV	Slagvolum	ml
MV	Minuttvolum	ml
HbCO	Karboksihemoglobin	%
EPO	Erythropoetin	-
rHuEPO	recombinant human erythropoetin	-
STr	Vannløselig transferrin reseptor	-
optCO	”the optimized CO rebreathing method”	-

Forord

Det er mange som fortjener en stor takk for å ha bidratt til denne masteroppgaven. Jeg vil først og fremst få takke min veileder Jostein Hallén for å inkludere meg i et spennende og lærerikt prosjekt. Jostein fortjener også stor takk for god oppfølging gjennom hele prosessen. Takk for gode og konstruktive tilbakemeldinger og for at du alltid tok deg tid til å hjelpe meg når jeg dukket uanmeldt opp på kontoret ditt.

Takk til Svein Leirstein for hjelp på laben og Ingrid Ugelstad for hjelp til å ta blodprøver. Takk også til Thomas Losnegard for deling av resultater og for ”lån” av forsøkspersoner.

Deltakerne i studien fortjerner også en stor takk. Uten dere ville aldri prosjektet blitt noe av. Dette gjelder utøverne fra allround landslaget for herrer, Team Manpower, Team United bakeries, Team Norgeshus og Team Hadeland. Stor takk også til Morten Aa. Djupvik, Vidar Løfshus og Kåre Tønne for imøtekommenhet og positiv innstilling til prosjektet.

En stor takk til Knut Eirik, Håvard og Jørgen på kontoret for hjelp til stort og smått og både faglige og mindre faglige diskusjoner. Spesiell takk til Håvard, Julie og Ove for godt samarbeid og hyggelig vennskap gjennom mine år på NIH.

Til slutt så er det flere som bør nevnes for å ha bidratt til prosjektet.

Først og fremst vil jeg takke Antidoping Norge for å ha bidratt med midler. I tillegg Jan-Inge Hansen ved metrologisk institutt for raske tilbakemeldinger angående lufttrykk, Monica og Berit på Olympiatoppens helsekontor for hjelp til analysering av blodprøver og Hege Wilson Landgraff for gode tips og godt samarbeid når vi lærte oss metoden. Takk også til resten av masterstudentene og ansatte på seksjon for fysisk prestasjonsevne.

Olav Vikmoen

Oslo, mai 2010

Innhold

Innhold.....	6
1 Innledning.....	8
1.1 Problemstilling	9
2 Teori	10
2.1 Generell hematologi	10
2.2 Prestasjonsbestemmende faktorer i utholdenhetsidrett.....	12
2.3 Hvordan Hb-masse og BV påvirker prestasjonen	14
2.4 Hvordan trening påvirker Hb-masse og BV	16
2.5 Høydetrenings påvirkning av Hb-masse og BV	20
2.6 Bloddoping	27
2.6.1 Blodoverføring	27
2.6.2 Recombinant human erythropoetin	28
2.6.3 Metoder for å avdekke bloddoping.....	30
3 Metode.....	34
3.1 Forsøkspersoner.....	34
3.2 Design av studien	35
3.2.1 Tidspunkt og sted for målingene	35
3.2.2 Korrelasjon mellom VO_{2maks} og blodparameterne	35
3.2.3 Design og gjennomføring av høydestudien	35
3.2.4 Høydeoppholdene.....	36
3.2.5 Utviklingen av blodvariablene ved tilbakekomst fra høyde.....	36
3.2.6 Variasjon i Hb-masse.....	37
3.3 Testoppsett og målinger	37
3.3.1 Venepøver	37
3.3.2 Utstyr til Hb-masse målinger.....	38
3.3.3 Gjennomføring av Hb-masse målinger.....	38
3.3.4 Utrekninger.....	42
3.3.5 Måling av maksimalt oksygenopptak.....	42

3.4 Statistikk	43
4 Resultater	44
4.1 Hb-masse og BV til eliteutøvere	44
4.2 Sammenhengen mellom VO_{2maks} og ulike blodvariabler	47
4.3 Endring i blodvariablene i forbindelse med høydetrening	49
4.4 Variasjon i Hb-masse i forbindelse med høydetrening	53
4.5 Endring i PV og BV i perioden etter et høydeopphold	53
5 Diskusjon	55
5.1 Hematologiske variabler til eliteutøvere i langrenn	55
5.1.1 Hb-masse og BV	55
5.1.2 Andre hematologiske variabler	56
5.2 Sammenhengen mellom VO_{2maks} og Hb-masse/BV	57
5.3 Økt Hb-masse etter høydeoppholdet	58
5.4 Høydetrening og PV/BV	63
5.5 Høydetrening og blodvariabler som måles som en konsentrasjon i blod	67
5.6 Hb-masse og antidopingarbeid	68
5.7 Studiens begrensninger	71
5.8 Konklusjon og videre studier	73
Referanser	74
Bøker og artikler	74
Webdokumenter	87
Tabelloversikt	88
Figuroversikt	89
Vedlegg	91
Vedlegg 1: Abstract ECSS 2010	91
Vedlegg 2: Informasjon til utøverne	93

1 Innledning

Mange utholdenhetsutøvere bruker i dag store ressurser på ulike former for treningsopphold i moderat høyde. Formålet er å bedre prestasjonen både i høyden og i lavlandet. Dette gjelder også de fleste norske landslag i utholdenhetsidretter. Bakgrunnen er at den hypoksien man opplever ved lavere lufttrykk kan føre til hematologiske forandringer som øker VO_{2maks} . Hb-massen er en avgjørende faktor for VO_{2maks} (Schmidt & Prommer, 2010) og den adaptasjonen de fleste er ute etter i forbindelse med høydetrening er en økning i Hb-massen (Wilber, Stray-Gundersen, & Levine, 2007). Dette gjøres på tross av at den vitenskapelige dokumentasjonen på høydetrenings effekt på VO_{2maks} og Hb-masse er kontroversiell (Levine & Stray-Gundersen, 2005; Gore & Hopkins, 2005). Det er foreslått at antall dager i høyden og på hvilke høyde høydeoppholdene legges til er sentralt for om man får en økning i Hb-masse (Wehrin, Zuest, Hallen, & Marti, 2006), og muligens må man over en viss terskel både i bohøyde og lengde på oppholdet for å få en økning i Hb-massen. Denne terskelen er foreslått til å ligge på 2000-2500 meter i minimum tre uker (Wilber et al., 2007). Et typisk norsk høydetreningsregime består av 15-21 dager på høyder mellom 1700 og 2000 meter og er derfor i grenseland i forhold til denne terskelen.

Selv om ulike former for bloddoping har vært forbudt i følge idrettens reglement i over 20 år er dette fortsatt en av de største truslene mot moderne utholdenhetsidrett. Stadig nye utøvere innen sykling, langrenn og andre utholdenhetsidretter tas for bruk av bloddoping. I tillegg har det de siste årene vært flere tidligere utøvere som har innrømmet dopingbruk over flere år uten at de ble oppdaget. Derfor er det å finne sikre metoder for å avsløre disse juksemerkene en av de største utfordringene idrettsforbund og antidoping organisasjoner står ovenfor. Målet med alle dopingmetoder som innebærer blodmanipulasjoner er å øke Hb-massen (Prommer, Sottas, Schoch, Schumacher, & Schmidt, 2008) og det er ingen tvil om at bruk av både tradisjonell blodoverføring og kunstig erythropoetin (EPO) øker Hb-massen, VO_{2maks} og prestasjonen i typiske utholdenhetsidretter (Buick, Gledhill, Froese, Spriet, & Meyers, 1980; Parisotto et al., 2000).

Uærlige utøvere og støtteapparat tar stadig i bruk nye metoder for å dope seg og nye metoder for å unngå å bli avslørt av dopingjegerne. Derfor må også dopingjegerne utvikle metodene for å avsløre disse juksemerkerne. Det nyeste tilskuddet til antidopingarbeidet er opprettelsen av individuelle blodprofiler, såkalte biologiske pass. I disse biologiske passene følges flere hematologiske variabler over tid og unormale forandringer i disse variablene kan indikere blodmanipulasjon. En variabel som inngår i disse blodprofilene er [Hb] som en måte å overvåke blant annet Hb-massen. Denne variabelen er en konsentrasjon i blodet og sier derfor lite om den faktiske Hb-massen. For eksempel vil ikke ulovlige økninger i Hb-massen kunne fanges opp ved å vurdere [Hb] viss utøveren samtidig øker PV. Derfor har Hb-masse målt ved "the optimized CO rebreathing method" blitt foreslått som en variable som bør inngå i de biologiske passene (Eastwood, Hopkins, Bourdon, Withers, & Gore, 2008; Prommer et al., 2008; Pottgiesser et al., 2007; Schumacher et al., 2008). Skal Hb-masse inkluderes i de biologiske passene må målemetoden være valid og reliabel, og man må vite hvordan ulike naturlige stimuli som for eksempel høydetrening påvirker Hb-massen.

1.1 Problemstilling

Hensikten med denne studien er å undersøke hvordan det typiske norske høydetreningsregimet påvirker Hb-masse, BV og andre hematologiske variabler hos elite langrennsutøvere. Dette både for å kartlegge en eventuell virkning av dette regimet i forhold til prestasjon, men også for å kartlegge hvordan høydeopphold påvirker variasjonen i Hb-masse.

2 Teori

2.1 Generell hematologi

Normalverdien for blodvolum (BV) hos mennesker er ca. 7-8 % av kroppsvekten (Sand, Sjaastad, & Haug, 2001). En person som veier 70 kg vil dermed ha et BV på ca. 5 liter. Blodet består av en væske som kalles blodplasma og tre typer levende celler som er fordelt i vesken. Disse er erythrocytter, leukocyter og trombocyter. Over 99 % av disse cellene er erythrocytter (Widmaier, Raff, & Strang, 2006). Hematokrit (Hct) er definert som prosentandelen av det totale BV som er erythrocytter. Referanseområdet for menn er 40-50 % og for kvinner 35-46 % (<http://www.furst.no/bb/index5.html>, hentet 11/5-2010). Hematokrit måles vanligvis på blod tatt i store armvener. Hct er ikke uniform i hele det kardiovaskulære systemet (Kirsch, Johnson, & Gorten, 1971). Den er lavere i de minste blodårene (arteriolene og kapillærene) enn i venene slik at Hct for hele blodbanen blir lavere enn Hct i blod fra en armvene (Burge & Skinner, 1995). Dette kan uttrykkes numerisk ved ratioen mellom Hct for hele blodbanen og Hct for blodet i armvenen. Denne ratioen er fra 0,89-0,95 (Burge & Skinner, 1995). Dette forholdet er viktig når man skal beregne PV ut ifra RCV og Hct eller RCV ut ifra PV og Hct, og 0,91 brukes i de fleste studier selv om man ikke kan vite dette tallet uten å direkte måle både PV og RCV.

Erythrocyttenes viktigste oppgave i er å frakte oksygen (O_2) fra lungene til organismens celler og karbondioksid (CO_2) den andre veien. Nesten all oksygenet som blir transportert i blodet er bundet til et proteinmolekyl som kalles hemoglobin (Hb). Hele 95 % av erythrocyttens proteiner er Hb (Sand et al., 2001). Hb-molekylet består av en globindel som er bygd opp av fire polypeptidkjeder og fire hemgrupper. Hver av disse hemgruppene inneholder et jernatom og det er til dette jernatomet oksygenet binder seg (Sand et al., 2001; Widmaier et al., 2006). Jern er derfor nødvendig for normal produksjon av erythrocytter (Widmaier et al., 2006). Kroppen har et lager av jern i protein-jern forbindelsen ferritin som er lagret i leveren. Jern mobiliseres fra lagrene og fraktes i blodet av et plasmaprotein som kalles transferrin (Sand et al., 2001). Et gram Hb kan binde 1,39 ml oksygen (Schmidt & Prommer, 2005). Hvor mye oksygen blodet kan transporteres vil derfor være avhengig av [Hb] i blodet. Blodets [Hb] varierer

betydelig fra person til person. Referanseområdet for menn er 13,4-17,0 g·dl⁻¹ og for kvinner 11,7-15,3 g·dl⁻¹ (<http://www.furst.no/bb/index5.html>, hentet 11/5-2010.)

Produksjonen av erythrocytter (erytropoiese) styres av hormonet erythropoietin (EPO) som dannes i nyrene (Sand et al., 2001). Produksjonen blir regulert slik at blodets evne til å transportere O₂ samsvarer med organismens O₂ behov. Dersom O₂ transporten til nyrene avtar som for eksempel ved opphold i høyden øker nyrene sin produksjon av EPO. EPO stimulerer erythrocyttenes forgjengerceller i beinmargen til proliferasjon og videre differensiering til erythrocytter. Erythrocyttene starter som en stamcelle som er felles alle blodcellene og det er disse cellene som prolifereres og differensieres til erythrocytter under påvirkning av EPO (Sand et al., 2001). Under denne differensieringen produserer cellene Hb. De modne erythrocyttene derimot har ikke cellekjerne eller andre organeller og kan derfor ikke danne Hb og er ikke i stand til å opprettholde sin struktur i mer enn omtrent 120 dager (Widmaier et al., 2006). For idrettsutøvere er levetiden kortere på grunn av stress etter trening og konkurranser (Ekblom, 2002b). Umodne røde blodceller inneholder fortsatt noen ribosomer. Disse umodne cellene kalles retikulocytter. De inneholder også RNA og kan derfor fortsatt produsere hemoglobin. Retikulocytterne modnes i løpet av en til to dager til erythrocytter. Blodet inneholder normalt ca. en retikulocytt per 100 modne erythrocytter (Sand et al., 2001). Ved økt danning av erythrocytter øker den prosentvise andelen retikulocytter (Banfi, 2008). Det samme gjør mengden av vannsløselig transferrin reseptor (STr) i serum. Transferrin reseptor finnes i overflatemembranen til nesten alle celler (unntatt røde blodceller), men 80 % av dem er i erythrocyttenes forstadier i den røde beinmargen (Beguin, 2003). Det er gjennom en interaksjon med dette proteinet transferrin donerer jern til celler. En liten andel av en løselig form av disse proteinene finnes i serum og mengden i serum er proporsjonal med mengden som finnes i cellemembranen til cellene. Ved økt erytropoiese trenger erythrocytt forgjengercellene mer jern og dermed øker de syntesen av transferrin reseptorer. Dette øker dermed også den løselige mengden i serum (Beguin, 2003). Flere tegn på endringer i erytropoiesen beskrives i kapittel 2.6.3.

2.2 Prestasjonsbestemmende faktorer i utholdenhetsidrett

Grunnen til at utøvere bruker høydetrening eller ulike former for bloddoping er til syvende og sist for å bedre prestasjonen i utholdenhetsidretter. Det er derfor viktig å vite hva som bestemmer denne prestasjonen for å kunne forstå hvordan høydetrening og bloddoping kan påvirke den. Hvor raskt man kan forflytte seg en viss distanse der varigheten er over ca. 5 minutter er hovedsakelig avhengig av hvor mye oksygen man kan ta opp per tidsenhet i tiden konkurransen varer, og hvor effektivt man kan bruke denne energien til å gjøre et mekanisk arbeid (Coyle & Holloszy, 1995; Bassett & Howley, 2000; Joyner & Coyle, 2008). Hvor mye oksygen man kan ta opp under en konkurranse bestemmes av det maksimale oksygenopptaket (VO_{2maks}) og hvor stor prosent av VO_{2maks} vedkomne klarer å opprettholde gjennom konkurransen. Denne prosentandelen kalles utnyttingsgrad.

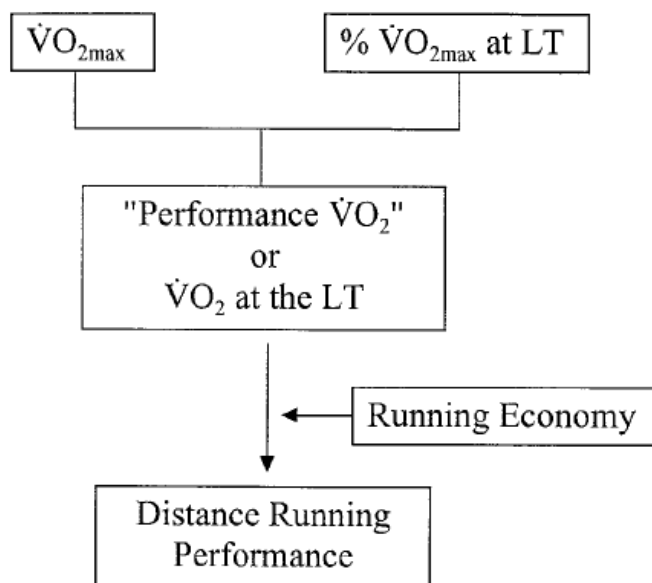
Ficks ligning beskriver faktorene som har betydning for oksygenopptaket (McArdle, Katch, & Katch, 2001). I forhold til VO_{2maks} er den som følger

$$VO_{2maks} = \text{Minuttvolum}_{maks} \cdot a-vO_2 \text{ differanse}_{maks}$$

Minuttvolumet (MV) er mengden blod hjertet pumper per minutt og er produktet av slagvolumet og hjertefrekvensen. A-vO₂ differansen er forskjellen mellom oksygeninnholdet i arterieblod og blanda veneblod. VO_{2maks} er et mål på den maksimale hastigheten på den aerobe energiomsetningen og setter den øvre grensen for aerob energiomsetning man kan holde over en viss tid. Avhengig av hvor godt trent man er kan man jobbe med en hastighet som krever en aerob energiomsetning på størrelse med VO_{2maks} i 6-10 minutter (Hallén, 2002b). Utnyttingsgraden er da 100 %. Ved lengre varighet klarer man ikke lenger å arbeide på denne intensiteten og utnyttingsgraden faller. Den maksimale aerobe energiomsetningen man kan ha i konkurranser over en viss varighet bestemmes altså både av en persons VO_{2maks} og utnyttingsgrad. Utnyttingsgraden henger sammen med oksygenopptaket ved laktat terskelen og derfor er oksygenmengden en person kan ta opp under en konkurranse knyttet til oksygenopptaket ved laktatterskelen (Bassett & Howley, 1997; Coyle & Holloszy, 1995; Bassett & Howley, 2000; Joyner & Coyle, 2008).

Hvor stor hastighet man får ut av et visst oksygenopptak bestemmes av hvor effektiv utøveren er i den aktuelle bevegelsesformen (Coyle & Holloszy, 1995). Effektiviteten til et menneske er forholdet mellom den ytre effekten (hvor mye mekanisk energi kroppen skaper per tidsenhet) og kroppens energiomsetning per tidsenhet. På en ergometersykel kan man lett måle den ytre effekten og her kan man derfor regne ut effektiviteten viss man samtidig måler oksygenopptaket. Ved løping, langrenn og andre idretter der det er vanskelig å måle den ytre effekten er det vanlig å uttrykke dette målet som oksygenforbruk per meter (Hallén, 2002b). Det er dette som kalles arbeidsøkonomi. Bruker man mindre oksygen per meter kan man forflytte seg en lengre distanse med et visst totalt oksygenopptak eller man trenger mindre oksygen for å løpe en viss distanse. Ved samme hastighet på energiomsetningen vil man da gjennomføre konkurransen på kortere tid.

Det er altså arbeidsøkonomien til utøveren som setter oksygenkravet (energikravet) mens $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og utnyttingsgraden som bestemmer hvor hurtig denne energien kan frigjøres og dermed hvor lang tid man bruker på å løpe den gitte distansen. Jeg har ikke fokusert på anaerobe prosesser her men noe av energikravet kan også dekkes av anaerobt og denne andelen øker jo kortere konkurransetiden er. Ved lengre distanser er denne andelen liten.



Figur 2.1: En skjematisk modell som viser de ulike faktorene som bestemmer prestasjonen i ulike utholdenhetsidretter. $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ og utnyttingsgraden (her beskrevet som % $\dot{V}O_{2\text{maks}}$ ved laktat terskelen) bestemmer oksygenmengden (energien) utøveren kan ta opp i løpet av konkurransen ("Performance $\dot{V}O_2$ "). Løpsøkonomien gir oss hastigheten eller prestasjonen ved et visst oksygenopptak. Figuren er hentet fra Basset & Howley, 2000.

2.3 Hvordan Hb-masse og BV påvirker prestasjonen

Prestasjonen i typiske utholdenhetsidretter bestemmes som nevnt av VO_{2maks} , utnyttingsgrad og arbeidsøkonomi (Hallén, 2002b.) Det er i forhold til VO_{2maks} at BV og Hb-masse har fått mest oppmerksomhet. BV og Hb-massens påvirkning på VO_{2maks} må i følge Ficks ligning påvirke enten MV eller $a-vO_2$ differansen.

Jeg skal først nå skrive litt om hvordan endringer i PV kan påvirke VO_{2maks} uten en tilsvarende endring av Hb-massen for deretter å se på hvordan endringer i Hb-massen påvirker VO_{2maks} . Ved en økning i PV vil også BV øke mens [Hb] vil reduseres. En økning i BV vil kunne føre til økt venøs tilbakestrømning. Dette vil igjen kunne øke slagvolumet gjennom at ventriklene kan fylles raskere i diastolen slik at det endediastoliske volumet blir større. I følge Frank-Starling mekanismen vil en økt venøs tilbakestrømning føre til større strekk på hjertemusklfibrene slik at det blir en bedre overlapp mellom aktin og myosin. Dette gjør at hjertet klarer å tømme seg til samme grad selv om det er mer blod i hjertet før systolen (Warburton, Gledhill, & Quinney, 2000; Hallén, 2002a). En økning i PV kan også tenkes å ha en negativ effekt på VO_{2maks} gjennom at [Hb] reduseres noe som vil redusere $a-vO_2$ differansen.

Det er gjort flere studier som ser på hva som skjer med VO_{2maks} og andre kardiiovaskulære responser under trening med forskjellige mengder PV utvidelse. I en studie (Kanstrup & Ekblom, 1982) ble PV økt hos forholdsvis utrente menn ved bruk av 700 ml plasmaekspander. Dette førte ikke til noen endring i VO_{2maks} selv om det reduserte [Hb] med 8,3 %. Selv om ikke VO_{2maks} ble redusert så ble prestasjonen dårligere ved at FPene presterte dårligere i en tid til utmattelse test. SV var derimot økt både under maksimalt og submaksimalt arbeid. Dette tyder på at økningen i SV og reduksjonen i [Hb] utjevnet hverandre.

Som nevnt så har en økning i PV både en potensiell positiv effekt (økt SV) og en potensiell negativ effekt (reduert [Hb]). Dette kan bety at det muligens finnes en mengde PV ekspansjon som best mulig balanserer disse effektene. Dette støttes av Coyle og medarbeidere (Coyle, Hopper, & Coggan, 1990). En økning av PV med 282 ± 16 ml (8 %) hos 9 utrente menn førte til en 4 % økning i VO_{2maks} og økning av tid til utmattelse i en utholdenhetstest. Dette på tross av at [Hb] falt med 4 %. En økning av

PV på 624 ± 24 ml (18 %) førte derimot ikke til noen økning av $VO_{2\text{maks}}$ og tid til utmattelse i forhold til kontroll situasjonen (ingen utvidelse av plasma). Denne økningen av PV reduserte [Hb] med 11 % (Coyle et al., 1990). Grunnen til at $VO_{2\text{maks}}$ ikke økte ved bruk av den største mengden plasmaekspander kan skyldes at evnen til å øke SV ved økende BV er begrenset. I en studie økte SV med 11 % etter bruk av 400 ml (12 %) plasmaekspansjon på et arbeid på 60 % av $VO_{2\text{maks}}$. Bruk av 700 ml (20 %) førte ikke til noen videre økning i SV. Hos utholdenhetstrente førte ikke PV ekspansjon til noen endring i SV (Hopper, Coggan, & Coyle, 1988). At en stor PV ekspansjon ikke øker SV mer enn en liten PV ekspansjon finnes også i flere studier (Grant, Green, Phillips, & Sutton, 1997). Dette tyder på at SV vil øke ved bruk av plasmaekspandere opp til en viss grad. Grunnen til dette kan være at hjertet har en diastolisk reservekapasitet som gjør at det endediastoliske volumet kan øke når BV øker, men at denne er begrenset (Grant et al., 1997; Hopper et al., 1988). En økning over et visst nivå vil derfor ikke føre til en videre økning i SV, men det vil likevel fortsette å redusere blodets kapasitet for oksygen transport (reduisert [Hb]). Dette kan forklare hvorfor $VO_{2\text{maks}}$ ikke øker når PV ekspansjonen blir for stor, og tyder på at det er en grense for hvor stor økning i BV som vil gi en økning av $VO_{2\text{maks}}$.

På godt utholdenhetstrente øker ikke $VO_{2\text{maks}}$ ved utvidelse av plasma (Warburton et al., 2000). I en blindet studie som undersøkte dette ble 9 elite syklister testet for blant annet $VO_{2\text{maks}}$ både før og etter infusjon av 500 ml plasmaekspander og i kontrollsituasjon. Selv om MV og SV under maksimalt arbeid økte så økte ikke $VO_{2\text{maks}}$ (Warburton, Gledhill, Jamnik, Krip, & Card, 1999). Økningen i minuttvolum var bare nok til å balansere reduksjonen i [Hb] slik at $VO_{2\text{maks}}$ forble uforandret. Muligens har godt utholdenhetstrente så høyt BV at hjertet er på sin maksimale kapasitet til å bruke det ekstra volumet (Warburton et al., 2000).

Høyt PV kan også tenkes å påvirke utnyttingsgraden ved langvarig utholdenhetsarbeid (Hallén 2002a). Under slike arbeid faller PV på grunn av vesketap. Dette vil gå utover SV. Økt PV ved start av aktiviteten vil kunne gjøre at man tåler et større vesketap før det går utover SV. Den økningen man ser i SV og MV ved submaksimalt arbeid ved bruk av plasmaekspandere vedvarer når dette arbeidet blir lenger (Grant et al., 1997) og dermed tar det lenger tid før PV er så redusert at det går utover SV. Plasmaekspansjon

har lite eller ingen effekt på energimetabolismen under et langvarig arbeid (Green et al., 1997; Phillips et al., 1997).

Hb-massen påvirker også VO_{2maks} . En økning i Hb-massen vil kunne føre til økning i VO_{2maks} gjennom ulike mekanismer. Dersom Hb-massen øker sammen med PV vil dette føre til en økning av BV både gjennom økt PV men også økt Hb-masse. Dette vil føre til at [Hb] og dermed blodets kapasitet for å frakte oksygen opprettholdes ved et økt BV. Da vil man kunne få fordelene ved økt BV uten den negative effekten av redusert [Hb]. En økning av Hb-massen uten en tilsvarende økning i PV vil føre til økt [Hb] og dermed økt transportkapasitet for oksygen i blodet. Dette vil videre kunne øke $a-vO_2$ differansen. Det er denne effekten man er ute etter ved bloddoping og høydetrening. Effektene av å kunstig øke Hb-massen ved hjelp av bloddoping på VO_{2maks} og prestasjon beskrives i kapittel 2.6.

En økning i BV/Hb-masse kan altså øke VO_{2maks} , men er det i utgangspunktet en sammenheng mellom VO_{2maks} og BV eller Hb-masse? Dette har blitt undersøkt av en rekke studier (Heinicke et al., 2001; Hagberg et al., 1998; Stevenson, Davy, & Seals, 1994; Schmidt & Prommer, 2008; Gore, Hahn, Burge, & Telford, 1997) som har funnet en r-verdi som varierer fra 0,48 til 0,92 når det gjelder sammenhengen mellom Hb-masse/RCV eller BV normalisert for kroppsvekt og VO_{2maks} . De fleste studiene finner en sammenheng på mellom 0,7 og 0,8. Schmidt og Prommer (2008) gjorde en stor meta-analyse for å undersøke disse sammenhengene i et stort antall forsøkspersoner. Forfatterne tok data for 611 forsøkspersoner testet ved deres laboratorium. Sammenhengen mellom VO_{2maks} og Hb-masse var 0,79 og for VO_{2maks} og BV 0,76. En økning i Hb-masse på $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ var assosiert med en økning i VO_{2maks} på $4,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Det var ingen sammenheng mellom VO_{2maks} og [Hb] eller Hct.

2.4 Hvordan trening påvirker Hb-masse og BV

Flere tverrsnittstudier finner at utholdenhetstrete utøvere har høyere BV og Hb-masse enn utrente og mosjonister. Heinicke et al. (2001) viste at elite utøvere innen sykkel, løping og triathlon har signifikant høyere BV og Hb-masse enn utrente og middels trente utøvere. Dette gjelder i absolutte verdier, men forskjellen er ekstra stor (opptil 40 %) når man oppgir det relativt i forhold til kroppsvekt (Heinicke et al., 2001). En annen studie sammenlignet blant annet veldig godt trente syklister og utrente. Denne studien

fant at syklistene hadde høyere Hb-masse ($11.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vs. $15,4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), høyere RCV og høyere PV (Schmidt et al., 2002). Begge disse studiene målte Hb-masse med CO-rebreathing metoden. Disse funnene blir også reproduisert i flere andre studier (Brotherhood, Brozovic, & Pugh, 1975; Stevenson et al., 1994; Green et al., 1999). I alle disse studiene skyldtes det høyere BV både et høyere PV og et høyere RCV. At utholdenhetsutøvere har høyere BV og Hb-masse er i seg selv ikke et bevis på at utholdenhetstrening fører til en økning av disse parameterne. Det kan for eksempel ha vært genetiske egenskaper som har selektert utøverne inn i sine idretter. Likevel finnes det i tillegg flere intervensjonsstudier som viser at utholdenhetstrening øker PV og dermed BV, og at dette er en viktig mekanisme bak den økte $\text{VO}_{2\text{maks}}$ man ser ved utholdenhetstrening (Convertino, Brock, Keil, Bernauer, & Greenleaf, 1980; Haskell, Nadel, Stachenfeld, Nagashima, & Mack, 1997; Green et al., 1984; Green, Sutton, Coates, Ali, & Jones, 1991; Schmidt, Massen, Trost, & Böning, 1988; Gillen et al., 1991; Carroll et al., 1995; Nagashima, Mack, Haskell, Nishiyasu, & Nadel, 1999). Denne treningseffekten virker å gjelde for begge kjønn og både unge og gamle (Sawka, Convertino, Eichner, Schnieder, & Young, 2000). Effekten av utholdenhetstrening på PV er veldig hurtig og kan ha økt allerede 24 timer etter en avsluttet økt. I en studie gjennomførte 6 forholdsvis utrente menn en intervalløkt bestående av 8 drag på 4 minutter på 85 % av $\text{VO}_{2\text{maks}}$ (Gillen et al., 1991). Under økten ble PV redusert til 85 % av verdien før økten. Etter 1 time var PV tilbake på utgangsnivået. Et døgn etter økten var PV 10 % høyere enn utgangsnivået. Også etter lengre treningsperioder er PV økt som viser at dette er en vedvarende effekt av utholdenhetstrening. Dette ble vist i en studie av Green et al. (1991) der 7 utrente unge menn trente i 8 uker på en økende ytre belastning. PV økte med 13,8 % i løpet av de fire første ukene, mens det ikke økte noe mer i løpet av de fire siste ukene. $\text{VO}_{2\text{maks}}$ økte med 13,1 % og 17,2 % etter henholdsvis fire og 8 uker.

I følge en oversiktsartikkel av Sawka et al. (2000) skjer forandringer i RCV sakte, vanligvis over uker til måneder mens økning PV kan skje over timer og dager. Utholdenhetstrening over tid fører i følge denne oversiktsartikkelen til økt BV gjennom først en økning av PV. Etter ca. to til tre uker med trening begynner RCV å øke inntil alle de vaskulære volumene har økt til ca. 8-10 % av verdien før treningen. Når det gjelder treningseffekt på Hb-massen eller RCV er likevel litteraturen mer uklar selv når treningen foregår over lengre tid. Som nevnt ovenfor viser tverrsnittstudier at

elite utøvere innen utholdenhetsidretter har større Hb-masse og RCV enn utrente og mosjonister. I treningsstudier som varer over 21 dager finner noen en liten økning (Schmidt et al., 1988; Remes, 1979; Schmidt & Prommer, 2008) mens andre studier ikke finner noen økning (Ray, Cureton, & Ouzts, 1990; Gore et al., 1997; Shoemaker, Green, Coates, Ali, & Grant, 1996; Green et al., 1991). Schmidt og Prommer (2008) dokumenterte effekten av 9 måneder med utholdenhetstrening i forberedelse til et maraton løp hos 16 mannlige mosjonister. De registrerte en 6,4 % og 10,3 % økning i henholdsvis Hb-masse og BV. En annen studie fulgte 30 rekrutter i de 6 første månedene av deres militærtjeneste (Remes, 1979). Treningen de bedrev økte deres VO_{2maks} (målt med en indirekte test) med 16 %. Det ble observert 4 % økning i RCV for gruppen som helhet og det var en tendens til at økningen var større viss utgangsnivået var lavere. En undergruppe gjennomgikk mer intens trening enn de andre og denne gruppen hadde en økning i RCV på 11 %. Schmidt og kollegaer fant at tre uker med utholdenhetstrening 5 ganger i uka økte Hb-massen med 5 % for tidligere utrente unge menn (Schmidt et al., 1988).

Flere studier finner likevel ikke en økning i RCV eller Hb-masse etter lengre utholdenhetstrening. Dette gjelder både godt trente (Gore et al., 1997), men også utrente (Shoemaker et al., 1996; Ray et al., 1990; Green et al., 1991). Gore med medarbeidere undersøkte hvordan 12 uker med intensiv trening på 8 allerede veldig godt trente (nasjonalt nivå i Australia) kvinnelige roere påvirket Hb-massen og VO_{2maks} fram mot en viktig konkurranse (Gore et al., 1997). Selv om VO_{2maks} økte med 7,8 % så var det ingen økning i Hb-massen målt med CO-rebreathing metoden. Åtte uker med utholdenhetstrening på en økende ytre belastning ga ingen økning i RCV, selv om PV og VO_{2maks} økte (Green et al., 1991). Også en annen studie på utrente finner ingen effekt av en 11 ukers treningsperiode på den totale Hb-massen (Shoemaker et al., 1996). Alle studiene sett under ett så kan nok utholdenhetstrening over tid øke Hb-massen og RCV hos utrente, men ikke nok til å forklare de store forskjellene i Hb-masse mellom utrente og eliteutøvere innen utholdenhetsidretter (opptil 40 %). Genetiske forskjeller er nok derfor en like viktig årsak til disse forskjellene (Schmidt & Prommer, 2008). Det skal likevel nevnes at treningsmengdene brukt i disse studiene ikke reflekterer treningsmengdene utholdenhetsutøvere har brukt over flere år.

Som vi har sett er det liten tvil om at utholdenhetstrening fører til økt PV og dermed også økt BV, mens funnene når det gjelder økning av RVC og Hb-masse ved trening er mer uklare. Det er utført mange studier for å kartlegge hvilke mekanismer som fører til økningen i PV ved utholdenhetstrening. I følge en oversiktsartikkel av Convertino (2007) skyldes økningen i PV ved trening hovedsakelig to mekanismer. Den første går ut på at utholdenhetstreningen fører til en akutt reduksjon av PV som videre fører til økt osmolaritet i blodet. Dette aktiverer renin-angiotensin-aldosteron kaskaden og muligens en økt utskillelse av vasopressin. Aldosteron fører til en økt reabsorpsjon av natrium i nyrene som fører til at mindre natrium og vann går tapt i urinen. Vasopressin på sin side fører til en selektiv reabsorpsjon av vann. Dette øker det totale ekstracellulære volumet og dermed BV. Den andre mekanismen går ut på at treningen øker mengden proteiner i blodbanen. Siden proteiner ikke lett filtreres ut av kapillærene vil en økt protein mengde i blodbanen øke blodets osmotiske trykk og dermed selektivt trekke en større andel av ekstracellulær vesken inn i blodbanen (Convertino, 2007). Convertino et al. (1980) viste at sykling i 2 timer på 65 % av VO_{2maks} økte konsentrasjonen av aldosteron og vasopressin 8-9 ganger over utgangsverdien. Luetkemeier med medarbeidere designet en studie for å undersøke aldosterons rolle og kvantifisere hvor stor del av den treningsinduserte økningen i PV som skyldes økt natrium og vann reabsorpsjon (Luetkemeier, Flowers, & Lamb, 1994). Her ble 12 menn delt inn i to grupper som gjennomførte fire dager med utholdenhetstrening. Den ene gruppen fikk tilført en aldosteron antagonist mens den andre gruppen var kontroll. Gruppen som fikk tilført aldosteron antagonist fikk lavere økning i PV, serum natrium innhold og totalt mengde osmotiske aktive partikler enn kontrollgruppen. Den totale økningen i protein og albumin innhold i blodet var lik mellom begge gruppene. Forfatterne estimerte at 40 % av økningen i PV skyldes økning i aldosteron aktivitet og at resten skyldes en økning i proteininnholdet i blodbanen. En økning i proteininnholdet i blodet etter trening bekreftes av en av rekke studier (Yang, Mack, Wolfe, & Nadel, 1998; Nagashima, Cline, Mack, Shulman, & Nadel, 2000; Nagashima et al., 1999; Haskell et al., 1997; Gillen et al., 1991) og ca. 85 % av den økte proteinmengden i blodet skyldes økning av albumin (Nagashima et al., 1999; Convertino et al., 1980). Mekanismene som regulerer albumininnholdet i plasma er mengden albumin som lekker ut av kapillærene, albumins tilbakeføring gjennom lymfesystemet og forholdet mellom syntese og degradering av albumin (Haskell et al., 1997). Alle disse faktorene kan være med å øke albumin mengden i blodet og det er rapportert økt lymfestrøm i flere studier referert av

Nagashima et al. (1999). Samme forfattere mener at den raske økningen i PV skyldes nettopp dette. Den vedvarende økte albuminmengden i blodet skyldes nok andre mekanismer (Haskell et al., 1997; Nagashima et al., 1999; Gillen et al., 1991) og det er vist både tendenser til redusert tap av proteiner over kapillærene (Haskell et al., 1997) og økt albuminsyntese (Nagashima et al., 2000; Yang et al., 1998) etter trening.

Mekanismene bak økningene i Hb-masse og RCV som man kan observere ved trening er fortsatt ikke helt kartlagt (Heinicke et al., 2001). Nyrenes EPO produksjon blir ikke påvirket av verken akutt eller langvarig trening (Heinicke et al., 2001). Det har likevel blitt funnet et økt antall retikulocytter i blodet under og i dagene etter en 5 dagers treningsperiode (Schmidt et al., 1988). Dette indikerer en økning i erytropoiese (Banfi, 2008) som da må skyldes andre faktorer. Heinicke et al. (2001) spekulerer i at erytrocyttenes forgjengerceller har økt affinitet for EPO, økt ekspresjon av transferrin reseptorer eller økt påvirkning av andre hormoner som kan påvirke erytropoiesen. På rotter er det vist en økning av transferrin reseptorer på membranen til erytroblaste etter tre måneder med utholdenhetstrening (Qian, Xiao, Tang, Yao, & Liao, 1999). Treningens effekt på Hb-masse kan også være en indirekte virkning av økt PV for å gjenopprette [Hb] (Schmidt et al., 2002; Schmidt & Prommer, 2010).

2.5 Høydetrenings påvirkning av Hb-masse og BV

Ulike former for høydetrening brukes i dag av mange utholdenhetsutøvere over hele verden. Den tradisjonelle formen for høydetrening er at utøverne bor og trener i høyden (Live high-train high, LHTH). I 1992 introduserte Benjamin Levine og James Stray-Gundersen et konsept der utøvere bor i høyden, men gjennomfører treningen i lavlandet. Dette konseptet kalles "live high-train low" (LHTL) (Wehrin, 2008). De fleste norske landslag i utholdenhetssidretter bruker høydetrening aktivt.

Når personer bosatt i lavlandet oppholder seg i høyden skjer det en rekke tilpasninger i kroppen for å minske effekten av luftens reduserte partialtrykk for oksygen. Disse tilpasningene skjer både akutt (0-4 dager) og over lengre tid. Det lavere partialtrykket for oksygen fører til at oksygeninnholdet i luften vi puster inn blir mindre jo høyere vi kommer (Mazzeo, 2008). Akutt fører dette til en økt ventilasjon (hyperventilering). Økt ventilasjon vil øke partialtrykket for oksygen i alveolene og vil derfor delvis kompensere for den reduserte oksygenmengden i luften. Energikravet (oksygenkravet) ved et gitt submaksimalt arbeid er det samme på ulike høyder. Under et fast

submaksimalt arbeid vil derfor MV være større for å opprettholde oksygenleveransen til vevene. Dette skjer gjennom en økning av hjertefrekvensen, mens akutt skjer det lite med slagvolumet (Mazzeo, 2008). Ved ankomst til ulike høyder vil VO_{2maks} være redusert mer jo høyere du kommer. Dette skyldes også den reduserte mengden O_2 i luften og dermed i blodet. VO_{2maks} reduseres lineært med ca. 6,5 % per 1000 meter mellom 300 og 2800 meter (Wehrlin & Hallén, 2006). I denne studien ble VO_{2maks} målt på lufttrykk tilsvarende 300, 800, 1300, 1800, 2300 og 2800 meter i et hypobarisk kammer. VO_{2maks} var redusert fra $66 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ på 300 meter til $55 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ på 2800 meter og var redusert allerede på 800 meter. Andre akutte reaksjoner til høyde er diverse responser i hormonsystemet, endringer i syre-base reguleringen og dehydrering (McArdle et al., 2001). I tillegg til de akutte responsene skjer det akklimatisering over tid når man befinner seg i høyden. Målsettingen med ulike former for høydetrening er at denne akklimatiseringen over tid skal bedre prestasjonen både i høyden og i lavlandet. Den viktigste akklimatiseringen utøvere vanligvis er ute etter i denne sammenheng er økt RCV og HB-masse (Wilber et al., 2007), selv om det er diskutert om dette er den viktigste adaptasjonen som følge av høydetrening med tanke på bedret prestasjon i lavlandet (Levine & Stray-Gundersen, 2005; Gore & Hopkins, 2005). Den fysiologiske bakgrunnen for en økning i Hb-masse og RCV ved vedvarende opphold i høyden er en hurtig økning av EPO konsentrasjonen i blodet som videre stimulerer produksjonen av røde blodceller og Hb (McArdle et al., 2001). Økningen i EPO konsentrasjon skyldes den reduserte oksygen mengden i blodet (Sand et al., 2001).

Flere studier undersøker hvordan [EPO] blir påvirket av høyde (Gore et al., 2006; Chapman, Stray-Gundersen, & Levine, 1998; Wehrlin et al., 2006; Gore et al., 1998; Stray-Gundersen, Chapman, & Levine, 2001; Levine & Stray-Gundersen, 1997; Ge et al., 2002; Friedmann et al., 2005; Dehnert et al., 2002; Ashenden et al., 2000; Heinicke, Heinicke, Schmidt, & Wolfarth, 2005). Selv om det er individuelle forskjeller og forskjeller mellom studiene så er en generell trend at [EPO] øker kraftig ved ankomst til høyden og når en topp mellom en og to dager på ca. 50-150 % av nivået før avreise. Deretter faller [EPO] og stabiliserer seg på nivået før avreise eller litt høyere enn dette.

Tverrsnittstudier viser at personer som er født og oppvokst i høyder over 2000 meter har høyere RCV og Hb-masse enn personer fra havnivå (Schmidt et al., 2002; Bönig et al., 2001). Bönig et al. (2001) undersøkte Hb-masse til utrente og trente personer fra Bogota i Colombia (2600 m.o.h) og sammenlignet deres Hb-masse med utrente

personer fra Berlin. De fant at utrente menn fra Bogota hadde 12 % høyere Hb-masse enn utrente menn fra Berlin. Det har blitt spekulert i at eliteutøvere fra lavlandet har nådd sitt potensial for Hb-masse og at opphold i høyden derfor ikke vil øke deres Hb-masse (Gore et al., 1998). Likevel viser studier at også eliteutøvere innen utholdenhetsidretter som har bodd i høyden over flere år har høyere Hb-masse enn eliteutøvere fra lavlandet (Schmidt et al., 2002). Dette tyder på at også eliteutøvere har potensialet for å øke sin Hb-masse.

Tabell 2.1 viser studier som har undersøkt hvordan høydetrening påvirker Hb-masse eller RCV. Noen studier viser at høydetrening gir en økt mengde RCV eller Hb-masse, mens andre studier ikke finner en tilsvarende økning (for referanser se tabell 2.1).

Levine og Stray-Gundersen gjennomførte en kontrollert studie der 31 godt trente løpere ble matchet på kjønn og prestasjonsnivå og randomisert inn i tre ulike grupper (Levine & Stray-Gundersen, 1997). En gruppe trente og bodde på 2500 meter. En gruppe bodde på 2500 meter og trente på 1200 meter og en gruppe bodde og trente på havnivå (150 meter). Treningsperioden varte i fire uker. Gruppen som bodde og trente i høyden økte RCV med 10,4 % og gruppen som bodde i høyden og trente i lavlandet økte med 5,3 %. I kontrollgruppen var det ingen endring i RCV. BV og RCV ble målt med Evans blue dye metoden. Begge høydegruppene økte VO_{2maks} , men bare de som bodde i høyden og trente i lavlandet bedret prestasjonen på 5000 meter med 2,2 % (13,4 sek). Wehrlin med medarbeidere undersøkte hvordan et 24 dagers høydeopphold påvirket Hb-massen til elite orienteringsløpere (Wehrlin et al., 2006). Utøverne bodde på 2456 meter og trente på 1800 og 1000 meter. En gruppe langrennsløpere fungerte som en kontrollgruppe. Hos orienteringsløperne økte Hb-massen med 5,3 %. Det var ingen endring hos langrennsløperne. I tillegg økte VO_{2maks} og prestasjonen i 5000 meter løp for orienteringsløperne. I denne studien ble Hb-masse målt med CO-rebreathing metoden.

Som nevnt er det likevel flere studier som ikke finner noen økning i Hb-masse eller RCV etter ulike typer høydeopphold. Blant annet var det ingen effekt på Hb-massen hos 6 utholdenhetsutøvere på høyt nivå etter at de sov (8-10 timer) i 23 dager på en stimulert høyde på 3000 meter. En kontrollgruppe gjennomførte samme trening som utøverne i høydegruppen og hadde heller ingen endring i Hb-massen (Ashenden et al., 1999).

Ved nærmere gransking av studiene som finner en effekt av høydetrening på Hb-masse og de som ikke finner effekt av høydetrening virker det som at de studiene som finner en økt mengde Hb-masse bruker lenger høydeopphold med større høyde og at utøverne befinner seg i høyden større deler av dagen enn de studiene som ikke finner en effekt på Hb-masse eller RCV. Disse tre faktorene utgjør til sammen det vi kaller den hypoksiske dosen. I disse studiene varer høydeoppholdet fra tre uker (Heinicke et al., 2005; Friedmann et al., 2005) til fire uker (Levine & Stray-Gundersen, 1997) selv om det finnes unntak (Brugniaux et al., 2006; Robach et al., 2006b).

I de fleste studiene som ikke finner effekt varer derimot høydeoppholdene kortere (12-20 dager) og/eller utøverne er bare i høyden mindre deler av dagen (Robach et al., 2006a; Wilber et al., 2007; Ashenden et al., 1999; Dehnert et al., 2002; Dill et al., 1974). Noen studier bruker også lavere høyde (Gore et al., 1997; Pottgiesser et al., 2009). Derfor blir den hypoksiske dosen mindre. Det finnes likevel også her unntak. Trettien dager på 2690 meter ga ingen effekt på Hb-massen hos 8 elite banesyklistere. (Gore et al., 1998).

På bakgrunn av dette er det viktig å ta hensyn til flere faktorer når man vurderer effekten av ulike høydetreningsstudier. De viktigste er varigheten på høydeoppholdet, høyden utøverne oppholder seg på og i LHTL regimer antall timer per dag utøverne befinner seg på den aktuelle høyden. I tillegg er forhold som sykdom og jernstatus til utøvere viktig å vurdere siden både sykdom og lave jernlagre kan hindre at man får effekt av høydetrening. (Gore et al., 1998). Metoden som brukes til å måle Hb-masse eller RCV er også viktig (Wehrin, 2008).

Så hvor stor hypoksiske dose trengs for å få en økning i Hb-masse eller RCV? Flere forfattergrupper har kommet med anbefalinger på dette. Med utgangspunkt i at høydetrening kan føre til økt RCV og Hb-masse sier Wilber et al. (2007) at den optimale hypoksiske dosen er på minimum tre til fire uker på en høyde mellom 2000-2500 meter der man oppholder seg på denne høyden minst 22 timer om dagen. Timer per dag kan reduseres til 12-16 viss høyden er litt høyere (2500-3000 meter). Schmidt og Prommer (2008) mener at man må være på over 2100 meter i minimum tre uker og over 14 timer om dagen for å få en økning i Hb-masse. Wehrin mener den hypoksiske dosen sannsynligvis må være på ca. 400 timer på en høyde mellom 2300-2600 meter for å øke Hb-massen (Wehrin, 2008).

Intervensjonen i dette studiet skal være et typisk norsk høydetreningsregime. Typiske norske høydetreningsopplegg har noen kjennetegn. Disse kjennetegnene er tatt ut i fra hvordan høydetreningen ble gjennomført i 2005-2006 sesongen for landslagene i skiskyting, langrenn sprint, langrenn allround, roing og svømming (Jostein Hallén, personlig meddelelse). Når det gjelder gjennomføringene av selve høydeoppholdene var det mange fellestrekk mellom de ulike idrettene. Alle idrettene hadde både korte og litt lengre høydeopphold. De korte høydeoppholdene varte ca. 10-15 dager mens de lengre varte ca. i tre uker. Det var små variasjoner i bo og treningshøyde, men for de fleste så var denne på mellom 1700-2000 meter. Ingen av lagene brukte et LHTL regime. Ser vi på disse kjennetegnene på hvordan norske utøvere bedriver høydetrening ser vi at det er visse ulikheter i forhold til anbefalingene til Wilber et al. (2007). Dette er hovedsakelig at den hypoksiske dosen er lavere.

Det er også studier som tyder på at det er stor individuell variasjon i den responsen man får etter høydetrening. Det er vist både store individuelle forskjeller i EPO responsen akutt til høydetrening, EPO responsen etter ca. to uker ut i et høydeopphold og endring i Hb-masse og prestasjon (Ge et al., 2002; Chapman et al., 1998; Friedmann et al., 2005). I en retrospektiv analyse av 39 godt trente løpere analyserte Chapman med medarbeidere om det var forskjeller i de fysiologiske responsene til et fire ukers høydeopphold på 2500 meter mellom utøverne som bedre prestasjonen i lavlandet på 5000 meter løping med mer enn gruppens gjennomsnitt og utøverne som ikke forbedret seg (Chapman et al., 1998). Utøverne som forbedret seg mer enn gruppens gjennomsnitt ble kalt "responderne" og de som ikke forbedret seg ble kalt "non-responderne". Responderne hadde en større økning i [EPO] i blodet etter 30 timer enn non-responderne. Etter to uker hadde responderne fortsatt høyere verdier enn før høydeoppholdet mens non-responderne var tilbake på baseline nivå. Etter høydeoppholdet hadde responderne en 8 % økning i RCV mens non-responderne ikke hadde noen endring. Når det gjaldt VO_{2maks} økte den 7 % hos responderne mens den var uendret hos non-responderne.

Selv om denne oppgaven hovedsakelig handler om Hb-masse og RCV er det likevel på sin plass å kort gjennomgå endringer som skjer med PV og BV i forbindelse med opphold i høyden. Folk som har bodd i høyden hele livet har større BV enn personer fra

havnivå og dette større BV skyldes i hovedsak større RCV (Sawka et al., 2000; Boning et al., 2001; Schmidt et al., 2002). PV derimot reduseres i de fleste tilfeller ved ankomst til høyde (Sawka et al., 2000; McArdle et al., 2001). I følge en review av Sawka et al. (2000) virker det som PV reduksjonen er større jo lenger og høyere høydeoppholdene er. Mekanismen bak denne reduksjonen i PV er i følge samme review ikke fullstendig kartlagt. Akutt reise til høyden for personen fra lavlandet fører som nevnt til vesketap og dehydrering. Det skyldes sannsynligvis økt tap av veske gjennom den økte ventilasjon og økt urinutskillelse (Sawka et al., 2000; McArdle et al., 2001). Likevel vil man ikke forhindre reduksjonen av PV ved å drikke nok til å forhindre dehydrering (Sawka et al., 2000). Tap av proteiner i plasma nevnes også som en mulig grunn, selv om man ikke vet hvordan disse proteinene tapes fra plasma. Tap av proteiner fra blodbanen vil redusere plasmas osmotiske trykk og dermed vil veske "følge etter" proteinene ut av blodbanen

Tabell 2.1. Oversikt over studier på godt trente eller eliteutøvere som har undersøkt høydetrainings påvirkning av Hb-masse/RCV.

Forfattere	N	Utøvere	KG	Dager i høyden	Timer/dag	Bohøyde (m.o.h)	Treningshøyde (m.o.h)	Metode	Δ Hb-masse/RCV
Dill et al., 1974	12	Løpere	Ja	21	24	2300	2300	Gammel CO	Ingen#
Levine, BD. & Stray-Gundersen, J. 1997	13	Løpere	Ja	28	Ikke nevnt	2500	1200-1400	Evans BD	+ 5,3 (RCV)
Levine, BD. & Stray-Gundersen, J. 1997	13	Løpere	Ja	28	24	2500	2500-2700	Evans BD	+ 10 % (RCV)
Gore et al., 1997	13	Løpere	Ja	28	24	1740	Ikke nevnt	CO	+ 0,1 % IS
Gore et al., 1998	8	Banesyklister.	Nei	31	24	2690	2690	CO	Ingen#
Ashenden et al., 1999	6	Lan/Tri/syk	Ja	23	8-10	3000*	600	CO	- 1,8% IS
Ashenden et al., 1999	6	Elite sykklister	Ja	12	8-10	2650*	600	CO	- 0,5 % IS
Dehnert et al., 2002	11	Triatleter	Ja	14	13	1960	800	CO	-2,4 IS
Saunders et al., 2004	10	Løpere	Ja (egne)	5/uke-4 uker	9-12	2500-3100*	600	CO	+ 1,6 % IS
Saunders et al., 2004	10	Løpere	Ja (egne)	20	24	1570	1500-2000	CO	-0,5 % IS
Friedmann et al., 2005	16	Junior svømmere	Nei	21	24	2100-2300	2100-2300	CO	+ 6 %
Brugniaux et al., 2005	5	Løpere	Ja	18	14	2500 og 3000*	1200	CO	+10,1 %
Heinicke et al., 2005	10	Skiskyttere	Nei	21	24	2050	1850-2600	CO	+ 9,3 %
Robach et al., 2006	6	Langrenn, Kombinert	Ja	18	11	2500-3500*	1200	CO	0 %
Robach et al., 2006	9	Svømmere	Ja	13	16	2500-3000*	1200	CO	7,47 %
Wehrlin et al., 2006	10	Orienteringsløpere	Ja	24	18	2456	1800 og 1000	CO	5,30 %
Gore et al., 2006	11	Løpere	Ja	5 /uke- 4 uker	3	4000-5500*	0-500	CO	Ingen#
Pottgiesser et al., 2009	7	Syklister	Nei	21	24	1816	Ikke nevnt	OptCO	+2,7% IS
Saunders et al., 2009	9	Løpere	Ja	5 /uke-12 uker	9	2860*	600	CO	+ 3,8 %

KG = kontrollgruppe * indikerer simulert høyde. IS= ikke signifikant. # Nøyaktige tall ble ikke rapportert slik at prosentvis endring ikke kunne regnes ut. Evans BD= Evans blue dye metoden. Lan/tri/syk: Denne gruppen innehold både langrennsutøvere, triatleter og sykklister.

2.6 Bloddoping

Som beskrevet tidligere er VO_{2maks} en sentral faktor for prestasjonen i typiske utholdenhetsidretter (Bassett & Howley, 2000) og Hb-massen er en viktig faktor som bestemmer VO_{2maks} . Bloddoping er en effektiv måte å øke Hb-massen på og hovedmålsetting bak all bloddoping er nettopp å øke Hb-massen (Prommer et al., 2008). Bloddoping er ulovlig bruk av teknikker eller stoffer som øker volumet av røde blodceller i blodbanen (<http://www.antidoping.no/internett/medisinsk-info/dopingmidler-metoder/epo-og-bloddoping/> hentet 12/5-2010). Autolog blodoverføring eller bruk av ulike erytropoiese stimulerende legemidler der rHuEPO er det vanligste er to av de mest brukte formene for bloddoping.

2.6.1 Blodoverføring

Blodoverføring refererer til praksisen der man intravenøst injiserer autolog (sitt eget) eller ikke-autolog (homolog, fra en donor) blod til en person for å indusere polycytemi (Birkeland & Hemmersbach, 1999). Ved autolog blodoverføring tappes først utøveren for 450-1800 ml blod. De røde blodcellene blir separert fra plasma frosset ned og lagret i glyserol. I hardt trenende utholdenhetsutøvere tar det ca. to til tre måneder før erytropoiesen har gjendannet disse røde blodcellene. Når dette har skjedd tines blodcellene opp, blandes med fysiologisk saltvann og blir reinjisert inn i blodbanen mellom 1 og 7 dager før konkurransen (Birkeland & Hemmersbach, 1999; Ekblom, 2002a). Ved homolog blodoverføring injiseres blod fra en person med samme blodtype (Leigh-Smith, 2004; Ekblom, 2002a; Birkeland & Hemmersbach, 1999).

Effektene av blodoverføring har blitt forsket på i flere tiår (Buick et al., 1980; Young et al., 1996; Spriet, Gledhill, Froese, & Wilkes, 1986; Robertson et al., 1982; Williams, Wesseldine, Somma, & Schuster, 1981; Celsing, Svedenhag, Pihlstedt, & Ekblom, 1987; Ekblom, Goldbarg, & Gullbring, 1972; Brien & Simon, 1987), og det er ingen tvil om at blodoverføring gir god effekt på både [Hb], VO_{2maks} og prestasjonen i utholdenhetstester og konkurranselignende øvelser. For eksempel ble effekten av autolog blodoverføring med ca. 1000 ml blod undersøkt hos 11 canadiske løpere på nasjonalt og internasjonalt nivå (Buick et al., 1980). Både 24 timer og 7 dager etter blodoverføringen var [Hb] økt med 6-9 %. Utøverne hadde økning i VO_{2maks} på ca. 5 %. Også 16 uker etter blodoverføringen var VO_{2maks} elevert i forhold til kontrollmålingene. Prestasjonen i en tid til utmattelsestest var etter 24 timer bedret med over 30 %.

Signifikante sterke korrelasjoner mellom endringer i [Hb] og endringer i VO_{2maks} er funnet når blod tappes og settes inn igjen i forbindelse med denne typen bloddoping (Celsing et al., 1987; Ekblom et al., 1972). Dette er motstridene med det tidligere forklarte faktum at det er total Hb-masse og ikke [Hb] som korrelerer med VO_{2maks} . Grunnen til dette er at ved blodoverføring av en viss mengde røde blodceller vil [Hb] øke på grunn av at Hb-massen øker. Økningen i [Hb] reflekterer med andre ord økning i Hb-masse og vil derfor godt korrelere med VO_{2maks} i denne situasjonen (Schmidt & Prommer, 2010).

2.6.2 Recombinant human erythropoetin

Erythropoetin (EPO) er et sirkulerende glykoprotein som hovedsaklig produseres de tubulære cellene i nyrene (Ekblom, 2002b). Som forklart i kapittel 2.1 så er EPO det viktigste hormonet som regulerer erythropoiesen. I løpet av 1980-årene klarte man å klonere EPO genen og man kunne produsere recombinant human erythropoetin (rHuEPO) som ble kommersielt tilgjengelig i 1988 (Elliot, 2008). Dette var et stort fremskritt i behandlingen av pasienter med anemi, kreft, HIV og store blodtap, men det ble fort klart at bruk av dette stoffet også kunne brukes for å øke prestasjonsevnen til friske idrettsutøvere (Elliot, 2008). I 1990 ble dette satt på dopinglisten av den internasjonale olympiske komité (Armstrong & Reilly, 2005). Ved bruk av rHuEPO settes repeterte injeksjoner over en viss tidsperiode. Normal dose for individer med anemi er mellom 20-240 $U \cdot kg^{-1}$ tre ganger i uka. rHuEPO sprøytes inn under huden eller intravenøst (Birkeland & Hemmersbach, 1999). For utøvere ute etter å dope seg har bruk av rHuEPO flere fordeler ovenfor bruk av tradisjonell blodoverføring. Det krever mindre utstyr og kan utføres av utøveren selv. I tillegg slipper man logistiske problemer med tanke på frakting og oppbevaring av blod.

Effekten av rHuEPO på friske utøvere på hematologiske verdier og prestasjon har blitt undersøkt i flere studier (Audran et al., 1999; Lundby et al., 2007; Birkeland et al., 2000; Ashenden et al., 2001; Thomsen et al., 2007; Berglund & Ekblom, 1991; Russell, Gore, Ashenden, Parisotto, & Hahn, 2002; Parisotto et al., 2000) og effektene kan sammenlignes med effektene av blodoverføring (Ekblom & Berglund, 1991). Ekblom og Berglund (1991) undersøkte effekten av EPO tilførsel til 15 godt trente mannlige studenter over en 6 ukers periode. Dette økte [Hb] fra $15,2 \text{ g} \cdot dl^{-1}$ til $16,9 \text{ g} \cdot dl^{-1}$ og Hct

fra 44,5 % til 49,7 %. Samtidig økte VO_{2maks} med 8 %. I noen av utøverne i denne studien ble effektene av autolog blodoverføring med 1350 ml blod og effektene av 6 uker med bruk av rHuEPO sammenlignet. Når disse utøverne gjennomførte blodoverføring økte [Hb] med 13 % mens den økte med 9 % etter denne rHuEPO protokollen. Denne forskjellen i økning var ikke signifikant. Når det gjaldt VO_{2maks} var økningene henholdsvis 7,9 og 6,4 % (Ekblom & Berglund, 1991). Dette tyder på at endringene i prestasjon og VO_{2maks} etter både blodoverføring og bruk av rHuEPO følger endringene i [Hb] og er lik dersom dosene er slik at endringene i [Hb] er lik (endringene i [Hb] reflekterer som forklart endringer i Hb-masse). I studien til Ekblom og Berglund ble det ikke brukt en kontrollgruppe og utøverne og testpersonellet var dermed heller ikke blindet. En dobbelt blindet placebo studie bekrefter likevel resultatene til Ekblom og Berglunds studie (Birkeland et al., 2000). I denne studien ble 20 svært godt trente utøvere fra forskjellige utholdenhetsidretter fordelt på to grupper der den ene fikk tilført rHuEPO 3 ganger i uken i 30 dager (eller til Hct oversteg 50 %) mens den andre gruppen fikk placebo. For rHuEPO gruppen økte Hct med hele 19 % og VO_{2maks} med 8 %. Tid til utmattelse økte med 9 % og 1,5 % i henholdsvis EPO og placebogruppen. At bruk av rHuEPO øker VO_{2maks} bekreftes også i flere andre studier (Thomsen et al., 2007; Audran et al., 1999; Ashenden et al., 2001; Russell et al., 2002). Effektene av rHuEPO på VO_{2maks} og prestasjonen i en tid til utmattelsestest vedvarer i opptil tre uker etter rHuEPO tilførselen avsluttes (Birkeland et al., 2000).

Jeg har ikke funnet noen studier som direkte har sett på effekten av rHuEPO på prestasjonen i en konkurranselik situasjon som for eksempel temporitt på sykkel eller løp over en viss distanse. Det er likevel naturlig å tro at rHuEPO vil ha samme effekter på prestasjonen som blodoverføring siden effektene på VO_{2maks} og [Hb] er lik. Ved bruk av rHuEPO vil tid til utmattelse på en gitt absolutt ytre belastning øke mer en VO_{2maks} (Thomsen et al., 2007). Etter en 13 ukers periode med rHuEPO bruk økte VO_{2maks} med 8 %, mens tid til utmattelse på en belastning tilsvarende 80 % av pre VO_{2maks} økte med hele 54 %. Dette skyldes sannsynligvis at belastningen tilsvarende 80 % av pre VO_{2maks} bare tilsvarte 69 % av post VO_{2maks} . Det er et kurvelineært forhold mellom tid til utmattelse og arbeidsintensitet i prosent av VO_{2maks} (Saltin 1988). Dette gjør at forskjellen i tid til utmattelse er mye større mellom 69 enn 80 % av VO_{2maks} enn det endringene i VO_{2maks} skulle tilsi.

Som forklart under kapitlet om blodoverføring så skyldtes økningene i [Hb] der en økning i RCV og Hb-masse. Økt [Hb] ved bruk av rHuEPO skyldes også hovedsakelig en økning i Hb-masse, men det er også en reduksjon i PV (Lundby et al., 2007; Parisotto et al., 2000). Ved bruk av rHuEPO i 25 dager økte Hb-massen med 7 -12 % (Parisotto et al., 2000). I en studie ble det kartlagt hvordan RCV, PV og BV ble påvirket av 13 uker med rHuEPO bruk (Lundby et al., 2007). Denne studien viste at økningen i [Hb] ved bruk av rHuEPO skyldes både en økning i RCV på ca. 10 % og en reduksjon i PV i samme størrelsesorden (Lundby et al., 2007).

2.6.3 Metoder for å avdekke blod doping

Ulike former for blod doping kan teoretisk avdekkes gjennom både direkte og indirekte metoder. Ved direkte metoder påvises det ulovlige stoffer som for eksempel rHuEPO i blodet, plasma eller urinen eller det finnes andre direkte bevis på manipulasjon. Ved indirekte metoder undersøkes fysiologiske variabler som påvirkes av ulike former for dopingbruk og unormale verdier eller unormale forandringer i verdiene kan antyde doping. Dette er mulig fordi ulike dopingmidler ofte påvirker ulike variabler i større grad enn naturlige fysiologiske stimuli (Elliot, 2008).

Det finnes i dag ingen direkte metode for å avsløre autolog blodoverføring (Garvican et al., 2010). Homolog blodoverføring er det derimot mulig å avdekke ved direkte tester (Elliot, 2008), og en test ble introdusert til de olympiske leker i Aten i 2004. Homolog blodoverføring kan avdekkes på grunn av at det finnes genetiske forskjeller mellom antigen i blodtypene til ulike individer (Birkeland & Hemmersbach, 1999). Siden levetiden til røde blodceller er lang (ca. 120 dager) kan homolog blodoverføring avdekkes i lang tid etter injiseringen (Elliot, 2008).

Det har blitt vist at rHuEPO har mindre negativ elektrisk ladning enn kroppens naturlige EPO (Wide, Bengtsson, Berglund, & Ekblom, 1995). På bakgrunn av dette ble det i 1995 funnet en metode som skiller mellom naturlig EPO og rHuEPO i urin og plasma (Wide et al., 1995). Et døgn etter at EPO tilførselen ble stoppet ble 22 av 22 positive urinprøver avslørt, etter 2 døgn ble 9 av 12 avslørt. Denne testen hadde ingen falske positive prøver. En annen test for å oppdage rHuEPO ble introdusert i år 2000 (Lasne & Ceaurriz, 2000). Også denne testen er basert på de ulike elektriske egenskapene til naturlig EPO og rHuEPO. Denne testen ble godkjent av IOC i august

2000 og ble brukt under de olympiske leker i Sydney samme år. Negative sider med disse direkte testene er at de er dyre og tidkrevende, men hovedproblemet er at de har veldig kort deteksjonsvindu (ca. fire dager). EPO har en kort halveringstid og vil forsvinne raskt fra blodet og urinen (Gore et al., 2003; Birkeland et al., 2000). Effekten på VO_{2maks} varer som beskrevet ovenfor mye lenger.

Indirekte metoder til å avsløre ulike former for bloddoping går utpå å avdekke unormale verdier i ulike blodparametere som påvirkes av både høy hastighet på erytropoiesen og lav hastighet på erytropoiesen. Høy hastighet på erytropoiesen skjer under stimulering av rHuEPO og etter tapping av blod, mens lav hastighet vil det være i perioden etter at man har kuttet ut bruk av rHuEPO og i perioden etter en blodoverføring. Fordelene med bruk av indirekte markører ovenfor det å direkte avdekke ulovlige stoffer i en kroppsveske er mange. Det stiller lavere krav til tid og kostnader enn de dyre og tidkrevende direkte metodene. I tillegg har de potensial for å avdekke bruk av rHuEPO i lengre perioder etter at bruken er avsluttet (Gore et al., 2003). De indirekte metodene kan potensielt avdekke bruk av flere ulike legemidler som alle har samme effekt. Ved direkte tester må man ha en test for å avdekke hvert enkelt av disse legemidlene. I tillegg er det ikke umulig at man i fremtiden kan produsere erytropoiese stimulerende legemidler som ikke kan oppdages ved direkte tester (Gore et al., 2003). En negativ side er at muligens kan ulike patologiske tilstander og andre fysiologiske stimuli også føre til lignende effekter på blodvariablene noe som kan øke mulighetene for falske positive prøver.

Hvilke endringer som skjer med ulike blodparametere i forbindelse med bruk av rHuEPO (økt erytropoiese) og i ukene etter rHuEPO bruk er avsluttet (reduert erytropoiese) har blitt undersøkt i flere studier (Parisotto et al., 2001; Parisotto et al., 2000; Sharpe et al., 2002; Birkeland et al., 2000) og resultatene vil jeg kort oppsummere her. Under en 25 dagers periode med injisering av rHuEPO tre ganger i uka vil som forklart over både [Hb] og Hct øke med ca. 10 % selv om det er individuelle forskjeller. Antall retikulocytter i en viss mengde blod vil nesten dobles og størrelsene på retikulocytterne øker. Prosentandelen av macrocytter øker og det samme gjør andelen erytrocytter med lavt Hb innhold. I serum så øker [EPO] og [STr] mens [ferritin] går ned. I løpet av de fire ukene etter at rHuEPO administreringen er over synker gradvis [Hb] og Hct, men holder seg høyere enn utgangsverdien i hele perioden. Retikulocytt

antallet vil fort synke og komme på verdier under utgangsnivået, mens størrelsen på dem vil i løpet av ca. to uker være tilbake på utgangsnivået. Det samme gjelder andelen macrocytter. Serum [EPO] er signifikant lavere enn utgangsverdiene i ukene etter rHuEPO bruk, mens [STr] gradvis synker fra den forhøyede verdien og er tilbake på utgangsnivået etter ca. to uker.

Det internasjonale skiforbundet (FIS) har satt en øvre [Hb] grense for deltakelse i renn og det internasjonale sykkelforbundet har gjort det samme når det gjelder Hct. FIS sine [Hb] grenser er 17,0 og 16,0 g·dl⁻¹ for henholdsvis menn og kvinner (<http://www.fis-ski.com/uk/medical/fisanti-doping/medicalantidoping/dispensation-naturally-h.html>, hentet 5/5-2010) mens UCI sine Hct grenser er henholdsvis 50 og 47 % (Parisotto et al., 2000) Disse grensene er offisielt ikke satt for å hindre dopede utøvere i å delta men skal fungere som en helsesjekk for å forhindre utøvere med farlig høy viskositet på blodet i å delta (Kazlauskas, Howe, & Trout, 2002). Det er flere grunner til at å bruke slike faste verdier basert på referanseverdier for store populasjoner ikke er egnet for å avsløre utøvere som bruker bloddoping. Blant annet så er det store individuelle forskjeller i [Hb] mellom ulike individer slik at noen utøvere naturlig vil ligge tett opptil grensen mens andre vil ligge langt unna.

Fra midten av 1990-tallet begynte flere forfattergrupper å foreslå konkrete indirekte markører for å avdekke bruk av rHuEPO. Eksempler på foreslåtte markører var [STf] (Birkeland et al., 2000) og ratioen mellom denne og protein konsentrasjonen i blodet (Audran et al., 1999). Dette arbeidet ble intensivert rundt tusenårsskifte av det Australske antidoping laboratoriet og det Australske sportsinstituttet. I to artikler presenterte Parisotto med medarbeidere to ulike modeller som bruker en kombinasjon av flere blodparametere for å avsløre bruk av rHuEPO (Parisotto et al., 2000; Parisotto et al., 2001). Den ene modellen skal avsløre utøvere som bruker rHuEPO på tidspunktet blodprøven blir tatt (ON-modell), mens den andre skal avsløre utøvere som nylig har stoppet med rHuEPO bruk (OFF-modell). Senere har dette arbeidet blitt fulgt opp av samme forfattergruppe ved å kartlegge referanseverdier for ulike grupper eliteutøvere (Sharpe et al., 2002) og nye forbedrede modeller har blitt skapt (Gore et al., 2003).

Den nyeste formen for indirekte metoder for å avsløre ulike former for bloddoping er oppretting av individuelle blodprofiler. I disse blodprofilene inngår gjentatte målinger

av ulike blodparametere som man vet forandrer seg ved ulike former for bloddoping (se ovenfor). Ved å følge verdiene til individuelle utøvere over tid kan man kartlegge denne utøverens naturlige variasjon i de ulike parameterne og unormale fluktuasjoner kan dermed indikere dopingbruk. Forskjellen fra metodene beskrevet ovenfor er at her vurderes verdier opp mot den samme utøverens tidligere verdier, mens i metodene beskrevet ovenfor så sammenlignes verdier med referanseverdier fra samme populasjon. Slike blodprofiler har potensial til å avdekke både blodoverføring og rHuEPO bruk.

Flere ulike statistiske metoder har blitt foreslått brukt på verdiene i de biologiske passene (Mørkeberg et al., 2009). For eksempel kan man sette individuelle grenser på ulike verdier som for eksempel [Hb] og Hct i stedet for populasjonsgrensene nevnt ovenfor (Malcovati, Pascutto, & Cazzola, 2003). En viktig fordel med denne tilnærmingen er at den intraindividuelle variasjonen er mye mindre enn den interindividuelle variasjonen slik at variasjonsområdet for en enkelt person er smalere enn for en stor populasjon (Malcovati et al., 2003; Sottas, Robinson, & Saugy, 2010). Mistenkelige data fra utøvernes blodprofiler brukes hovedsakelig for å kartlegge hvilke utøvere som bør følges opp ekstra nøye med direkte tester, men det har også blitt vist at en kombinasjon av flere ulike parametere fra blodprofilene kan bevise bruk av bloddoping alene (Sottas et al., 2010).

For å øke styrken til slike indirekte tester er det viktig å forstå hvordan andre lovlige fysiologiske stimuli og andre faktorer påvirker de indirekte markørene. Eksempler på slike faktorer er kjønn, alder, sykdom, etnisitet, treningshistorie og opphold i høyden. I bruken av dataene i profilene må utøvernes individuelle karakteristikk i forhold til disse faktorene tas med i beregningen (Sottas et al., 2010). Noen av disse variablene er tidsavhengige og vil påvirke resultatene bare i kortere tidsperioder. Et eksempel på dette er bruk av høydetrening. Andre faktorer er uavhengige av tid og vil alltid påvirke resultatene. Et eksempel på dette er kjønn. De tidsavhengige variablene er viktig å ta med i beregningen når en utøvers verdier over tid skal tolkes.

3 Metode

3.1 Forsøkspersoner

Denne studien inkluderte totalt 30 mannlige langrennsløpere som konkurrerte på nasjonalt og internasjonalt nivå (tabell 3.1). Utøverne ble rekruttert fra allround landslaget for herrer og flere private team med utøvere som hevder seg nasjonalt og internasjonalt. Elleve av utøverne har brukt høydetrening som en del av treningen høsten 2009 og utgjorde høydegruppen. Ni av de øvrige utøverne utgjorde kontrollgruppen og for disse ble det tatt målinger på tilsvarende tidspunkt som for høydegruppen. Målingene fra disse 20 utøverne i tillegg til de resterende 10 FP utgjorde utvalget for beregning av normalverdier for denne populasjonen samt sammenhenger mellom variabler. Alle FP er ikke med i alle analyser (se mer detaljer om de ulike undersøkelsene nedenfor).

Alle utøverne fikk før første måling informasjon om bakgrunn og hensikt med studien og om eventuelle risikoer forbundet med metoden. Alle FP ga skriftlig samtykke til å delta og ble gjort kjent med at de når som helst kunne trekke seg fra studien uten å måtte oppgi begrunnelse. De ble også informert om at dette ikke ville få noen følger for dem. Studien var godkjent av Regional etiske komité for medisinsk forskningsetikk (REK).

Tabell 3.1: Antropometriske variabler for alle forsøkspersonene som deltok i studien (n=30)

Alder (år)	25,5 (4,3); 20-38
Høyde (cm)	182 (7,3); 166-197
Vekt (kg)	77,3 (6,7); 64,5-91,0
BMI	23,4 (1,0); 21,3-25,9

Tallene er gjennomsnitt (standardavvik); variasjonsbredde.

3.2 Design av studien

Det er gjennomført to hovedundersøkelser, en tverrsnittsundersøkelse av blodvolumsvariablene og hvordan disse korrelerer med VO_{2maks} og en høydestudie der vi undersøkte hvordan høydetrening påvirket Hb-masse, BV og andre hematologiske variabler.

3.2.1 Tidspunkt og sted for målingene

Målingene av Hb-masse, BV, de andre blodparameterne og VO_{2maks} ble gjort i perioden fra mai til desember 2009. Mer detaljert om når målingene i ble gjort i de ulike delundersøkelsene står beskrevet under. De aller fleste testene ble gjennomført ved Norges idrettshøgskole (NIH), men noen målinger ble gjort ved luftkrigsskolen i Trondheim.

3.2.2 Korrelasjon mellom VO_{2maks} og blodparameterne

For å undersøke om det er en sammenheng mellom Hb-masse og VO_{2maks} eller BV og VO_{2maks} ble Hb-masse, BV og VO_{2maks} målingene gjort på 26 FP i løpet av testperioden (mai til desember 2009). Det ble i gjennomsnitt gjort 4 (1,4) målinger av VO_{2maks} og 3 (1,3) målinger av Hb-masse og BV per FP og det er gjennomsnittsverdiene av disse som brukes i analysen. Målingene av VO_{2maks} ble gjort av andre i forbindelse med deltakelse i andre prosjekter eller rutinetesting. VO_{2maks} testene ble derfor gjennomført i ulike aktivitetsformer (løping og langrennsteknikkene dobbeldans, padling og diagonal). Ingen FP ble testet i alle fire aktivitetsformene og antall målinger i de ulike aktivitetsformene varierer fra utøver til utøver.

3.2.3 Design og gjennomføring av høydestudien

Hb-massen og BV responsen på typiske norske høydetreningsopphold ble kartlagt hos 11 FP som var hentet fra tre forskjellige lag. Utøverne var derfor fordelt på tre ulike høydeopphold med en gjennomsnittlig varighet på 16 (2,5) dager (variasjonsbredde 12-18 dager) og en gjennomsnittlig bohøyde på 1888 (262) meter. Høydeoppholdene var ikke på samme tid for de tre lagene, men alle var innenfor perioden august til oktober 2009 (se mer detaljer nedenfor). Hb-masse og BV ble målt to ganger per FP før avreise til høydeoppholdet på 10 av utøverne i høydegruppen. På den siste ble det bare målt en gang. Gjennomsnittet av målingene før høydeoppholdet til en enkelt utøver ble brukt som denne utøvers Pre-høyde verdi. Hb-masse og BV ble målt på alle FP 6,6 (5,6) dager (variasjonsbredde 1-16 dager) etter høydeoppholdet. Ni utøvere på et tilsvarende

høyt nivå fungerte som kontrollgruppe. Pre-høyde målingene til denne gruppen ble gjennomført i august. Post-høyde målingene ble gjennomført i siste del av september og første del av oktober slik at det ble tatt målinger på tidspunkter som så godt det lot seg gjøres tilsvarte pre-høyde og post-høyde målingene til høydegruppen. Vi tok også veneprov av høydegruppen for analysering av serum ferritin og retikulocytter før og etter høydeoppholdet. Det var ikke alltid mulighet til å få tatt disse målingene. Dette gjorde at vi bare fikk analysert serum ferritin på 7 av utøverne i høydegruppa både før og etter høydeoppholdet. Retikulocytter fikk vi tatt på 10 utøvere i høydegruppen før og etter høydeoppholdet.

3.2.4 Høydeoppholdene

Siden studien hadde som hensikt i å kartlegge hvordan typiske norske høydetreningsopphold påvirker Hb-massen ble det ikke lagt noen føringer på hvordan høydeoppholdene skulle være. For å få nok FP ble det rekruttert utøvere fra tre team som hadde litt forskjellige høydeopphold med tanke på bohøyde og varighet.

Høydeopphold 1: Tre utøvere var 17 dager i høyden. Den første uke lå de på Stelvio (2760 m.o.h). De 10 siste dagene bodde de i Livigno (1800 m.o.h). En FP til var med på dette oppholdet, men dro hjem etter 14 dager. Han var dermed 7 dager i Stelvio og 7 dager i Livigno.

Høydeopphold 2: To av utøverne bodde 12 dager og en i 15 dager på 1700 m.o.h i Ramsau. Det meste av treningen foregikk på en isbre på høyden 2700 meter.

Høydeopphold 3: Fire FP bodde også i Ramsau. Deres høydeopphold varte i 18 dager. Disse trente også hovedsakelig på breen, men på grunn av noen dager med dårlig vær ble noe av treningen også gjennomført lavere

3.2.5 Utviklingen av blodvariablene ved tilbakekomst fra høyde

På fire FP i høydegruppen utførte vi en Hb-masse måling og tok veneprove 1,5 (0,6) dager og 9,8 (4,3) dager etter høydeoppholdet. Det var de tre utøverne fra høydeopphold 2, og en utøver fra høydeopphold 3. Disse fire var i høyden i 14,3 (2,9) dager. På fem utøvere fra kontrollgruppen fikk vi tatt tilsvarende mange målinger på, og de fungerte som en kontrollgruppe i denne delen av studien. De tok vi målinger av i midten av august, siste del av september og i månedsskifte november/desember.

3.2.6 Variasjon i Hb-masse

For å undersøke om variasjonen for Hb-massen gjennom hele testperioden er forskjellig mellom høydegruppen og kontrollgruppen ble variasjonskoeffisienten regnet ut for alle målingene i testperioden til alle i høydegruppen og alle i kontrollgruppen. For høydegruppen var dette i gjennomsnitt 3,6 (1,4) målinger og for kontrollgruppen var dette 2,7 (0,9) målinger per FP. Legg merke til at kontrollgruppen her inneholder to FP ekstra i forhold til de 9 som opprinnelig var i kontrollgruppen. Grunnen til dette er at i denne analysen brukes alle målingene gjort i hele testperioden til å regne ut variasjonskoeffisienten og ikke bare målingene gjort i samme periode som da høydegruppen var i høyden. Da har vi målinger for to FP til. Resultatene som omhandler variasjon i Hb-masse består derfor av 11 FP i høydegruppen og 11 FP i kontrollgruppen.

Variasjonskoeffisient for en enkelt FP regnes ut ved følgende formel:

$$\text{Variasjonskoeffisient} = (\text{SD}/\text{gjennomsnitt}) \cdot 100$$

Der gjennomsnitt er av alle målingene gjort på denne personen og SD er standardavviket for samme målinger. Til slutt ble gjennomsnittlig variasjonskoeffisient beregnet for begge gruppene.

3.3 Testoppsett og målinger

3.3.1 Venepøver

For å beregne BV, PV og RCV trenger vi verdier for [Hb] og Hct. Derfor har vi også tatt venepøver av utøverne. Utøverne tok venepøver på NIH, Olympiatoppens helsekontor og på luftkrigsskolen i Trondheim. Venepøvetakning krever standardiserte forhold for å kunne kontrollere ulike biologiske variasjoner (Husøy, 2005). Det er blant annet at FP sitter i ro 15 minutter før blodpøvetaking, og at prøvene bør tas fastende. Det var ikke mulig for oss å gjennomføre all venepøvetaking standardisert i forhold til tid på døgnet, matinntak og fysisk aktivitet. Likevel er de fleste prøvene tatt rett etter Hb-masse testen der FP sitter i ro i 15 minutter eller på morgenen før frokost. I forbindelse med høydetrening tok vi også venepøver for analyse av serum ferritin. Når flere typer rør ble brukt ved venepøvetakning ble alltid rør tilsatt et antikoagulerende middel tatt til sist i henhold Husøy (2005). Til analyse av cellevolum, hematokrit- og hemoglobinverdier ble 2 eller 4 ml EDTA glass, (BD vacutainer K2E 7,2 mg kalium) brukt. Alle EDTA prøvene bortsett fra de tatt på luftkrigsskolen i Trondheim ble

analysert ved helseavdelingen på Olympiatoppen i en celledetektor (pOCH-100i, Sysmex, Medinor). Til analyse av serum ferritin ble 8,5 ml serum rør med gel (BD vacutainer SST II advance) brukt. Disse ble etter at blodet hadde koagulert spunnet på 1800 RPM i 10 minutter og satt i kjøleskap til de ble analysert. Analysen skjedde innen 72 timer av Først medisinske laboratorium. Her ble også EDTA prøvene analysert for retikulocytter.

3.3.2 Utstyr til Hb-masse målinger

Utøverne puster i et lukket spirometer (se fig 3.1, Bloodtec Gbr, Tyskland). Luften pustes inn og ut gjennom et kammer fylt med en CO₂ skrubber (soda lime, B på fig 3.1) som absorberer CO₂ og forhindrer forhøyet [CO₂] i innåndingsluften. En 3l anestetisk bag festet til spirometeret (E på fig. 3.1, Vacumed, Ventura, USA) blir fylt med oksygen fra en oksygenflaske (AGA, medisinsk oksygen komprimert, 50 liter). CO gass (AGA, karbonmonoksid komprimert, 10 liter) fylles i en kalibret plastsprøyte (Braun Omnifix, 100 ml kapasitet) med tre veis stoppekraner (Luer lock). En håndholdt CO analysator (Dräger-Pac 7000, Dräger Safety AG Co., Lübeck, Tyskland) ble brukt til å kontrollere eventuelle lekkasjer fra CO flasken eller lekkasjer under pusteprosedyren. CO flasken oppbevares i avtrekksskap eller under oppsyn på et svært godt ventilert sted. Ved kapillærprøver punkteres fingertuppene (Accu-Check, Soft clix pro) og kapillærrørene (55µl, Radiometer København, Danmark) fylles nesten fulle og uten luftlommer. Blodet analyseres av et diode array spectrophotometer (OSM 3, Radiometer A/S, København, Danmark) som oppgir karboksyhemoglobin (HbCO%) med et desimal nøyaktighet.

3.3.3 Gjennomføring av Hb-masse målinger

Til måling av Hb-masse brukte vi ”the optimized CO rebreathing method” (OptCO) (Schmidt & Prommer, 2005) med små modifikasjoner. Det ble ikke satt noen restriksjoner på aktivitetsnivå eller næringsinntak før målingen. Før testen startet ble utøverne ble veid og satte seg ned i ca. 5 min. I denne perioden ble de spurt om eventuelle skader, sykdom eller treningsavbrekk i den siste tiden og metoden ble forklart.

Testen starter med at det tas to kapillærprøver som blir analysert for HbCO%. Hver kapillærprøve inneholder nok blod til to analyser og det blir derfor fire målinger totalt. Gjennomsnittet av disse fire HbCO%-verdiene blir brukt som baseline verdi. Deretter begynner pusteprosedyren. FP tar først på seg en neseklype og passer på at nesen er helt

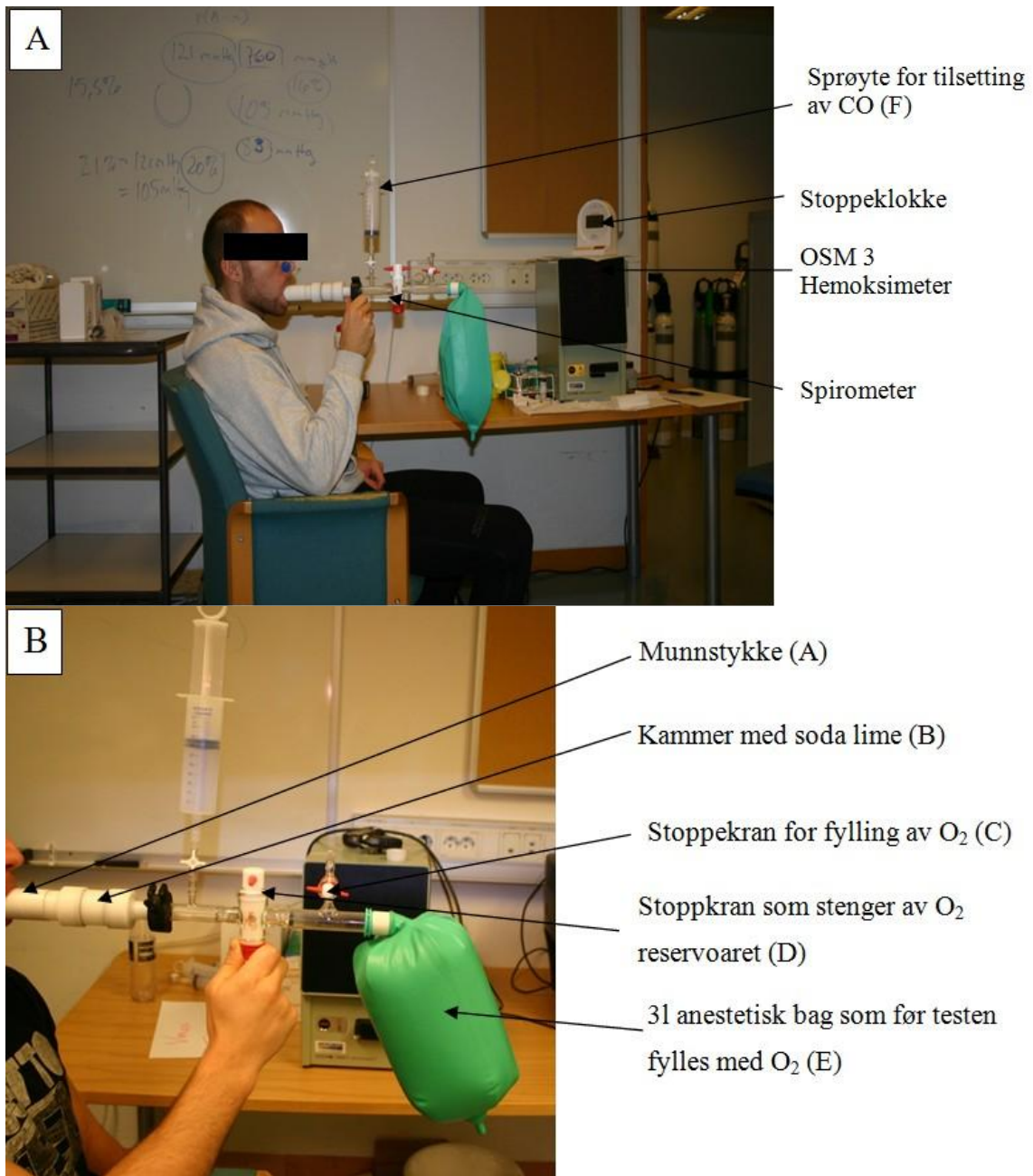
tett. Pusteprosedyren består av at FP tømmer lungene for luft og tar deretter munnstykket (A på figuren) inn i munnen. Siste del av ekspirasjonen skjer gjennom spirometeret og FP indikerer med tommel opp når ”all luft” er pustet ut. En CO-dose tilpasset deres vekt, kjønn og treningstilstand blir tilsatt med en kalibret plastsprøyte (F på fig. 3.1) samtidig som stoppekranen (D på fig.3.1) til oksygen reservoaret blir åpnet. Oksygen reservoaret er en 3 liter anestetisk bag (E) som på forhånd har blitt fylt med 100 % oksygen gjennom C på figuren. FP trekker så inn så mye O₂ som mulig fra bagen og holder deretter pusten i 10 sekunder før vedkomne begynner å puste normalt. Dette sørger for at all CO blir pustet inn i første inspirasjon og det kan forventes at en stor del av dette diffunderer over i blodet i løpet av de første sekundene. FP puster så normalt i 1 minutt og 50 sekunder. Før prosedyren og underveis blir FP fortalt om viktigheten av å unngå lekkasjer av luft gjennom munnvikene. En håndholdt CO analysator blir brukt for å kontrollere for CO lekkasjer fra spirometeret eller nese/munn. Før FP blir frakoblet spirometeret puster vedkomne ut så mye luft han kan inn i den anestetiske bagen. FP viser ved å holde tommel opp når vedkomne er ”tom for luft” og stoppekranen stenges. Ved første test lot vi alle utøverne øve på denne pusteprosedyren en gang med romluft i stedet for CO i sprøyten.

Til slutt gjøres målinger for å beregne hvor mye av den tilsatte CO gassen som er igjen i systemet (lungene, spirometeret og bagen) samt den mengden som tapes gjennom respirasjonen inntil siste blodprøve tas. Dette utgjør normalt 1-2 % av den tilsatte CO mengden. Mengden CO i systemet blir beregnet ved å multiplisere volumet av gass som er igjen i systemet med CO konsentrasjonen. Hvor mye CO som blir pustet ut blir beregnet ved å måle CO konsentrasjonen i utåndingsluften to minutter etter avsluttet pusteprosedyre og multiplisere det med alveolærventilasjon som blir estimert.

Det blir tatt kapillærprøve 4 og 6 minutter etter at FP blir frakoblet spirometeret. Disse fire målingene blir analysert for HbCO% og gjennomsnittverdien blir brukt for å regne ut Hb-massen.

Utøverens kjønn, treningstilstand og vekt bestemmer hvor mye CO som skal tilsettes spirometeret. I denne studien hadde vi bare godt trent menn og derfor tilsatte vi 90 ml CO til utøvere under 90 kg og 100 ml CO til utøvere over 90 kg.

Ved fylling av CO i plastsprøyten blir sprøyten først fylt med ca 10 ml mer CO en det som skal brukes i testen. Deretter legges sprøyten i testrommet til CO gassen får romtemperatur. Etter at kapillærprøvene for utregning av baseline HbCO% er analysert noteres romtemperaturen ned som et mål på gassens temperatur og de 10 ml overflødig gass blir presset ut av sprøyten. Gasmengden som da er igjen i sprøyten noteres ned og er gasmengden som skal brukes ved testen. Ved oppmåling av gass kreves det stor nøyaktighet og presisjon for å gi valide målinger. Viss det mulig bør en person i tillegg til testleder sjekke CO nivået i sprøyten. Når testen er slutt tas det eventuelle veneprøver for utregning av BV, PV og RCV.



Figur 3.1: A: En forsøksperson under måling av Hb-masse. B: Et nærbilde av spirometeret som brukes under testen.

3.3.4 Utrekninger

$$\text{totalHb-masse} = K \cdot \text{MCO} \cdot 100 \cdot (\Delta\text{HbCO}\% \cdot 1,39)^{-1}$$

Der $K = \text{aktuelt barometertrykk} \cdot (760 \cdot [1 + (0,003661 \cdot \text{aktuell temperatur})^{-1}]$

$$\text{MCO} = \text{CO}_{\text{tilført}} - (\text{CO}_{\text{spirometeret+lungene}} + \text{CO}_{\text{utåndet inntil siste kapillærprøve}})$$

$\Delta\text{HbCO}\%$ = differansen mellom basal HbCO% og HbCO% etter CO tilførselen

1,39 = Hüfner's number – 1 g Hb binder 1,39 ml CO

I de fleste tilfeller fikk vi også tatt en veneprøve som vi fikk malt [Hb] og Hct. Dette gjør at vi kan regne ut BV, PV og RCV ved følgende formler.

$$\text{RCV} = \text{Hb-masse}/\text{MCHC} \cdot 100$$

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

$$\text{PV} = \text{BV} - \text{RCV}$$

Der MCHC = gjennomsnittskonsentrasjonen av Hb i de røde blodcellene; Hct = hematokrit, korrigert for cellefaktoren (0,91) for hele kroppen.

3.3.5 Måling av maksimalt oksygenopptak

$\text{VO}_{2\text{maks}}$ ble målt ved løping eller ved ulike langrennsteknikker (se nedenfor). Målingene ved løp ble gjort på en tredemølle (Woodway Elg 70, Weil am Rhein, Tyskland) mens målingene i de ulike langrensteknikkene ble gjort på en tredemølle på 3 x 4,5 m (Rodby, Sødertalje, Sverige). Under testene puster FP gjennom en treveis ventil (Hans Rudolph Instr.), USA). Oksygenopptaket måles ved hjelp av et automatisk ergospirometriutstyr med miksekammer (Oxycon Pro, Jaeger-Toennis, Hochberg, Tyskland). Volumet kalibreres manuelt ved hjelp av en tre liters pumpe (Calibration Syringe, series 5530, Hans Rudolph Inc., MO, USA). O_2 og CO_2 kalibreres både mot romluft og gass med kjente konsentrasjoner (ca 95 % N og 5 % CO_2). Ekspirasjonsluften fra forsøkspersonene ledes gjennom analysatoren via et miksekammer med påmontert volumtransducer for måling av ventilasjon. I miksekammeret blandes luften, og en liten mengde av ekspirasjonsluften (25 ml) føres gjennom analysatoren for måling av O_2 og CO_2 .

Under $\text{VO}_{2\text{maks}}$ testing på rullleski ble utøverne sikret med en klatresele i tilfelle de skulle falle. Utøverne gikk med Swix CT1 staver (Swix, Lillehammer, Norge) og Swenor rullleski (Swenor, Sarpsborg, Norge).

$VO_{2\text{maks}}$ protokollen starter ved at FP løper eller går på rulleski på en viss hastighet og stigningsgrad. Ved løp var tredemøllen stilt inn på $10,5^\circ$ helning. Farten ble økt med $1 \text{ km}\cdot\text{t}^{-1}$ per minutt. Utøverne løp fra $10\text{-}15,5 \text{ km}\cdot\text{t}^{-1}$ med individuelle variasjoner. Ved testing med rulleski på den store tredemøllen startet testen på 6° helning og med en fart på $3 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Hvert minutt ble vinkelen på møllen økt med 1° til stigningsgraden var 8° . Deretter ble hastigheten økt med $0,25 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ hvert minutt. Mot slutten av testene da FP nærmet seg utmattelse gjorde testleder individuelle tilpasninger som for eksempel at FP fortsatte på samme hastighet og stigningsvinkel 1 minutt til. En R-verdi på over 1,1 og at FP var utmattet ble brukt til kriterium for at $VO_{2\text{maks}}$ ble nådd. Oksygenopptak ble målt gjennom hele testen og den høyeste gjennomsnittsverdien over 1 minutt ble registret som $VO_{2\text{maks}}$.

3.4 Statistikk

For å undersøke om det fantes forskjeller mellom ulike grupper ble det brukt t-test for uavhengige grupper. For å undersøke endringer over tid for samme gruppe ble det brukt paret t-test. Sammenhengen mellom ulike variabler ble sjekket med Pearsons korrelasjonsanalyse. Alle analysene er gjort i Microsoft Office Excel 2007. Signifikansnivået ble satt til $p \leq 0,05$.

4 Resultater

4.1 Hb-masse og BV til eliteutøvere

Hb-masse og BV for denne gruppen elite langrennsløpere var henholdsvis 1,15 (0,15) kg og 8,4 (1,0) liter. Relativt til kroppsvekt var Hb-massen 14,9 (1,2) g·kg⁻¹ med en spredning på 12,6-17,4 g·kg⁻¹, for BV var verdiene 108 (7,5) ml med en spredning på 94-124 ml·kg⁻¹.

PV og RCV for denne gruppen elite langrennsløpere var henholdsvis 5,1 (0,6) og 3,3 (0,4) liter. Relativt til kroppsvekt var verdiene henholdsvis 65 ml·kg⁻¹ med en spredning på 60-75 ml·kg⁻¹ og 43 ml·kg⁻¹ med en spredning på 37-50 ml·kg⁻¹ for PV og RCV (Tabell 4.1).

Tabell 4.1. VO_{2maks}, Hb-masse, blodvolum, plasmavolum og rødt celle volum for alle forsøkspersonene. Målingene er hovedsakelig gjort i august 2009, og alltid før avreise til eventuelle høydeopphold.

	n	Elite langrennsutøvere
VO _{2maks} (ml·min ⁻¹)*	26	5720 (451); 4595-6365
VO _{2maks} (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)*	26	73,8 (3,7); 67,4-81,7
Hb-masse (g)	30	1152 (152); 896-1480
Hb-masse (g·kg ⁻¹)	30	14,9 (1,2); 12,6-17,4
Blodvolum (ml)	30	8386 (974); 6661-10645
Blodvolum (ml·kg ⁻¹)	30	108 (7,5); 94-124
Plasmavolum (ml)	30	5052 (580); 4107-6398
Plasmavolum (ml·kg ⁻¹)	30	65,4 (5,2); 59,6-75,2
Rødt celle volum (ml)	30	3344 (422); 2555-4247
Rødt celle volum (ml·kg ⁻¹)	30	43,1 (3,5); 36,9-49,8

Tallene er gjennomsnitt (standardavvik); variasjonsbredde. * VO_{2maks} verdiene er gjennomsnittet av alle målingene gjort på hver enkelt person gjennom hele testperioden.

Variasjonen mellom utøverne i absolutte verdier er i stor grad bestemt av kroppsvekt. Dette illustreres ved at de intraindividuelle variasjonen i verdiene (SD/gjennomsnitt) relativt til kroppsvekt er 63 (4) % av de intraindividuelle variasjonen i absoluttverdiene.

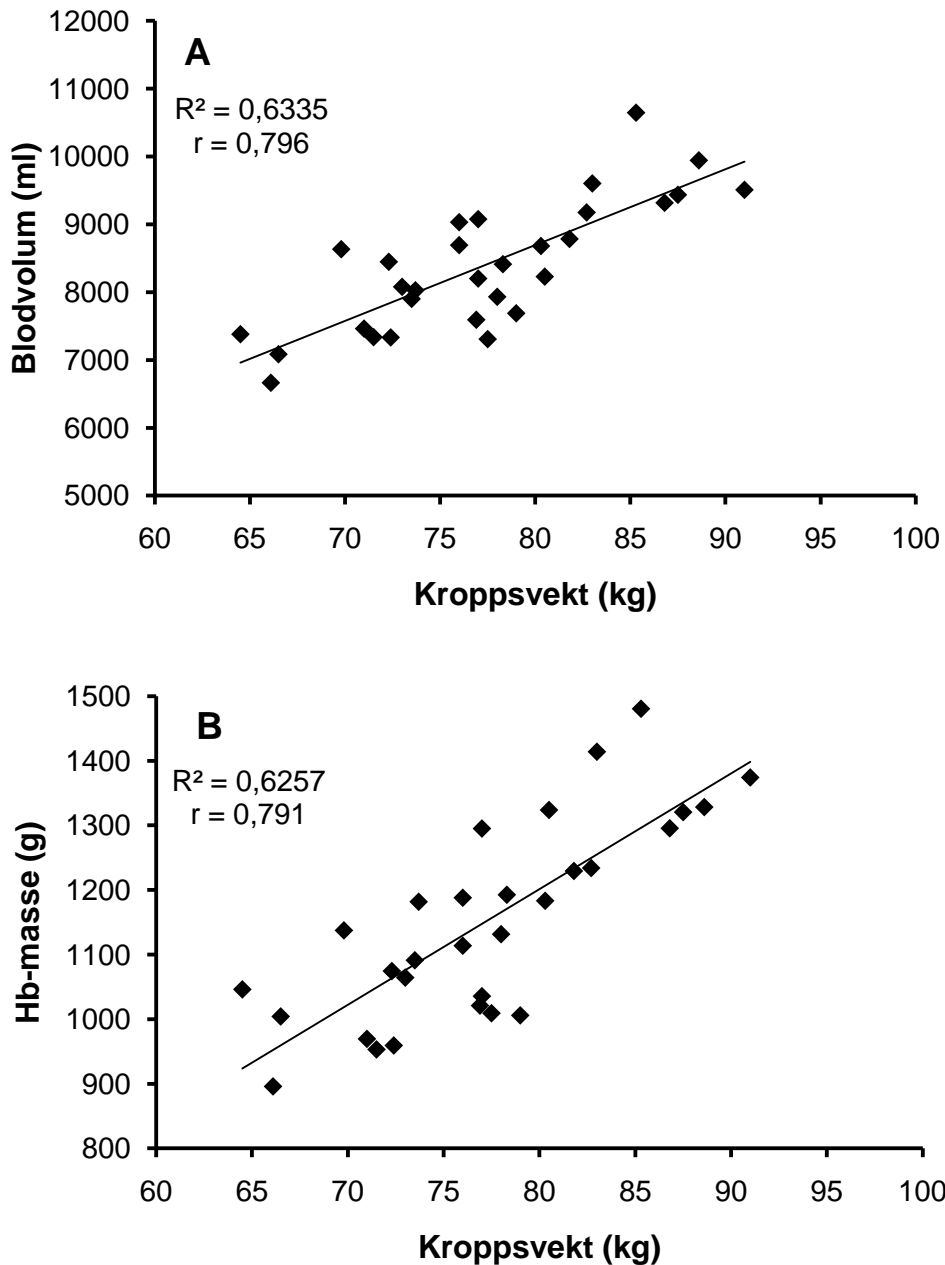
Dette vises også av den sterke sammenhengen mellom kroppsvekt og BV/Hb-masse (figur 4.1)

For hematologiske verdier som angis som en konsentrasjon i blod (tabell 4.2), er gjennomsnittet til denne gruppa midt i det som regnes som referanseområde for menn i samme aldersgruppe. I tillegg er det bare noen få enkeltverdier som er utenfor referanseområdet. Serum ferritin er også angitt i tabell 4.2 og ingen FP hadde verdier lavere enn anbefalt.

Tabell 4.2. Hematokrit, Hb-konsentrasjon, MCV, MCHC, RBC serum ferritin og retikulocytter for alle forsøkspersonene. Målingene er hovedsakelig gjort i august 2009 og alltid før avreise til eventuelle høydeopphold.

	n	Elite langrennsutøvere	Referanseområdet*
Hematokrit (%)	30	43,6 (2,3); 39-48,5	40-50
Hb-konsentrasjon (g·dl ⁻¹)	30	15,1 (0,8); 13,9-17,7	13,4-17,0
MCV (fl)	29	86,8 (3,7); 81,1-95,1	82-98
MCH (pg)	29	30,2 (1,4); 28,5-32,3	27-33
MCHC (g·dl ⁻¹)	29	34,8 (0,9); 31,8-36,6	32-36
RBC (10 ¹² ·l ⁻¹)	29	5,0 (0,3); 4,31-5,87	4,3-5,7
Ferritin (ug·l ⁻¹)	23	112,1 (81,5); 57-450	20-300
Retikulocytter (10 ¹² ·l ⁻¹)	28	0,04 (0,01); 0,02-0,07	0,02-0,08

Tabellen viser gjennomsnitt (standardavvik); variasjonsbredde. Referanseverdiene gjelder for utrente menn bosatt i lav høyde i samme aldersgruppe som våre utøvere. MCV = mean corpuscular volume, MCH = mean corpuscular hemoglobin, MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration, RBC = red blood cell count. * referanseområdet er hentet fra blåboka til Ullevål universitetssykehus

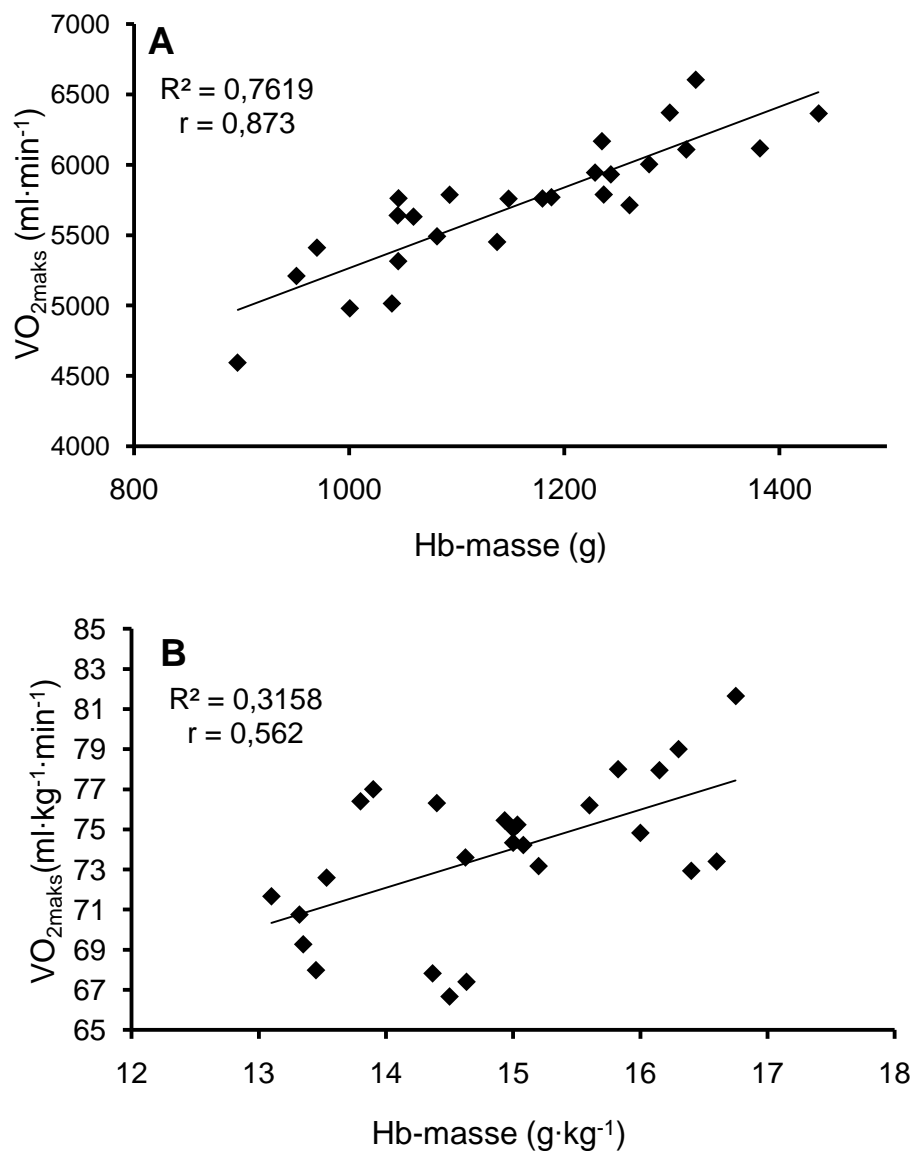


Figur 4.1: Sammenhengen mellom kroppsvekt og blodvolum (A) og mellom kroppsvekt og Hb-masse (B). Alle disse målingene er gjort i august (n=25) og i september (n=5).

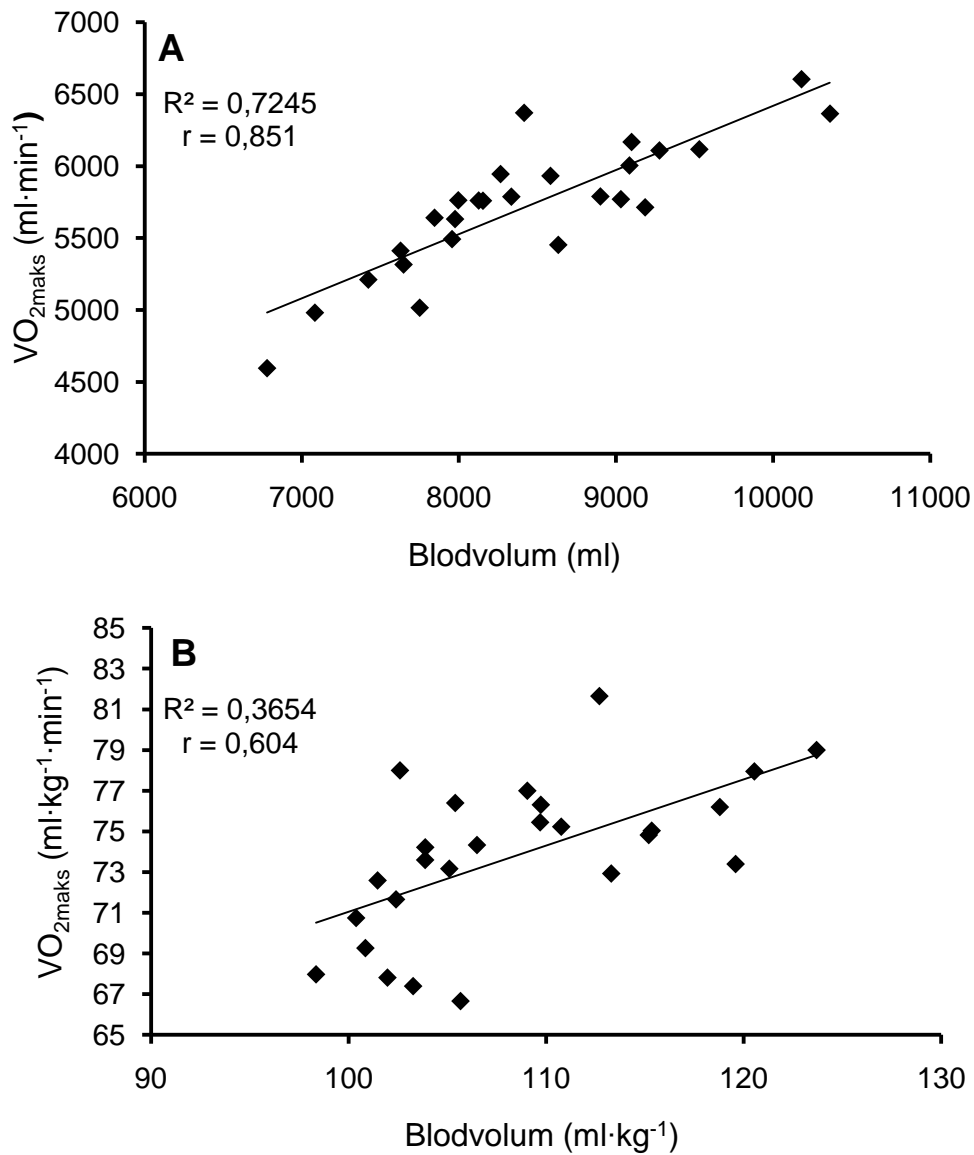
4.2 Sammenhengen mellom VO_{2maks} og ulike blodvariabler

Det er en god sammenheng mellom VO_{2maks} og Hb-masse (figur 4.2). Dette gjelder spesielt mellom absolutt VO_{2maks} og absolutt Hb-masse ($r = 0,873$, $p < 0,01$).

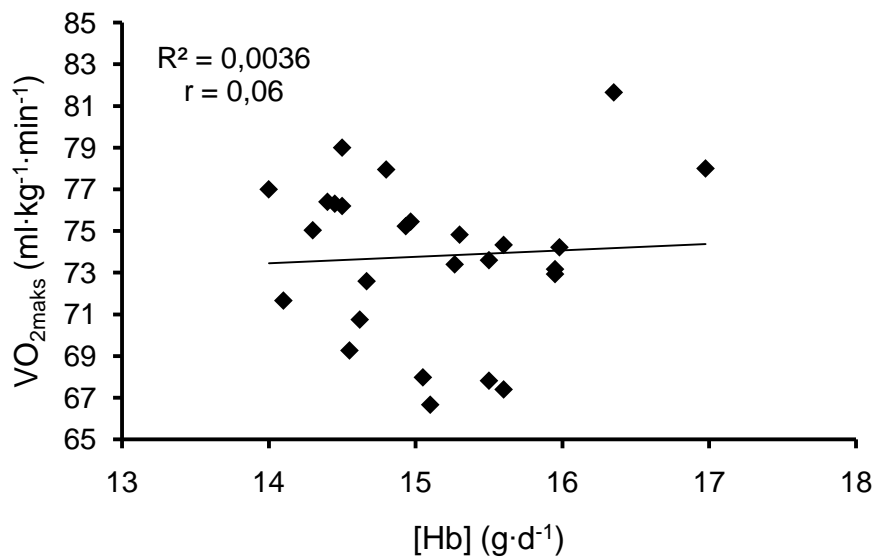
Sammenhengen var lavere når VO_{2maks} og Hb-masse ble normalisert for kroppsvekt ($r = 0,562$, $p < 0,01$). Sammenhengen mellom VO_{2maks} og BV (figur 4.3) var også sterkere for absolutte verdier ($r = 0,851$, $P < 0,01$) enn verdiene normalisert for kroppsvekt ($r = 0,604$, $p \leq 0,01$). Det var ingen sammenheng mellom VO_{2maks} og [Hb] (figur 4.4).



Figur 4.2: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og Hb-masse. A viser sammenhengen i absolutte verdier og B viser sammenhengen når både VO_{2maks} og Hb-masse er normalisert til kroppsvekt.



Figur 4.3: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og blodvolum. A viser sammenhengen i absolutte verdier og B viser sammenhengen når både VO_{2maks} og blodvolum er normalisert til kroppsvekt.



Figur 4.4: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og [Hb].

4.3 Endring i blodvariablene i forbindelse med høydetrening

Det var ingen forskjell mellom høydegruppen og kontrollgruppen i verken høyde, vekt, alder eller BMI før avreise til høydeoppholdet. Det var heller ingen forskjell i den gjennomsnittlige VO_{2maks} mellom gruppene (Tabell 4.3).

Tabell 4.3: Vekt, høyde, alder, VO_{2maks} og BMI for høydegruppen og kontrollgruppen før avreise til høydesamlingen.

	Høydegruppe n=11	Kontrollgruppe n=9
Vekt (kg)	78 (2,8)	77 (8,8)
Høyde (cm)	183 (4,7)	182 (7,8)
Alder (år)	25 (3,3)	26 (4,8)
VO_{2maks} * ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	73,7(2,7)	72,3(4,3)
BMI	23,3 (0,8)	23,2 (1,0)

Tallene er gjennomsnitt (standardavvik). * verdiene er gjennomsnittet av flere målingene for hver FP gjennom hele testperioden, n=10 og n=8.

Det var ingen forskjeller mellom gruppene verken før eller etter høydeoppholdet i Hb-masse, BV, PV og RCV i absolutte verdier eller normalisert til kroppsvekt (tabell 4.4). Det var heller ingen forskjell i Hct, [Hb], MCV, MCH og RBC. Høydegruppa hadde signifikant lavere MCHC enn kontrollgruppa før avreise til høyden, men denne forskjellen mellom gruppene var borte etter høydeoppholdet (tabell 4.5).

Det var ingen endring for serum ferritin for høydegruppen ($89 \text{ ug}\cdot\text{l}^{-1}$ vs $78 \text{ ug}\cdot\text{l}^{-1}$). Alle FP i høydegruppa var innenfor referanseområdet menn på deres alder både før og etter høydeoppholdet.

Høydegruppen hadde en økning i absolutt Hb-masse på $29,4 (24,3) \text{ g}$ [$2,7 (2,3) \%$, fig. 4.5] og en økning i Hb-masse relatert til kroppsvekt på $0,5 (0,3) \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [$3,3 (2,2) \%$] ($p < 0,01$) fra før til etter høydeoppholdet. I samme periode hadde kontrollgruppen en tendens til reduksjon i absolutt Hb-masse på 25 g [$1,9 (2,6) \%$, fig. 4.5] ($p < 0,1$) og en reduksjon i Hb-masse relatert til kroppsvekt på $0,6 (0,7) \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [$4,0 (4,3) \%$] ($p < 0,05$). For høydegruppen så var det en økning i [Hb] på $0,5 (0,5) \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [$3,2 (3,4) \%$, fig. 4.5] mens for kontrollgruppen var det en reduksjon på $0,5 (0,6) \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [$3,0 (3,7) \%$, fig. 4.5] ($p < 0,05$). Høydegruppa hadde en økning i RBC på $0,18 (0,20) \cdot 10^{12}\cdot\text{l}^{-1}$ [$3,6 (4,4) \%$, fig. 4.5] ($p < 0,05$) i løpet av høydeoppholdet. Kontrollgruppa hadde en tendens til nedgang i MCH ($p < 0,1$) og en nedgang i MCHC på $1,5 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ [$4,3 (4,0) \%$] ($p < 0,05$). Det var ingen signifikante endringer i PV, BV, RCV, Hct og MCV fra før til etter høydeoppholdet verken for høydegruppen eller kontrollgruppen. Likevel hadde høydegruppen en reduksjon i PV på $178 (419) \text{ ml}$ [$3,6 (8,8) \%$, figur 4.5]. Denne forskjellen ble ikke signifikant hovedsakelig på grunn av en FP som hadde en stor økning i PV. Uten denne personen ville høydegruppen hatt en nedgang på 260 ml [$5,0 (6,6) \%$]. Det var ingen forskjell i retikulocytter fra før til etter høydeoppholdet ($0,40\cdot 10^{12}\cdot\text{l}^{-1}$ vs. $0,36\cdot 10^{12}\cdot\text{l}^{-1}$).

Tabell 4.4: Hb-masse, blodvolum (BV), volum av røde blodceller (RCV) og plasmavolum (PV) for høydegruppen (n=11) og kontrollgruppen (n=9) før og etter høydeoppholdet.

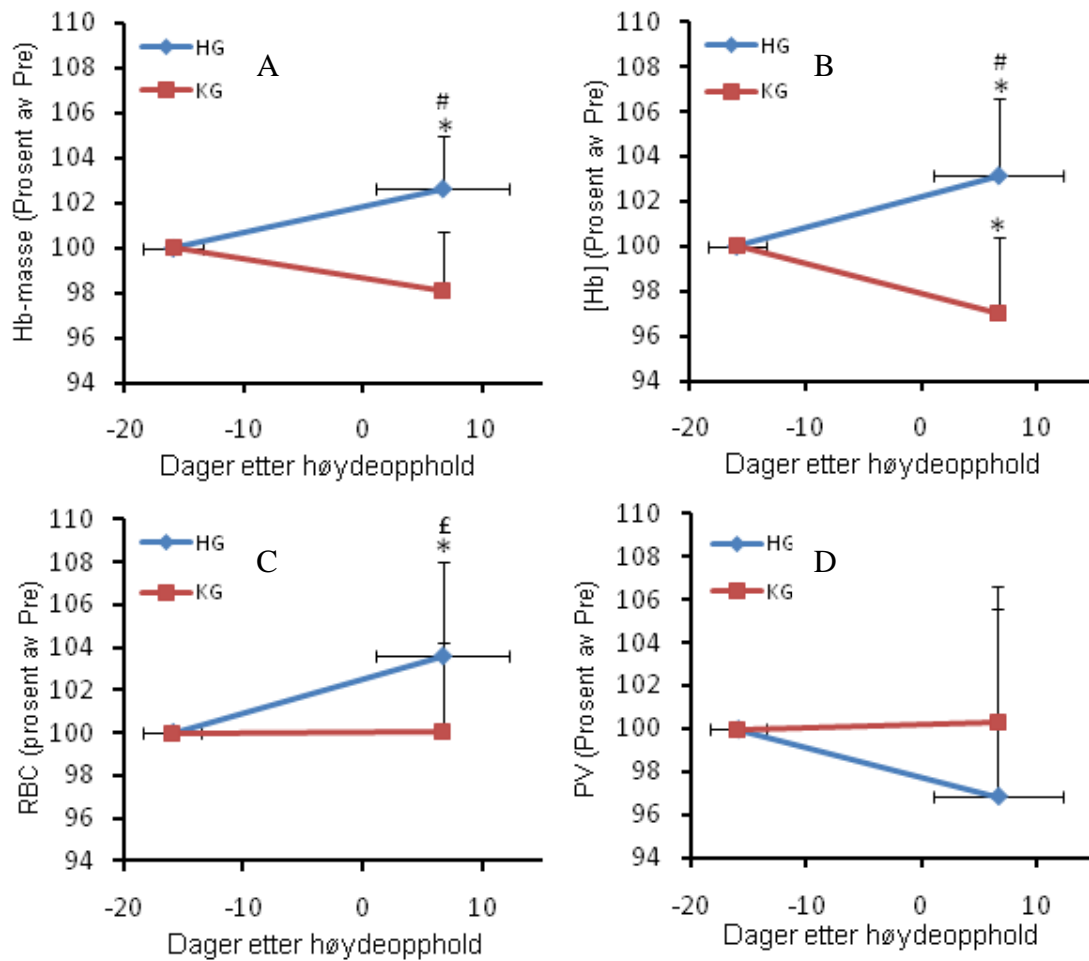
	Høydegruppe Pre	Høydegruppe Post	Kontrollgruppe Pre	Kontrollgruppe Post
Hb-masse (g)	1112 (86)	1141 (84)*	1156 (206)	1131 (179)£
g·kg⁻¹	14,2 (0,8)	14,7 (0,9)*	15,0 (1,5)	14,3 (1,1)*
BV (ml)	8231 (536)	8182 (420)	8251 (1292)	8297 (956)
ml·kg⁻¹	105,2 (5,6)	105,1 (4,5)	107,0 (8,0)	106,5 (8,5)
RCV (ml)	3294 (287)	3407 (334)	3312 (576)	3373 (463)
ml·kg⁻¹	41,9 (2,7)	43,8 (4,0) £	42,9 (4,0)	43,2 (3,8)
PV (ml)	4952 (369)	4775 (305)	4939 (763)	4923 (556)
ml·kg⁻¹	63,4 (3,9)	61,4 (3,7)	64,1 (5,3)	63,3 (5,9)

Tallene er gjennomsnitt (standardavvik). * signifikant forskjell fra Pre høyde (p<0,05). £ tendens til forskjell fra Pre høyde (p<0,1).

Tabell 4.5: Hb-konsentrasjon, Hct, MCV, MCH, MCHC og RBC for høydegruppen (n= 11) og kontrollgruppen (n=9) før og etter høydeoppholdet.

	Høydegruppe Pre	Høydegruppe Post	Kontrollgruppe Pre	Kontrollgruppe Post
Hb-kons (g·dl⁻¹)	14,9 (0,5)	15,3 (0,7)*	15,4 (1,0)	14,9 (0,9)*
Hct (%)	43,7 (2,5)	45,7 (3,3)	44,0 (2,5)	44,2 (2,8)
MCV (fl)	87,5 (3,9)	88,8 (3,7)	85,6 (3,7)	87,1 (2,9)
MCH (pg)	29,8 (1,0)	29,8 (1,0)	29,9 (1,1)	29,5 (0,9)£
MCHC (g·dl⁻¹)	34,1 (0,9)&	33,6 (1,5)	35,0 (0,5)	33,5 (1,3)*
RBC (10¹²·l⁻¹)	4,98 (0,3)	5,16 (0,30)*	5,15 (0,4)	5,14 (0,3)

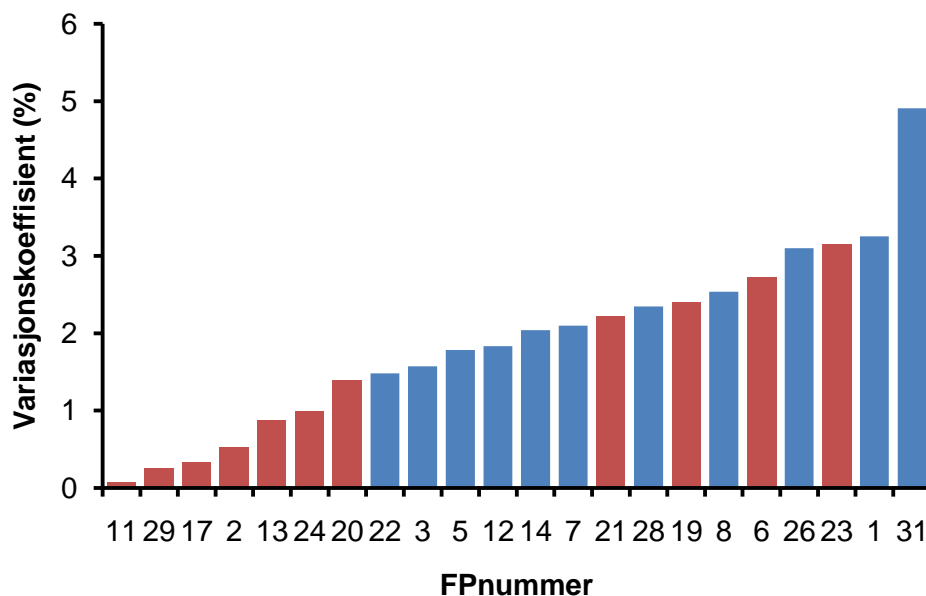
Tallene er gjennomsnitt (standardavvik). Hct = hematokrit, MCV = mean corpuscular volume, MCH = mean corpuscular hemoglobin, MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration, RBC = red blood cell count. * signifikant forskjell fra Pre høyde (p<0,05). £ tendes til forskjell fra Pre høyde (p<0,1). & signifikant forskjell fra kontrollgruppe på samme tidspunkt (p<0,05).



Figur 4.5: Utviklingen av absolutt Hb-masse (A), [Hb] (B), RBC (C) og PV (D) i forbindelse med høydeoppholdet. Verdiene på X-aksene gjelder i forhold til høydegruppens høydeopphold og tidspunktene er ikke de helt de samme for kontrollgruppen (se metode). Feilmarkører beskriver standardavvik. HG = høydegruppe KG = kontrollgruppe. * signifikant forskjell fra Pre ($p < 0,01$). # signifikant forskjell i endring mellom gruppene ($p < 0,01$). £ tendens til forskjell i endring mellom gruppene.

4.4 Variasjon i Hb-masse i forbindelse med høydetrening

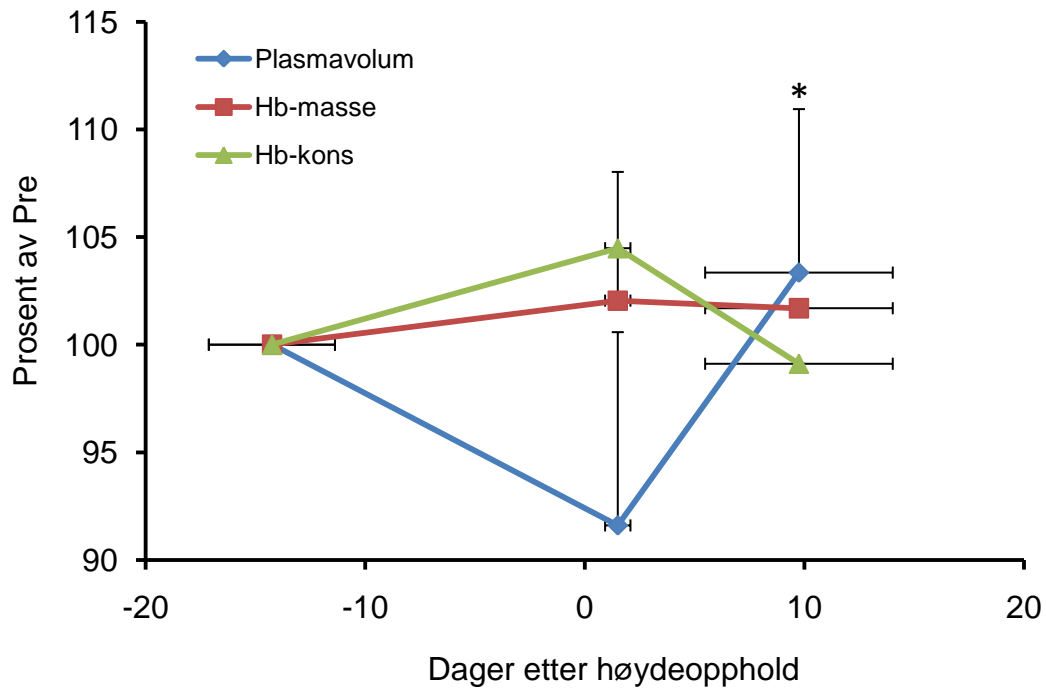
Høydegruppen hadde en gjennomsnittlig variasjonskoeffisient for Hb-masse på 2,45 % som var signifikant høyere enn for kontrollgruppen som hadde 1,36 % ($p < 0,05$). Dette gjelder for alle målingene gjort på hver enkelt FP gjennom hele testperioden (se kapittel 3.2.6).



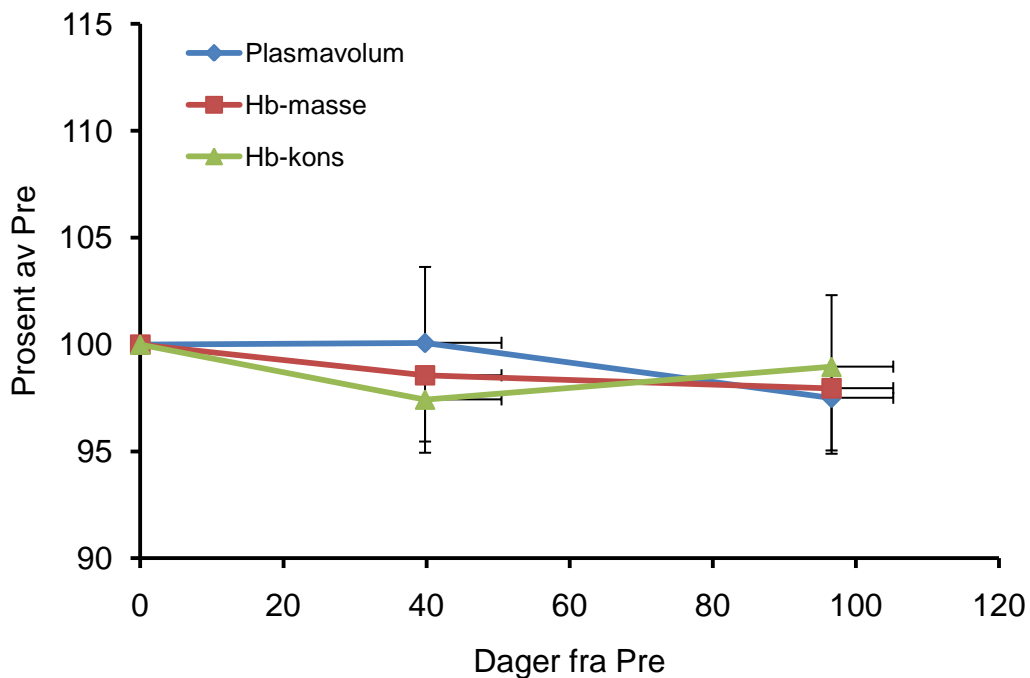
Figur 4.6: Interindividuell variasjonskoeffisient for Hb-masse. Røde stolper er FP i kontrollgruppen mens blå stolper er FP i høydegruppen.

4.5 Endring i PV og BV i perioden etter et høydeopphold

Figur 4.7 viser utviklingen av Hb-masse, PV og [Hb] i forbindelse med et høydeopphold for fire utøvere. Disse fire har ingen økning i Hb-masse fra før til etter høydeoppholdet. Det var en ikke signifikant reduksjon i PV til 92 % av utgangsverdien rett etter tilbakekomst fra høyde (1,5 dager). Ved 9,7 (4,6) dager etter høydeoppholdet hadde PV økt ($p < 0,05$) fra målingen rett etter tilbakekomst og var på 102,9 % av Pre høyde verdien. Hos 5 FP i kontrollgruppen med målinger omtrent i samme periode var det ingen endring i noen av disse variablene (figur 4.8).



Figur 4.7: Utviklingen av PV Hb-masse og [Hb] for fire utøvere i forbindelse med et høydeopphold og perioden etter høydeoppholdet. Endringen i [Hb] skyldes hovedsaklig endringene i PV og ikke Hb-masse. Feilmarkører beskriver standardavvik. * signifikant forskjell fra foregående måling av samme variabel ($p < 0,05$).



Figur 4.8: Utviklingen av Hb-masse, PV og [Hb] hos 5 utøvere i kontrollgruppen. Pre er her satt til målingene midten av august (se kapittel 3.2.5). Feilmarkører beskriver standardavvik. Det er ingen endring i noen av disse variablene i denne tidsperioden for disse 5.

5 Diskusjon

Hovedhensikten med denne studien var å undersøke hvordan et typisk norsk høydetreningsregime påvirker Hb-massen, BV og andre hematologiske variabler hos eliteutøvere i langrenn. Dette både for å undersøke om dette regime er tilstrekkelig for å øke Hb-massen, og for å undersøke hvordan et høydeopphold påvirker variasjonen til Hb-masse. Hovedfunnene var at 16 (2,5) dager på gjennomsnittlig 1888 (262) meter var tilstrekkelig til å øke Hb-massen med 2,7 (2,3) % selv om den hypoksiske dosen bedømt ut ifra tidligere studier var marginal. PV var for de aller fleste forsøkspersonene redusert like etter høydeoppholdet, men dette normaliserte seg i løpet av 10 dager. Det er en god sammenheng mellom Hb-masse og VO_{2maks} og BV og VO_{2maks} . Studien viser også at Hb-massen til eliteutøvere i langrenn varierer i svært liten grad i perioden mai til desember for utøvere som ikke bedriver høydetrening ($CV=1,4\%$). Variasjonen for utøvere som har vært i høyden er signifikant høyere ($CV=2,5\%$), men fortsatt liten.

5.1 Hematologiske variabler til eliteutøvere i langrenn

5.1.1 Hb-masse og BV

Denne gruppen langrennsløpere hadde i gjennomsnitt en Hb-masse på 1,15 kg og et BV på 8,4 liter. Som vi ser av figur 4.1 er både BV og Hb-masse svært avhengig av kroppsvekt i denne gruppen. Denne sammenhengen er sannsynligvis større enn det man ville sett i mindre homogene grupper. Relativt til kroppsvekt var verdiene $14,9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ med en spredning fra $12,5$ til $17,2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ og $108\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ med en spredning fra 94 til $124\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ for henholdsvis Hb-masse og BV. Dette samsvarer med målinger av andre eliteutøvere innen utholdenhetsidretter gjort med CO-rebreathing metoden. Heinicke et al. (2001) undersøkte Hb-massen og BV til utrente, mosjonister, alpinister, elite svømmere, elite triatleter, junior syklistere, elite løpere og profesjonelle syklistere. Alle utøverne bodde i lavlandet. Utholdenhetsutøverne (unntatt profesjonelle syklistere) hadde i gjennomsnitt Hb-masse verdier på samme nivå som langrennsløperne i vår studie. Verdiene til disse gruppene lå mellom ca. $14,2$ til $14,9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (verdier fra figur). De profesjonelle syklistene hadde en Hb-masse på ca. $15,4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Også en annen studie fant Hb-masse på $15,4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ på elite syklistere fra havnivå (Schmidt et al., 2002). Det virker derfor som om elite syklistere har høyere Hb-masse enn andre utholdenhetsutøvere. Grunnen til dette er vanskelig å si, muligens er syklistene som er

med i studiene på et høyere nivå en de andre utøverne. Alle utøvere beskrevet i studiene over er fra Tyskland. Tyskland har noen av verdens beste syklister, mens de beste tyske utøvere i for eksempel løping ikke er på det samme nivået internasjonalt. Sykling er også en av de idrettene som har rykte på seg for å ha stor utbredelse av blodddoping, og kanskje spesielt på de tidspunktene disse to studiene er utført (ca. år 2000). Forfatterne mener likevel dette er usannsynlig. Den utøvergruppen med høyest rapportert Hb-masse som jeg kunne finne er elite syklister som har bodd hele livet på 2600 meter. De hadde i gjennomsnitt en Hb-masse på $17,1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Schmidt et al., 2002). Jeg har ikke funnet noen studier i litteraturen som har kartlagt Hb-massen til en større gruppe elite mannlige langrennsutøvere med CO-metoden. Wehrlin et al. (2006) hadde tre elite mannlige langrensløpere i kontrollgruppen i sin studie, og ut ifra en figur kan man se at de hadde en Hb-masse fra ca. 13,9 til $14,9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. En gruppe på 6 elite skiskyttere hadde i gjennomsnitt $14,0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ før avreise til et høydeopphold (Heinicke et al., 2005).

Ser vi på BV, PV og RCV til utholdenhetsutøverne i studien til Heinicke et al. (2001) finner vi at resultatene på samme måte som for Hb-masse samsvarer med våre resultater. Et unntak er at RCV som for Hb-masse var høyere hos de profesjonelle syklistene. Dette tyder på at resultatene vi finner er representative for utholdenhetsutøvere på dette nivået.

5.1.2 Andre hematologiske variabler

For variabler som måles som en konsentrasjon i blod var gjennomsnittsverdiene til utøverne midt i referanseområdet for menn på samme alder. [Hb] og Hct er dermed likt mellom langrensløpere og utrente menn på samme alder. At utholdenhetsutøvere har normal [Hb] og Hct bekrefte også av andre (Heinicke et al., 2001; Schmidt et al., 2002; Brotherhood et al., 1975). Det er dermed økte volum og ikke konsentrasjoner som skiller eliteutøvere fra utrente når det gjelder blodvariabler. Et par av utøverne ligger utenfor referanseområdet på enkelte av variablene (tabell 4.2). Dette skyldes nødvendigvis ikke at personene er unormale. Referanseverdiene beregnes ut ifra et stort antall friske mennesker. Ut ifra disse settes 95 % konfidensintervall som referanseområdet. Derfor vil 2,5 % av friske ligge enten over eller under dette referanseområdet (<http://www.furst.no/bb/index5.html>, hentet 2/5-2010). Rent statistisk sett skal derfor 1,5 av utøverne også ligge utenfor referanseområdet på hver enkelt variabel (5 % av 30). En annen viktig ting er at bare ca 50 % av blodprøvene våre ble

tatt standardisert (se metode) noe som også kan påvirke resultatet. For eksempel ble mange av prøvene tatt innenfor en time etter en hard fysisk anstrengelse der vesketapet var ganske stort. Dette gjelder for eksempel den ene utøveren som hadde [Hb] på $17,7 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$. Denne utøveren ville på denne målingen fått startnekt i verdenscupen i langrenn der grensen er på $17,0 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$. Denne utøveren har alltid ligget høyt og sannsynligvis var det dehydrering fra den foregående langvarige testen som gjorde at han fikk så høy verdi.

5.2 Sammenhengen mellom $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og Hb-masse/BV

Når både Hb-masse og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ ble oppgitt i absolutte verdier så var sammenhengen mellom $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og Hb-masse veldig sterk ($r=0,873$). Normalisert til kroppsvekt ble korrelasjonen mindre ($r=0,562$). Det samme var tilfelle mellom BV og $\text{VO}_{2\text{maks}}$. Siden kroppsvekt påvirker både Hb-masse, BV og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ er det naturlig at korrelasjonene blir lavere når verdiene er normalisert for kroppsvekt. Hos våre forsøkspersoner forklarer forskjellene i Hb-masse normalisert for kroppsvekt 32 % av forskjellene i $\text{VO}_{2\text{maks}}$.

Sammenhengen mellom $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og BV eller Hb-masse normalisert for kroppsvekt har blitt undersøkt av en rekke studier med r-verdier fra 0,48-0,92 (Hagberg et al., 1998; Stevenson et al., 1994; Schmidt & Prommer, 2008; Convertino, 2007; Gore et al., 1997; Heinicke et al., 2001). De fleste studiene finner en r-verdi mellom 0,7 og 0,8 som er høyere enn det vi finner i vår studie. En sannsynlig forklaring på dette er at utøverne i vår studie er alle veldig godt trente og har derfor liten spredning i både relativ Hb-masse og relativ $\text{VO}_{2\text{maks}}$. Når variasjonsbredden på en eller begge variabler i en korrelasjonsanalyse er liten vil dette føre til en lavere korrelasjonskoeffisient enn viss det var stor variasjonsbredde på begge variablene (Hopkins, 2000). For eksempel fant Heinicke et al. (2001) en korrelasjon på 0,79 og 0,72 mellom $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og henholdsvis relativt BV og relativ Hb-masse. I denne studien inneholdt korrelasjonsanalysen alt fra utrente til eliteutøvere innen flere ulike utholdenhetsidretter noe som førte til at variasjonsbredden på alle variablene ble større enn i vår studie. Ut fra en korrelasjonsanalyse på et stort antall FP (611) på ulikt nivå ble det funnet en korrelasjon på 0,79 mellom Hb-masse normalisert for kroppsvekt og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ (Schmidt & Prommer, 2008). Ut ifra denne sammenhengen vil en forandring i Hb-masse på $1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ føre til en endring i $\text{VO}_{2\text{maks}}$ på $4,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Selv om det finnes en sterk korrelasjon mellom to variabler beviser ikke dette at det er noen årsak-virkningssammenheng mellom variablene (Vincent, 2005). Det finnes likevel også eksperimentelle data og klare teoretiske forklaringer på hvorfor Hb-masse og BV er viktig for VO_{2maks} . Som forklart i kapittel 2.6 vil en økning i Hb-massen gjennom blodoverføring eller bruk av EPO øke VO_{2maks} og prestasjonen i utholdenhetsidretter (Parisotto et al., 2000; Brien & Simon, 1987; Buick et al., 1980). En økning i Hb-masse eller RCV vil teoretisk påvirke VO_{2maks} gjennom to ulike mekanismer. Hb-masse i kombinasjon med BV vil bestemme [Hb] og dermed hvor mye oksygen en viss mengde blod kan transportere til musklene. På den andre siden vil en økning i RCV (og dermed Hb-masse) normalt føre til økt BV (Schmidt & Prommer, 2010). En økning i BV vil kunne gi økt SV og dermed MV (se kapittel 2.3). Et økt MV fører til at mer blod fraktes til musklene per tidsenhet og med en samtidig økt [Hb] vil dette føre til at O_2 -leveransen til musklene blir økt, og i de fleste situasjoner er det O_2 -leveransen som begrenser VO_{2maks} (Bassett & Howley, 2000).

5.3 Økt Hb-masse etter høydeoppholdet

Effekten av ulike former for høydetrening mellom to og fire uker fra 1700 til 2500 meter på Hb-massen til eliteutøvere i utholdenhetsidretter er diskutert (Levine & Stray-Gundersen, 2005; Gore & Hopkins, 2005). Vi finner i vår studie en økning i absolutt Hb-masse på 2,7 %. Utøverne i denne studien var i grunnstreningsperioden i sesongen og det kan derfor tenkes at treningseffekt alene kan ha ført til økningen i Hb-masse vi fant i denne perioden. Imidlertid hadde kontrollgruppen en tendens til nedgang i total Hb-masse og en signifikant nedgang i Hb-masse normalisert til kroppsvekt på hele 4 %. I tillegg viser tidligere studier at den naturlige variasjonen i Hb-masse gjennom en sesong hos eliteutøvere er veldig liten (Linnestad, 2009; Prommer et al., 2008). Det bekreftes også av den lave CV til kontrollgruppen i perioden mai til desember i vår studie. En signifikant økning i Hb-masse på 2,7 % er blant de minste signifikante økningene rapportert i litteraturen. Det er likevel nesten dobbelt så stor økning som CV til denne metoden slik vi utfører den. I en analyse utført våren 2009 fant vi en CV på 1,4 %. Det er det samme som vi fant var for kontrollgruppen i denne studien. Denne variasjonen inkluderte biologisk variasjon i perioden mai til desember 2009. Det tyder på at den lille økningen i Hb-masse er reel. Serum ferritin nivået til alle utøverne var

innenfor normalområdet til menn i samme aldersgruppe slik at ingen av utøverne led av jernmangel.

I tidligere studier der godt trente eller elite utholdenhetsutøvere enten bor i moderat høyde i deler av dagen og trener i lavlandet (LHTL) eller tradisjonelle høydeopphold der utøvere bor og trener i høyden (LHTH) finner man alt fra små ikke signifikante reduksjoner til 10 % økning i Hb-masse (se tabell 2.1). I en kontrollert studie utført av Levine og Stray-Gundersen (Levine & Stray-Gundersen, 1997) ble det funnet en 5,3 % økning i RCV etter fire uker på 2500 meter der treningen foregikk på 1200-1400 meter. I samme studie var det også en gruppe som både bodde og trente på 2500 meter. Denne gruppen økte sitt RCV med 10 %. RCV ble målt med Evans blue dye metoden. Denne studien inneholdt en kontrollgruppe og det ble tatt høyde for en eventuell effekt av å være på treningsleir. Likevel har validiteten til målingen av endring i RCV blitt debattert siden det stilles spørsmålsteget ved Evans blue dye metoden til måling av RCV i forbindelse med høydeopphold (Ashenden et al., 1999).

I vår studie målte vi Hb-masse (og indirekte RCV) med optCO metoden. De siste 10-15 årene er det gjort en rekke studier som bruker denne eller den tradisjonelle CO-metoden for å måle Hb-masse og endringer i Hb-masse i forbindelse med ulike hypoksiske stimuli. Disse studiene gir motstridende resultater der noen studier finner en økning i Hb-masse (Heinicke et al., 2005; Saunders et al., 2009; Robach et al., 2006b; Brugniaux et al., 2006; Friedmann et al., 2005; Wehrin et al., 2006) mens de fleste studiene finner ingen effekt på Hb-massen (Ashenden et al., 1999; Gore et al., 2006; Robach et al., 2006a; Gore et al., 1997; Ashenden et al., 1999; Pottgiesser et al., 2009; Dehnert et al., 2002; Gore et al., 1998). Grunnene til de motstridende resultatene kan være mange. Blant annet blir flere metodiske forskjeller påpekt (Wehrin et al., 2006), der de viktigste nok er lengden på høydeoppholdet og høyden utøverne bor på. Grunnen til at såpass mange studier ikke finner en økning i Hb-masse kan skyldes at de bruker for lav hypoksiske dose siden disse i de fleste tilfeller bruker mindre hypoksiske dose enn studiene som finner effekt. Den lavere hypoksiske dosen skyldes hovedsaklig at høydeoppholdene varer i færre dager (Ashenden et al., 1999; Dehnert et al., 2002) og/eller utøveren er i høyden bare deler av dagen (Ashenden et al., 1999; Saunders et al., 2004; Ashenden et al., 1999; Dehnert et al., 2002; Robach et al., 2006a). Dette fører til at totalt antall timer i høyden blir få i tillegg til at det blir perioder i løpet av dagen der høydestimuliet blir

borte. For eksempel hadde 8-10 timer om dagen i 12 dager på en simulert høyde på 2650 meter ingen effekt på Hb-massen til elite kvinnelige syklister (Ashenden et al., 1999). Det hadde heller ikke 8-10 timer per dag i 23 dager på en simulert høyde på 3000 meter (Ashenden et al., 1999). I tillegg er det noen studier der utøverne muligens oppholder seg på en for lav bohøyde (Gore et al., 1997; Pottgiesser et al., 2009). De fleste av studiene som finner en økning bruker derimot en større hypoksisk dose (Friedmann et al., 2005; Wehrlin et al., 2006; Saunders et al., 2009; Heinicke et al., 2005). Wehrlin med medarbeidere brukte en lignende hypoksisk dose som i den nevnte studien til Levine og Stray-Gundersen (Wehrlin et al., 2006). I denne LHTL studien bodde elite orienteringsløpere ca. 18 timer om dagen i 24 dager på 2456 meter og trente på 1000 og 1800 meter. Det betyr at utøveren totalt var 432 timer på 2456 meter. En gruppe langrennsløpere fungerte som kontroll. Denne studien fant en 5,3 % økning i Hb-masse hos høydegruppen noe som er i samme størrelsesorden som LHTL gruppen i studien til Levine og Stray-Gundersen. Junior svømmere hadde etter et 21 dager LHTH regime på 2110-2300 meter en økning i Hb-masse på 6 % (Friedmann et al., 2005) og et LHTH regime på 21 dager på 2050 meter førte til en 9 % økning i Hb-massen hos elite skiskyttere (Heinicke et al., 2005). Dessverre hadde ingen av disse to studiene med en kontrollgruppe. I den siste studien var det en utøver som økte Hb-massen med hele 18 %. Uten denne utøveren ville økningen for gruppen blitt redusert til 7 %. Derfor har det blitt stilt spørsmål ved målingene på denne utøveren (Gore & Hahn, 2005). Forfatterne mener likevel at økningen til denne utøveren var reel (Heinicke et al., 2005).

Bildet er likevel litt mer komplisert siden det også finnes studier med lav hypoksisk dose som finner økning (Brugniaux et al., 2006; Robach et al., 2006b) og en studie med en stor hypoksisk dose som ikke finner noen endring i Hb-masse (Gore et al., 1998). En 18 dagers treningsleir der elite løpere bodde 14 timer per dag på en simulert høyde på 2500-3000 meter førte til en 10,1 % økning i Hb-massen mens en kontrollgruppe som oppholdte seg på 1200 meter ikke hadde noen endring (Brugniaux et al., 2006). Utøverne var totalt i høyden i 252 timer. Dette er en stor økning i forhold til den hypoksiske dosen. Muligens kan den store økningen skyldes at utøverne oppholdt seg på 1200 meter i perioden de ikke var i høydehuset og at de sov på 3000 meter de siste 12 dagene av høydeoppholdet. I denne studien ble det bare brukt 50 ml CO under pusteprosedyren noe som på elite utøvere med høy total Hb-masse vil føre til relativ stor feilmargin i testen (Burge & Skinner, 1995) på grunn av at endringen i HBCO% blir

liten. I tillegg kan det diskuteres om utøverne virkelig var eliteutøvere siden de hadde VO_{2maks} på $63,3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ noe som er veldig lavt for mannlige eliteutøvere i utholdenhetsidretter. Samme forskningsgruppe fant også en økning på 7,5 % i Hb-massen til svømmere etter 16 timer om dagen i 13 dager på 2500-3000 meter (Robach et al., 2006b). Denne studien har samme diskusjonsmomenter som studien til Brugniaux og kollegaer. En studie der man bruker stor hypoksisk dose finner ingen effekt på Hb-massen til elite syklister (Gore et al., 1998). Disse syklistene bodde og trente på 2690 meter i 31 dager. En mulig forklaring på disse resultatene er at utøverne ble syke den siste uka av høydeoppholdet noe som forklart i kapittel 2.5 kan bremse erythropoiesen.

Den hypoksiske dosen brukt i vår studie havner på et mellomnivå i forhold til de fleste studiene som finner en endring og studiene som ikke finner en endring i Hb-masse. Utøverne var i gjennomsnitt 16 dager på en gjennomsnittlig høyde på 1888 meter. Den 2,7 % fremgangen vi fant støtter at størrelsen på den hypoksiske dosen er avgjørende for hvor stor økning man får i Hb-masse. Studier med lavere hypoksisk dose gir ingen effekt, mens studier med 20-30 dager på ca. 2000-2500 gir 5-10 % økning. Funnene i vår studie støtter ikke hypotesen om at det er en terskel hypoksisk dose man må over for å få en økning i Hb-masse. Denne er forslått å ligge på rundt 2100-2500 meter i over tre uker (Wilber et al., 2007; Heinicke et al., 2005).

Studier med noenlunde tilsvarende høydeopphold som utøverne i vår studie finner ikke signifikant økning i Hb-massen. Pottgiesser et al. (2009) undersøkte Hb-massen til 7 elite syklister etter et 21 dagers opphold på 1816 meter. I denne studien var det en ikke signifikant økning i Hb-masse på 2,7 %. Endringen i Hb-masse er dermed tilnærmet lik som i vår studie, men den var altså ikke signifikant. Likevel hadde alle unntatt en av syklistene en økning i Hb-masse. Denne utøveren hadde en forholdsvis stor nedgang og sannsynligvis er det på grunn av vedkomne at økningen ikke ble signifikant. Et 28 dagers høydeopphold på 1740 meter ga ingen økning i Hb-masse på godt trente løpere (Gore et al., 1997). Ved bruk av hypoksiske doser som i vår studie er det nok naturlig at resultatet vil kunne variere fra studie til studie. Det er foreslått at det er stor individuell variasjon i responsen ulike utøvere får etter et høydeopphold (Chapman et al., 1998; Friedmann et al., 2005). I denne mellomhøyden vil muligens forskjellene mellom individer komme tydeligere frem og om det er et stort antall såkalte non-respondere i høydegruppen kan dette maskere en økning i Hb-massen til gruppen som helhet. Det

skal likevel nevnes at i vår gruppe var det små individuelle forskjeller i Hb-masse responsen etter høydeoppholdet. En utøver hadde en reduksjon i Hb-massen på 21 g og en utøver hadde en økning på 73 g. Sju av 11 utøvere økte Hb-masse med mellom 25 og 45 g. Utøveren som økte med 73 g hadde vært syk og dro til høyden forholdsvis utrent (se kapittel 5.4) og muligens skyldes denne personens store økning økt treningsmengde i høyden. Man kan ikke utelukke at stor variasjon mellom utøvere i tidligere studier delvis kan skyldes usikkerhet og variasjon i målingene. I en av studiene som rapporterer stor individuell variasjon til høydetrening blir høydeopphold til 39 utøvere analysert (Chapman et al., 1998). I denne studien ble RCV målt med Evans blue dye metoden. Denne metoden har i følge en meta-analyse tre ganger så stor feilmargin enn CO-metoden (Gore, Hopkins, & Burge, 2005). Variasjonen resultatene blir også større viss utøvere med lav jernstatus, skader og lignende inkluderes i studien. Dette ser vi med utøveren i vår studie som var syk før han dro til høyden. I mange tilfeller kan nok derfor stor individuell forskjell delvis kunne forklares med både metodiske og fysiologiske forklaringer. Det er også en viss usikkerhet i våre målinger slik at de små individuelle forskjellene i Hb-masse responsen faktisk kan være enda mindre enn det vi rapporterer.

Tendensen til nedgang i absolutt Hb-masse og den signifikante nedgangen i Hb-masse relatert til kroppsvekt hos vår kontrollgruppe er vanskelig å forklare siden de fleste andre studier med kontrollgruppe har rapportert ingen endring i Hb-massen til elite utholdenhetsutøvere i løpet av tilsvarende tidsperioder (Gore et al., 1997; Wehrin et al., 2006). Bare en studie rapporterer en reduksjon i Hb-masse på en kontrollgruppe bestående av utholdenhetsutøvere (Dehnert et al., 2002). Forfatterne spekulerer i at dette kan skyldes intensiv trening i store mengder og siterer studier som viser at slik trening kan øke hemolysen av røde blodceller. For eksempel fikk en gruppe boksere en nedgang i Hb-massen på 9 % når de la inn en periode med fokus på utholdenhets trening hovedsakelig gjennom løping. Dette selv om utøveren fikk jerntilskudd og bodde i høyden i denne perioden (Friedmann et al., 1999). I løpet av en to måneders treningsperiode fra midten av juli til midten av september ble RCV redusert med ca. 6 % til godt trente langrennsløpere (Wehrin, 2008) selv om Hb-massen var uforandret. Vi kontrollerte ikke treningen til utøverne og har heller ikke fullstendig oversikt over den. To av utøverne rapporterte at de var litt skadet i perioden men hadde likevel fått trent de planlagte mengdene, men noe av treningen hadde foregått i alternative aktivitetsformer. Det er spesielt en utøver i kontrollgruppen (FP 6) som har en stor nedgang i Hb-massen.

Pre høyde målingen til denne personen er 55 gram høyere enn denne personen nest høyeste av de tre målingene utført i løpet av testperioden. Dette kan være forenelig med at det har skjedd en lekkasje fra spirometeret under denne testen, selv om det ikke ble avdekket noe lekkasje med CO-måleren. Våre erfaringer tilsier imidlertid at det blir større feil ved en eventuell lekkasje. Vi tror derfor at det ikke skjedde en lekkasje i denne testen. Kontrollgruppen hadde også en nedgang på [Hb] på 3 %. BV var uforandret slik at denne reduksjonen i [Hb] tyder på at nedgangen i Hb-masse er reel og ikke skyldes metodiske forhold. Nedgangen i Hb-masse i vår og Dehnert et al. (2002) sin studie sammen med nedgangen i RCV i en tilsvarende gruppe i Wehrlins studie kan indikere at trening i denne perioden kan gi en reduksjon i Hb-masse/RCV. Dermed kan høydetreningen muligens hatt ”større” effekt enn de 2,7 % vi så siden høydegruppen muligens også ville fått en reduksjon i Hb-masse uten høydeoppholdet.

Oppsummert kan nok ulike former for høydetrening øke Hb-massen selv til elite utholdenhetsutøvere så lenge den hypoksiske dosen er tilstrekkelig. Hvor stor må så denne hypoksiske dosen være for å gi en økning i Hb-masse? Wilber et al. (2007) anbefaler at utøverne befinner seg på 2000-2500 meter i tre til fire uker i mer enn 22 timer per dag. Vår studie tyder på at en så stor hypoksiske dose ikke er nødvendig for å få en liten signifikant økning i Hb-massen. Den 2,7 % økningen i Hb-masse vi fant er likevel mindre enn økningen funnet i studier som har brukt en hypoksiske dose tilsvarende anbefalingene til Wilber og kollegaer. Dette tyder på at det kan være et dose-respons forhold i Hb-massens respons til høydetrening slik at når utøverne bor i høyden 10-12 timer daglig i to til tre uker får de ingen økning i Hb-masse, mens 15-21 dager på ca. 2000 meter kan føre til en 2-3 % økning. Lengre høydeopphold på tre til fire uker på 2000-2500 fører til en sikrere og større (5-10 %) økning i Hb-masse.

5.4 Høydetrening og PV/BV

Det var ingen endring i BV til noen av gruppene i vår studie, men vi fant en ikke signifikant reduksjon i PV på 3,6 (8,8) % i løpet av høydeoppholdet. Denne nedgangen ble ikke signifikant hovedsakelig på grunn av en utøver som hadde en økning i PV på 9 % (FP 31) og stor individuell variasjon. FP 31 var syk og skadet i ukene før avreise til høydeoppholdet noe som hadde ført til at treningsmengdene hans var redusert. Som forklart i kapittel 2.4 vil en økning i treningsmengden for utrente føre til en kraftig økning i PV (Convertino, 2007) og når godt trente blir sengeliggende får de en

reduksjon i PV (Coyle, Hemmert, & Coggan, 1986). Derfor dro sannsynligvis FP 31 til høyden med redusert PV og den økte treningsmengden i høyden førte sannsynligvis til en økning i PV som var større enn en eventuell nedgang av høydeoppholdet i seg selv. Dersom denne utøveren fjernes fra analysene angående PV vil høydegruppen ha en signifikant nedgang i PV på 5 % ved tilbakekomst fra høyde. Kontrollgruppen hadde ingen endringer i PV i samme periode.

De fleste studier viser at fastboende i høyden har lavere PV enn personer fra lavlandet (Boning et al., 2001; Heinicke et al., 2003) selv om dette ikke er et funn som bekreftes i alle studier (Schmidt et al., 2002). Sawka et al. (2000) sier i sin oversiktsartikkel at nesten alle studier finner en reduksjon i PV ved ulike typer høydeopphold og at reduksjonen virker å være større jo lengre og høyere oppholdene er (Sawka et al., 2000). Likevel er de fleste studiene analysert i denne oversiktsartikkelen gjort på høyder fra 3000 meter og oppover noe som er høyere enn i vår studie, og høyere enn det er aktuelt for de fleste utholdenhetsutøvere å dra på treningsleir. Åtte utrente menn hadde 13 % nedgang i PV etter 10 dager på 3100 meter (Alexander, Hartley, Modelski, & Grover, 1967), mens i en annen studie hadde fire eldre menn en nedgang på 12 % og en gruppe yngre menn en nedgang på 15,3 % etter fire dager på 3800 meter (Jung, Dill, Horton, & Horvath, 1971). Disse studiene bruker kortere høydeopphold og på en større høyde enn det vi brukte i vår studie og er ikke direkte sammenlignbare. I tillegg ble det brukt utrente eller middels trente forsøkspersoner som ikke gjennomførte noe organisert trening. Studier på endringer i PV på godt trente og eliteutøvere etter høydeopphold viser varierende resultater. Noen av disse studiene finner en reduksjon i PV (Dill et al., 1974; Levine & Stray-Gundersen, 1997; Boning et al., 2001), mens de fleste finner ingen endring (Greenleaf, Bernauer, Adams, & Juhos, 1978; Brugniaux et al., 2006; Dehnert et al., 2002; Robach et al., 2006b; Robach et al., 2006a; Heinicke et al., 2005; Wehrlin et al., 2006). Det er nærliggende å tro at hvor høyt utøverne bor vil være av betydning for om PV endres siden de fleste av disse studiene foregår på moderat høyde (ca. 2000 meter). I tillegg er ikke utøverne i høyden hele dagen i mange av studiene. Siden endringer i PV kan skje veldig raskt (se kapittel 2.4) kan tiden utøverne befinner seg utenfor høyden utjevne eventuelle reduksjoner fra tiden i høyden. Ingen av studiene som fant reduksjon i PV brukte høydeprotokoller der utøverne var i høyden mindre enn ca. 20 timer per dag (Dill et al., 1974; Levine & Stray-Gundersen, 1997; Boning et al., 2001; Alexander et al., 1967; Heinicke et al., 2003). I tillegg kan muligens treningen

utøverne utfører i høyden hindre en reduksjon i PV siden trening er et viktig stimuli for økt PV (se kapittel 2.4). I tillegg er idrettsutøvere i de fleste tilfeller nøye på å drikke og spise nok.

CO-metoden måler ikke PV direkte, men PV beregnes ut ifra BV og RCV. RCV beregnes ut fra MCHC og Hct. Når blodprøven tas i en armvene må Hct korrigeres for at den ikke er lik i hele blodbanen dersom den skal brukes til utregning av vaskulære volum (se kapittel 2.1). I CO-metoden multipliseres Hct med 0,91. Det er under diskusjon om denne korreksjonsfaktoren forandrer seg etter ulike stimuli som for eksempel høydeopphold og fysisk aktivitet (Gore et al., 2006). Viss dette stemmer kan det stilles spørsmålsteget om endringer i PV etter høydeopphold målt med CO-metoden er reelle.

På fire av våre utøvere fikk vi gjort målinger 1,5 og 10 dager etter høydeoppholdet. På disse fire beregnet vi individuelle endringer i PV fra 105 til 85,6 % av utgangsverdien før avreise med et gjennomsnitt på 92 %. Etter 10 dager var PV oppe på 102,9 % av utgangsverdien og verdien var da signifikant høyere enn verdien rett etter tilbakekomst. På fem utøvere i kontrollgruppen der vi testet PV tre ganger i løpet av høsten 2009 var det ingen endringer i PV. Dette tyder på at eventuelle endringer i PV i løpet av høydeopphold raskt normaliserer seg ved tilbakekomst til lavlandet. Det er også andre studier som tyder på dette (Heinicke et al., 2003). En gruppe soldater og offiserer vekslet på å bo på 3500 meter og i lavlandet. I periodene de var i høyden sank PV, men det normaliserte seg rask i periodene i lavlandet.

Mekanismene bak en eventuell nedgang i PV etter høydeopphold er ikke fullstendig kartlagt, men tap av proteiner fra blodbanen er en mulig mekanisme (Sawka et al., 2000; Sawka et al., 1996). Etter et 14 dagers høydeopphold på 4300 meter sank PV med 9-11 % hos 16 middels trente soldater (Sawka et al., 1996). Proteinkonsentrasjonen i PV var derimot uforandret til alle FP uavhengig av hvor stor reduksjonen i PV var. Dette viser at det var en lik reduksjon både i PV og proteininnhold i blodet. Et redusert PV på grunn av redusert proteininnhold i blodet kan muligens forklare hvorfor mange idrettsutøvere ikke får en reduksjon i PV i høyden. Disse trener mye i høyden og en økning i proteinmengden i blodet er en sentral mekanisme bak den økningen man ser i PV etter utholdenhetstrening (se kapittel 2.4). Hvordan proteinene forlater blodbanen er

uvisst, men det har blitt spekulert i at det skyldes en akutt økt permeabilitet for proteiner i kapillærene. Over tid er det også mulig at det er en økt degradering av proteinene (Sawka et al., 1996; Sawka et al., 2000; McArdle et al., 2001).

Hvordan disse endringene i Hb-masse og PV påvirket prestasjonen til utøvere i vår studie kan vi bare spekulere i siden vi ikke gjorde noen mål på prestasjonen før og etter høydeoppholdet. Som diskutert ovenfor så korrelerer både Hb-masse og BV sterkt med VO_{2maks} som er en sentral faktor for prestasjonen i langrenn og andre typiske utholdenhetsidretter (Bassett & Howley, 2000). Høydegruppens økning i relativ Hb-masse på $0,5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ skal i følge korrelasjonsanalysen til Schmidt og Prommer (2008) føre til en økning i VO_{2maks} på $2,2 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. I studier som undersøker både endringer i Hb-masse/RCV og prestasjonen i en eller annen form for prestasjonstest før og etter ulike høydeopphold finner de fleste studiene som finner en økning i Hb-masse/RCV også en bedret prestasjonen og/eller økning i VO_{2maks} (Levine & Stray-Gundersen, 1997; Wehrin et al., 2006; Brugniaux et al., 2006). Det skal likevel nevnes at disse studiene bruker høydetreningsformen LHTL. Når det gjelder prestasjonsfremgang etter LHTH er resultatene mer uklare. En studie finner økning i Hb-masse og prestasjonen til junior svømmere etter et tre ukers høydeopphold på 2100-2300 meter (Friedmann et al., 2005). Denne studien hadde ikke en kontrollgruppe og det er derfor vanskelig å si om det var høydeoppholdet i seg selv som økte prestasjonen, eller om det kan ha vært treningen svømmerne utførte. I den tidligere nevnte studien til Levine og Stray-Gundersen (1997) var det bare LHTL gruppen som bedret prestasjonen på 5000 meter løp. At LHTL er mer effektivt enn LHTH bekreftes også av en meta-analyse som undersøkte prestasjonen i lavlandet etter ulike høyderegimer (Bonetti & Hopkins, 2009). Bakgrunnen for denne forskjellen mellom LHTL og LHTH ligger i at ved LHTL så kan man opprettholde den ytre intensiteten på treningsøktene og derfor få bedre treningseffekt (Levine & Stray-Gundersen, 1997). Totalt sett er det vanskelig å si om den lille effekten på Hb-masse i vår studie ville hatt noen effekt på prestasjonen, men på bakgrunn av det som er beskrevet overfor er det grunn til å spekulere at en eventuell effekt ville vært minimal.

En reduksjon i PV kan også tenkes å påvirke prestasjonen til utøverne. Ved en nedgang i PV uten endring i RCV vil BV også reduseres. BV er som forklart en viktig faktor når det gjelder maksimalt slagvolum. Denne gruppen hadde ikke en nedgang i BV. Dette på

grunn av en ikke signifikant økning i RCV (se tabell 4.4). Det er derfor lite trolig at nedgangen i PV ville ha påvirket prestasjonen til disse utøverne siden det ikke førte til en tilsvarende reduksjon i BV. Likevel må man huske på at uten en nedgang i PV ville man sett en økning i BV. Det at PV normaliserer seg innen 10 dager er interessant. Trenerne og utøvere rapporterer ofte at de føler prestasjonsevnen er best 10-14 dager etter et høydeopphold. En økning i PV og BV kan derfor muligens være en grunn til dette. Dette fenomenet krever likevel mer forskning.

5.5 Høydetrening og blodvariabler som måles som en konsentrasjon i blod

Høydegruppen hadde en økning i [Hb] på $0,5 \text{ g}\cdot\text{dl}^{-1}$ som tilsvarer 3,2 %. Endringer i [Hb] kan skyldes både endringer i Hb-masse og BV. Endringer i BV er på sin side avhengig av endringer i PV og RCV. Endringer i [Hb] etter ulike former for høydetrening kan altså reflektere både endring i PV og endring i Hb-masse/RCV.

Økningen vi ser i [Hb] på 3,2 % skyldes i gjennomsnitt en 2,7 % økning i Hb-masse og en ikke signifikant nedgang i BV på 0,4 %. Det er likevel individuelle variasjoner og for noen skyldes økning i [Hb] hovedsakelig økning i Hb-masse og for andre hovedsakelig nedgang i BV. Som forklart tidligere ble PV redusert med 178 ml (3.6 %) for hele gruppen. Uten nedgangen i PV så ville BV økt med ca. 1,6 %. Det ville ført til at [Hb] bare ville økt med 1 % forutsatt at de andre verdiene var like. Dette illustrerer at nedgangen i PV har stor betydning før økningen i [Hb].

Endringer i [Hb] i forbindelse med ulike høydeopphold har også blitt målt i en rekke av studiene jeg nevnte i kapittel 5.3 der noen studier finner en økning i [Hb] (Stray-Gundersen et al., 2001; Heinicke et al., 2005; Levine & Stray-Gundersen, 1997; Robach et al., 2006a) mens andre ikke finner noen endring (Friedmann et al., 2005; Pottgiesser et al., 2009; Brugniaux et al., 2006; Robach et al., 2006b; Dehnert et al., 2002).

Forskjellene i studiene skyldes nok flere faktorer der veskeinntak og forhold under blodprøvetakning er viktige faktorer. Som forklart vil også endringer i PV påvirke [Hb] så alle faktorene diskutert i kapittel 5.4 om endringer i PV i forbindelse med høydetrening vil også være aktuelle her. Det er ingen systematikk i at de studiene som finner økning i Hb-masse også finner økning i [Hb] eller motsatt. Dette og det faktum at endringer i [Hb] like gjerne kan skyldes endringer i PV viser at endringer i [Hb] er en

dårlig parameter for å vurdere endringer i den totale Hb-massen og endringer i hastigheten på erythropoiesen. Av samme grunn må man være forsiktig med å bruke endring [Hb] som et mål på endring i oksygentransportkapasiteten til sirkulasjonssystemet.

Vi fant ingen signifikant endring i konsentrasjonen av retikulocytter i blodet fra før til etter høydeoppholdet. En økt erythropoiese er vanligvis forbundet med en økning i retikulocytter (Banfi, 2008; Birkeland et al., 2000). Siden vi fant en økning i Hb-masse skulle man derfor også tro at det var endringer i retikulocytter. Likevel er resultatene fra litteraturen om hvordan ulike former for høydetrening påvirker konsentrasjonen av retikulocytter i blodet eller dens prosentandel av erytrocyttene sprikende. I en oversiktsartikkel finner forfatteren at de ulike studiene gir så ulike resultater at det er vanskelig å trekke noen konklusjon (Banfi, 2008). De fleste studiene jeg har lest finner ingen økning (Brugniaux et al., 2006; Robach et al., 2006b; Ashenden et al., 1999; Gore et al., 1998; Ashenden et al., 2000; Ashenden et al., 1999; Robach et al., 2006a) mens noen finner en økning (Wehrin et al., 2006; Dehnert et al., 2002; Friedmann et al., 1999). I en av studiene finner de økning først uken etter et 24 dager LHTL regime på 2456 meter (Wehrin et al., 2006). Vårt høydetreningsopphold varte i 16 dager og etter 16 dager var mengden av retikulocytter også uendret i denne studien. Dette tyder på at det må gå enn viss tid før man ser en økt mengde retikulocytter i blodet og muligens må den hypoksiske dosen være større enn i vår studie. Retikulocyttmengden i blodet kan også øke etter utholdenhetstrening i lavlandet (Schmidt et al., 1988) og det kan være vanskelig å skille mellom høydeeffekt og treningseffekt alene (Ashenden et al., 1999). Retikulocytter ble ikke målt på kontrollgruppen i studien til Wehrin og medarbeidere og det er derfor vanskelig å vite hvor stor del av økningen i retikulocytter uken etter høydetreningsoppholdet som skyldes høydetreningsoppholdet i seg selv og hvor stor del som skyldtes eventuelle endringer i treningsmengde og treningsintensitet.

5.6 Hb-masse og antidopingarbeid

Det nyeste virkemiddelet i kampen mot bloddoping er såkalte biologiske pass der ulike hematologiske variabler til en utøver følges over tid, og der ufysiologiske forandringer i disse variablene kan indikere bloddoping. Variablene som i dag er inkludert i det biologiske passet måles alle som en konsentrasjon i blodet. Dette gjelder for eksempel [Hb] og Hct. Etter etableringen av optCO metode for å bestemme Hb-masse (Schmidt &

Prommer, 2005) har flere forskergrupper foreslått at denne variabelen bør inkluderes i det biologiske passet (Garvican, Martin, McDonald, & Gore, 2010; Sottas et al., 2010; Prommer et al., 2008; Schumacher et al., 2008; Pottgiesser et al., 2007; Eastwood et al., 2008). Hb-masse har flere fordeler i forhold til [Hb] og Hct i denne sammenhengen. Hb-masse er en viktig faktor for VO_{2maks} og formålet med bloddoping er å øke Hb-massen (Schumacher et al., 2008; Prommer et al., 2008). [Hb] og Hct påvirkes av forandringer i PV og har dermed betydelig større biologisk variasjon enn Hb-masse siden mange fysiologiske situasjoner fører til raske skift i PV på opptil 10-15 % (Schmidt, Biermann, Winchenbach, Lison, & Boning, 2000). En studie undersøkte hvordan ulike situasjoner påvirket Hct og [Hb] (Schmidt et al., 2000). Denne studien viste blant annet at Hct og [Hb] er lavere om natten enn om dagen, er veldig påvirket av kroppsstilling og hydreringsstatus, øker under fysisk aktivitet og reduseres under et 10 dagers langt etapperitt på sykkel (Schmidt et al., 2000). Dette viser at det er flere metoder en utøver kan bruke for å akutt påvirke sin egen [Hb] og viser viktigheten av at veneprov tas under standardiserte betingelser. Utøvere kan også bruke ulike plasmaekspandere for å skjule ulovlig manipulasjon av Hb-massen. Denne manipulasjonen vil likevel kunne avsløres dersom man måler Hb-massen direkte. Siden Hb-massen ikke er påvirket av PV gjør også at den kan måles rett etter målgang.

Skal Hb-masse inkluderes i det biologiske passet er det viktig at den biologiske variasjonen gjennom en sesong kartlegges. Det samme gjelder hvordan Hb-massen blir påvirket av ulike faktorer som harde langvarige konkurranser, sykdom/skader og høydeopphold. Prommer et al. (2008) undersøkte hvordan Hb-massen varierte under et treningsår for elite triatleter. Hb-massen viste ingen signifikant forandring gjennom treningsåret. De fant en CV for Hb-masse på 2,2 % mens CV for [Hb] var på 3,5 %. Disse utøverne benyttet ikke høydetrening. I perioden fra mai til desember hadde kontrollgruppen i vår studie en CV for Hb-masse på 1,4 %, mens den for høydegruppen var 2,5 %. At Hb-massen er stabil gjennom et treningsår til elite utholdenhetsutøvere bekreftes og av andre studier (Linnestad, 2009; Garvican et al., 2010).

Hb-massen har også vist seg å være stabil under et 5-7 dagers etapperitt på sykkel (Schumacher et al., 2008; Garvican et al., 2010). I en studie ble 7 elite syklistene fulgt under et 5 dagers etapperitt og selv om Hb-massen var stabil ble [Hb] og Hct redusert med henholdsvis 6,9 og 7,3 % (Schumacher et al., 2008).

Det er funn som tyder på at treningsavbrekk hos utholdenhetsutøvere grunnet sykdom eller skade vil redusere Hb-massen forholdsvis kraftig (Linnestad, 2009; Schumacher, Ahlgrim, Ruthardt, & Pottgiesser, 2008). Blant våre FP var det en utøver som ble syk og fikk en kraftig nedgang i Hb-massen. I en test utført i midten av august hadde vedkomne 1374 g Hb. Noen dager etter fikk han beskjed om at han var blitt syk og måtte kutte ut trening. Denne sykdommen varte ut september og i slutten av september hadde Hb-massen falt til 1205 g. Utøveren kom da tilbake i trening og i starten av november var Hb-massen 1361 g. Det trengs likevel mer forskning for å kartlegge hvordan sykdom og skader vil påvirke Hb-massen til en større gruppe eliteutøvere med allerede høy Hb-masse. Det bør også kartlegges om det er sykdom/skader i seg selv som påvirker Hb-massen eller om det skyldes treningsavbruddet.

I en studie undersøkte Pottgiesser og medarbeidere om CO-metoden kunne fange opp endringer i Hb-masse i forbindelse med autolog blodoverføring av en og to enheter blod (Pottgiesser et al., 2007). Hb-massen ble signifikant redusert med 89 (11 %) og 120 g (14,5 %) etter tapping av henholdsvis en og to enheter blod. Når blodet ble reinjisert neste dag kom Hb-masse omtrent tilbake til baseline (19 og 30 g under). CO-metoden var sensitiv nok til å fange opp disse endringene. Det ble vist ved at endringene i Hb-masse var statistisk signifikante og var større en CV som varierte mellom 0-8-3,1 % (Pottgiesser et al., 2007). De målte endringene i Hb-masse stemte godt overens med endringene forfatterne kalkulerte. Den eneste studien jeg har funnet som direkte måler hvordan rHuEPO bruk påvirker Hb-massen fant at 25 dager med rHuEPO injiseringer hver tredje dag økte Hb-massen med 7-12 % (Parisotto et al., 2000).

En av hensiktene med vår studie var å undersøke hvordan høydetrening påvirket variasjonen i Hb-masse og hvor stor endring i Hb-masse man kan forvente fra et høydeopphold typisk for mange elite utholdenhetsutøvere. Dette er viktig å kartlegge skal Hb-masse inkluderes i det biologiske passet. Høydegruppen i vår studie hadde en signifikant større variasjonskoeffisient enn kontrollgruppen noe som viser at høydeoppholdet hadde en påvirkning på variasjonen i Hb-masse. Skal Hb-masse data brukes til å vurdere om utøvere doper seg må derfor eventuelle opphold i høyden tas med i beregningen. Den 2,7 % økningen i Hb-masse hos vår høydegruppe er betydelig lavere enn de nevnte endringene man ser i Hb-masse ved blodoverføring og rHuEPO

bruk. Tar man alle høydestudiene under ett (se tabell 2.1) så er den tydelige trenden at bruk av rHuEPO og blodoverføring øker Hb-massen mer enn høydetrening. Likevel er det unntak, og et par studier finner hele 10 % økning i Hb-masse etter høydeopphold (Brugniaux et al., 2006; Heinicke et al., 2005) og som diskutert mener forfattergrupper at det er stor individuell variasjon i responsen til høydetrening (Chapman et al., 1998). Det bør derfor forskes mer på hvordan forskjellige doser med rHuEPO og forskjellige mengder blod brukt til blodoverføring påvirker Hb-masse og sammenligne dette med forskjellige typer hypoksiske doser. For eksempel vil muligens bruk av mikrodoser rHuEPO og mindre blod ved blodoverføring kunne føre til økning i Hb-masse i samme størrelsesorden som høydeopphold.

5.7 Studiens begrensninger

Denne studien gjort på eliteutøvere har samme utfordring som de fleste andre studier gjort på eliteutøvere, nemlig det å få en optimal kontrollgruppe. I denne studien ble ikke utøverne randomisert inn i sine respektive grupper. Dette vil i følge Thomas og medarbeidere (Thomas, Nelson, & Silverman, 2005) kunne føre til seleksjonsbias som kan være en trussel mot studiens interne validitet. Utøverne i denne studien var medlemmer av forskjellige team og vi rekrutterte team som uansett skulle til høyden inn i høydegruppen, mens team med like hardt satsende utøvere som ikke brukte høyde i denne perioden fungerte som kontrollgruppe. Vi hadde ingen mulighet til å påvirke dette. På tross av den manglende randomiseringen var det ingen forskjeller i gruppene i VO_{2maks} , antropometriske data eller blodvariablene. Dette tyder på at gruppene var homogene på alle variabler som vi undersøkte. Dette vil likevel ikke hindre mulig seleksjonsbias siden mange umålte variabler fortsatt kan være forskjellig (Thomas et al., 2005).

Vi la heller ingen føringer, eller hadde noen form for kontroll over treningen utøverne bedrev i denne perioden. De ulike teamene har forskjellige trenere og det er derfor naturlig å tro at treningen var ulik. Likevel er alle disse trenerne norske og kommer fra samme treningskultur, slik at det er rimelig å anta at den grunnleggende treningsfilosofien til trenerne er lik. Vi la heller ingen føringer på ernæring og eventuelle kosttilskudd utøverne benyttet. Jerntilskudd blir ofte benyttet og som diskutert tidligere så er adekvate jernlagre en nødvendighet for å få en økning i Hb-masse under høydeopphold. Ingen av utøverne i denne studien hadde ferritin nivåer

under referanseområdet. Vår manglende kontroll på disse områdene vil sannsynligvis føre til større individuell variasjon mellom utøverne. Dette ville minsket sjansene våre for å avdekke en signifikant effekt. Derfor mener jeg at den økningen vi fant i Hb-masse er på tross av disse svakhetene og ikke på grunn av disse.

I en antidoping sammenheng er det viktig å kartlegge responsen på høydeopphold som faktisk brukes av utøvere. At vi ikke la noen føringer til utøvere og trenere på gjennomføring av høydeoppholdene vil derfor være en styrke i forhold til studiens eksterne validitet (Thomas et al., 2005)

Vi gjennomførte ingen dopingtester på noen av utøverne som deltok i studien. De fleste av disse utøverne testes jevnlig for doping og noen av dem er også på Antidoping Norge sin liste over prioriterte utøvere. Norge er anerkjent for antidopingsarbeidet sitt (Linnestad, 2009) og det er derfor ingen grunn til å tro at noen av disse utøverne har bedrevet noen form for bloddoping. Dette støttes også av den lave variasjonskoeffisienten og at ingen av utøverne hadde unaturlige svingninger i Hb-massen.

Som beskrevet tidligere ble ikke alle veneprovne tatt standardisert noe som kan påvirke konsentrasjonen av ulike stoffer i blodet. For eksempel blir PV påvirket av kroppsstilling (Husøy, 2005). Dette vil øke usikkerheten i resultatene våre som gjelder konsentrasjoner i blod og resultatene angående BV og PV siden de regnes ut ved hjelp av Hct og [Hb]. Dette vil likevel ikke ha noen påvirkning på Hb-masse resultatene siden Hb-massen måles uavhengig av dette.

Hovedkilden til feilmålinger ved CO-metoden er eventuelle lekkasjer av CO ved munn/nese eller fra spirometeret og bruk av for lav CO-dose (Gore et al., 2005). Under alle testene våre ble det nøye kontrollert for CO-lekkasjer med en CO-analysator. Det ble i to tilfeller oppdaget en minimal CO-lekkasje fra munnviken og resultatene fra disse to testene er ikke med i analysen. Lekkasjer kan også oppstå ubemerket siden det er ca. 10 sekunder i starten av pusteprosedyren der testlederen ikke har mulighet til å undersøke om det er en lekkasje. Våre erfaringer tilsier likevel at eventuelle lekkasjer i denne perioden vil føre til store overestimeringer av Hb-masse og en sann feilmåling er lett å avdekke på grunn av at de gir en ufysiologisk verdi. Det var totalt fire sånne

verdier i studien og disse er ikke tatt med i analysene. På resten av testene oppdaget vi ingen CO-lekkasjer og det er derfor usannsynlig at flere lekkasjer oppsto. Dette kan likevel aldri utelukkes. Siden hemoksimeteret bare oppgir HbCO% med en desimal vil feilmarginen i målingen bli mindre med større økning i HbCO%. Vi brukte 90 ml CO når utøverne veide under 90 kg og 100 ml CO når utøverne veide over 90 kg. Dette førte i de fleste tilfeller til en økning i HbCO% på 4,5-6,5. Burge og Skinner (1995) anbefaler at det brukes en CO-dose som gir en økning i HbCO% på 6,5. Vi brukte likevel en større dose en anbefalt av Schmidt og Prommer (2005). De anbefaler 1 ml CO per kg kroppsvekt. Siden deltakerne var svært godt trent og dermed hadde svært stor Hb-masse måtte vi brukt større CO-doser for å nå en økning i HbCO% på 6,5 på alle utøverne. Vi tror imidlertid at CO-dosene brukt i denne studien er tilstrekkelig og ikke er en kilde til feilmåling av betydning.

5.8 Konklusjon og videre studier

Et typisk norsk høydeopphold på 16 (2,5) dager på gjennomsnittlig 1888 (262) meter førte til en 2,7 % økning i Hb-massen hos elite langrennsutøvere. Dette er et høydeopphold som har en marginal hypoksisk dose i forhold til de fleste anbefalinger. Studier med større hypoksiske doser (tre til fire uker på 2000-2500 meter) finner en økning på mellom 5-10 % mens studier med mindre hypoksisk dose finner ingen økning. Dette kan derfor tyde på at det er et dose-respons forhold i hvordan Hb-massen blir påvirket av høydetrening. Vi fant også at Hb-massen er en veldig stabil variabel hos langrennsløpere i perioden mai til desember (CV=1,4 %). Variasjonen øker hos utøvere som bedriver høydetrening, men er fortsatt liten (CV=2,5 %). Hb-masse er derfor en egnet variabel til å innlemme i blodprofilsprogrammet og kan derfor være en sentral parameter for å avdekke bloddoping.

I fremtidige studier bør høydeopphold systematiseres og effektene av høydeopphold i konkurransesesongen og inn mot viktige mesterskap bør kartlegges. Det bør også legges inn prestasjonstester før og etter høydeoppholdene. Utviklingene av blodparameterne i perioden etter høydeopphold bør også forskes mer på for å kunne organisere høydeoppholdene optimalt i forhold til mesterskap. Effekten av sykdom/skade på Hb-masse bør kartlegges bedre og derfor er det viktig at også syke/skadede utøveres følges opp. Dette er viktig med tanke på Hb-massens potensielle rolle i antidopingarbeidet.

Referanser

Bøker og artikler

Alexander, J. K., Hartley, L. H., Modelski, M., & Grover, R. F. (1967). Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J.Appl.Physiol*, 23, 849-858.

Armstrong, D. J. & Reilly, T. (2005). Blood boosting and sport. In D.R.Mottram (Ed.), *Drugs in sport* (4 ed., pp. 207-227). Abingdon: Routledge.

Ashenden, M. J., Gore, C. J., Dobson, G. P., Boston, T. T., Parisotto, R., Emslie, K. R. et al. (2000). Simulated moderate altitude elevates serum erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *Eur.J.Appl.Physiol*, 81, 428-435.

Ashenden, M. J., Gore, C. J., Dobson, G. P., & Hahn, A. G. (1999). "Live high, train low" does not change the total haemoglobin mass of male endurance athletes sleeping at a simulated altitude of 3000 m for 23 nights. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 80, 479-484.

Ashenden, M. J., Gore, C. J., Martin, D. T., Dobson, G. P., & Hahn, A. G. (1999). Effects of a 12-day "live high, train low" camp on reticulocyte production and haemoglobin mass in elite female road cyclists. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 80, 472-478.

Ashenden, M. J., Hahn, A. G., Martin, D. T., Logan, P., Parisotto, R., & Gore, C. J. (2001). A comparison of the physiological response to simulated altitude exposure and r-HuEpo administration. *J.Sports Sci.*, 19, 831-837.

Audran, M., Gareau, R., Matecki, S., Durand, F., Chenard, C., Sicart, M. T. et al. (1999). Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 31, 639-645.

Banfi, G. (2008). Reticulocytes in sports medicine. *Sports Med.*, 38, 187-211.

- Bassett, D. R. & Howley, E. T. (1997). Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 29, 591-603.
- Bassett, D. R. & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 32, 70-84.
- Beguín, Y. (2003). Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin.Chim.Acta*, 329, 9-22.
- Berglund, B. & Ekblom, B. (1991). Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men. *J.Intern.Med.*, 229, 125-130.
- Birkeland, K. I. & Hemmersbach, P. (1999). The future of doping control in athletes. Issues related to blood sampling. *Sports Med.*, 28, 25-33.
- Birkeland, K. I., Stray-Gundersen, J., Hemmersbach, P., Hallen, J., Haug, E., & Bahr, R. (2000). Effect of rhEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 32, 1238-1243.
- Bonetti, D. L. & Hopkins, W. G. (2009). Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia: a meta-analysis. *Sports Med.*, 39, 107-127.
- Boning, D., Rojas, J., Serrato, M., Ulloa, C., Coy, L., Mora, M. et al. (2001). Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained residents of moderate altitude. *Int.J.Sports Med.*, 22, 572-578.
- Brien, A. J. & Simon, T. L. (1987). The effects of red blood cell infusion on 10-km race time. *JAMA*, 257, 2761-2765.
- Brotherhood, J., Brozovic, B., & Pugh, L. G. (1975). Haematological status of middle- and long-distance runners. *Clin.Sci.Mol.Med.*, 48, 139-145.
- Brugniaux, J. V., Schmitt, L., Robach, P., Nicolet, G., Fouillot, J. P., Moutereau, S. et al. (2006). Eighteen days of "living high, training low" stimulate erythropoiesis and enhance aerobic performance in elite middle-distance runners. *J.Appl.Physiol*, 100, 203-211.

- Buick, F. J., Gledhill, N., Froese, A. B., Spriet, L., & Meyers, E. C. (1980). Effect of induced erythrocythemia on aerobic work capacity. *J.Appl.Physiol*, *48*, 636-642.
- Burge, C. M. & Skinner, S. L. (1995). Determination of hemoglobin mass and blood volume with CO: evaluation and application of a method. *J.Appl.Physiol*, *79*, 623-631.
- Carroll, J. F., Convertino, V. A., Wood, C. E., Graves, J. E., Lowenthal, D. T., & Pollock, M. L. (1995). Effect of training on blood volume and plasma hormone concentrations in the elderly. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *27*, 79-84.
- Celsing, F., Svedenhag, J., Pihlstedt, P., & Ekblom, B. (1987). Effects of anaemia and stepwise-induced polycythaemia on maximal aerobic power in individuals with high and low haemoglobin concentrations. *Acta Physiol Scand.*, *129*, 47-54.
- Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *J.Appl.Physiol*, *85*, 1448-1456.
- Convertino, V. A. (2007). Blood volume response to physical activity and inactivity. *Am.J.Med.Sci.*, *334*, 72-79.
- Convertino, V. A., Brock, P. J., Keil, L. C., Bernauer, E. M., & Greenleaf, J. E. (1980). Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J.Appl.Physiol*, *48*, 665-669.
- Coyle, E. F., Hemmert, M. K., & Coggan, A. R. (1986). Effects of detraining on cardiovascular responses to exercise: role of blood volume. *J.Appl.Physiol*, *60*, 95-99.
- Coyle, E. F. & Holloszy, J. O. (1995). Integration of the Physiological Factors Determining Endurance Performance Ability. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 25-63.
- Coyle, E. F., Hopper, M. K., & Coggan, A. R. (1990). Maximal oxygen uptake relative to plasma volume expansion. *Int.J.Sports Med.*, *11*, 116-119.

Dehnert, C., Hutler, M., Liu, Y., Menold, E., Netzer, C., Schick, R. et al. (2002). Erythropoiesis and performance after two weeks of living high and training low in well trained triathletes. *Int.J.Sports Med.*, 23, 561-566.

Dill, D. B., Braithwaite, K., Adams, W. C., & Bernauer, E. M. (1974). Blood volume of middle-distance runners: effect of 2,300-m altitude and comparison with non-athletes. *Med.Sci.Sports*, 6, 1-7.

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. *J.Appl.Physiol*, 104, 982-985.

Ekblom, B. & Berglund, B. (1991). Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, 1, 88-93.

Ekblom, B., Goldbarg, A. N., & Gullbring, B. (1972). Response to exercise after blood loss and reinfusion. *J.Appl.Physiol*, 33, 175-180.

Ekblom, B. T. (2002a). Blood Doping. In M.S.Bahrke & C. E. Yesalis (Eds.), *Performance-Enhancing Substances in Sport and Exercise* (pp. 93-99). Champaign, IL: Human Kinetics.

Ekblom, B. T. (2002b). Erythropoietin. In M.S.Bahrke & C. E. Yesalis (Eds.), *Performance-Enhancing Substances in Sport and Exercise* (pp. 101-108). Champaign IL: Human Kinetics.

Elliot, S. (2008). Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *Br.J.Pharmacol.*, 154, 529-541.

Friedmann, B., Frese, F., Menold, E., Kauper, F., Jost, J., & Bartsch, P. (2005). Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br.J.Sports Med.*, 39, 148-153.

Friedmann, B., Jost, J., Rating, T., Weller, E., Werle, E., Eckardt, K. U. et al. (1999). Effects of iron supplementation on total body hemoglobin during endurance training at moderate altitude. *Int.J.Sports Med.*, 20, 78-85.

Garvican, L. A., Eastwood, A., Martin, D. T., Ross, M. L., Gripper, A., & Gore, C. J. (2010). Stability of hemoglobin mass during a 6-day UCI ProTour cycling race. *Clin.J.Sport Med.*, 20, 200-204.

Garvican, L. A., Martin, D. T., McDonald, W., & Gore, C. J. (2010). Seasonal variation of haemoglobin mass in internationally competitive female road cyclists. *Eur.J.Appl.Physiol*, 109, 221-231.

Ge, R. L., Witkowski, S., Zhang, Y., Alfrey, C., Sivieri, M., Karlsen, T. et al. (2002). Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J.Appl.Physiol*, 92, 2361-2367.

Gillen, C. M., Lee, R., Mack, G. W., Tomaselli, C. M., Nishiyasu, T., & Nadel, E. R. (1991). Plasma volume expansion in humans after a single intense exercise protocol. *J.Appl.Physiol*, 71, 1914-1920.

Gore, C. J., Hahn, A., Rice, A., Bourdon, P., Lawrence, S., Walsh, C. et al. (1998). Altitude training at 2690m does not increase total haemoglobin mass or sea level VO₂max in world champion track cyclists. *J.Sci.Med.Sport*, 1, 156-170.

Gore, C. J. & Hahn, A. G. (2005). Letter to the editors - Re: Heinicke K, Heinicke I, Schmidt W, Wolfarth B. A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int J Sports Med* 2005; 26: 350-355. *Int.J.Sports Med.*, 26, 504-505.

Gore, C. J., Hahn, A. G., Burge, C. M., & Telford, R. D. (1997). VO₂max and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *Int.J.Sports Med.*, 18, 477-482.

Gore, C. J. & Hopkins, W. G. (2005). Counterpoint: positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are not mediated primarily by augmented red cell volume. *J.Appl.Physiol*, 99, 2055-2057.

Gore, C. J., Hopkins, W. G., & Burge, C. M. (2005). Errors of measurement for blood volume parameters: a meta-analysis. *J.Appl.Physiol*, 99, 1745-1758.

Gore, C. J., Parisotto, R., Ashenden, M. J., Stray-Gundersen, J., Sharpe, K., Hopkins, W. et al. (2003). Second-generation blood tests to detect erythropoietin abuse by athletes. *Haematologica*, 88, 333-344.

Gore, C. J., Rodriguez, F. A., Truijens, M. J., Townsend, N. E., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2006). Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4,000-5,500 m). *J.Appl.Physiol*, 101, 1386-1393.

Grant, S. M., Green, H. J., Phillips, S. M., & Sutton, J. R. (1997). Effects of acute expansion of plasma volume on cardiovascular and thermal function during prolonged exercise. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 76, 356-362.

Green, H. J., Carter, S., Grant, S., Tupling, R., Coates, G., & Ali, M. (1999). Vascular volumes and hematology in male and female runners and cyclists. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 79, 244-250.

Green, H. J., Grant, S. M., Phillips, S. M., Enns, D. L., Tarnopolsky, M. A., & Sutton, J. R. (1997). Reduced muscle lactate during prolonged exercise following induced plasma volume expansion. *Can.J.Physiol Pharmacol.*, 75, 1280-1286.

Green, H. J., Sutton, J. R., Coates, G., Ali, M., & Jones, S. (1991). Response of red cell and plasma volume to prolonged training in humans. *J.Appl.Physiol*, 70, 1810-1815.

Green, H. J., Thomson, J. A., Ball, M. E., Hughson, R. L., Houston, M. E., & Sharratt, M. T. (1984). Alterations in blood volume following short-term supramaximal exercise. *J.Appl.Physiol*, 56, 145-149.

Greenleaf, J. E., Bernauer, E. M., Adams, W. C., & Juhos, L. (1978). Fluid-electrolyte shifts and VO₂max in man at simulated altitude (2,287 m). *J.Appl.Physiol*, 44, 652-658.

Hagberg, J. M., Goldberg, A. P., Lakatta, L., O'Connor, F. C., Becker, L. C., Lakatta, E. G. et al. (1998). Expanded blood volumes contribute to the increased cardiovascular performance of endurance-trained older men. *J.Appl.Physiol*, 85, 484-489.

Hallén, J (2002a). Fysiologisk adaptasjon til utholdenhetstrening. *Artikkelsamling IBI 313 Fysiologisk adaptasjon til utholdenhetstrening*. Oslo:Norges idrettshøgskole.

Hallén, J (2002b). Hva bestemmer prestasjonen i utholdenhetsaktiviteter? *Artikkelsamling IBI 313 Fysiologisk adaptasjon til utholdenhetstrening*. Oslo: Norges idrettshøgskole.

Haskell, A., Nadel, E. R., Stachenfeld, N. S., Nagashima, K., & Mack, G. W. (1997). Transcapillary escape rate of albumin in humans during exercise-induced hypervolemia. *J.Appl.Physiol*, 83, 407-413.

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. *Int.J.Sports Med.*, 26, 350-355.

Heinicke, K., Prommer, N., Cajigal, J., Viola, T., Behn, C., & Schmidt, W. (2003). Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *Eur.J.Appl.Physiol*, 88, 535-543.

Heinicke, K., Wolfarth, B., Winchenbach, P., Biermann, B., Schmid, A., Huber, G. et al. (2001). Blood volume and hemoglobin mass in elite athletes of different disciplines. *Int.J.Sports Med.*, 22, 504-512.

Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med.*, 30, 1-15.

Hopper, M. K., Coggan, A. R., & Coyle, E. F. (1988). Exercise stroke volume relative to plasma-volume expansion. *J.Appl.Physiol*, 64, 404-408.

Husøy, A.-M. (2005). *Blodprøvetaking i Praksis*. (1 ed.) Oslo: Akribes as.

Joyner, M. J. & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J.Physiol*, 586, 35-44.

Jung, R. C., Dill, D. B., Horton, R., & Horvath, S. M. (1971). Effects of age on plasma aldosterone levels and hemoconcentration at altitude. *J.Appl.Physiol*, 31, 593-597.

Kanstrup, I. L. & Ekblom, B. (1982). Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *J.Appl.Physiol*, 52, 1186-1191.

Kazlauskas, R., Howe, C., & Trout, G. (2002). Strategies for rhEPO detection in sport. *Clin.J.Sport Med.*, 12, 229-235.

Kirsch, K. A., Johnson, R. F., & Gorten, R. J. (1971). The significance of the total-body hematocrit in measurements of blood compartments. *J.Nucl.Med.*, 12, 17-21.

Lasne, F. & Ceaurriz, J. (2000). Recombinant erythropoietin in urine. *Nature*, 405, 635.

Leigh-Smith, S. (2004). Blood boosting. *Br.J.Sports Med.*, 38, 99-101.

Levine, B. D. & Stray-Gundersen, J. (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J.Appl.Physiol*, 83, 102-112.

Levine, B. D. & Stray-Gundersen, J. (2005). Point: positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are mediated primarily by augmented red cell volume. *J.Appl.Physiol*, 99, 2053-2055.

Linnestad, I. E. (2009). *Naturlig variasjon i hemoglobinmasse hos svært godt trent utholdenhetsutøvere*. Mastergradsavhandling ved Norges idrettshøgskole, Oslo.

Luetkemeier, M. J., Flowers, K. M., & Lamb, D. R. (1994). Spironolactone administration and training-induced hypervolemia. *Int.J.Sports Med.*, 15, 295-300.

Lundby, C., Thomsen, J. J., Boushel, R., Koskolou, M., Warberg, J., Calbet, J. A. et al. (2007). Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J.Physiol*, 578, 309-314.

Malcovati, L., Pascutto, C., & Cazzola, M. (2003). Hematologic passport for athletes competing in endurance sports: a feasibility study. *Haematologica*, 88, 570-581.

Mazzeo, R. S. (2008). Physiological responses to exercise at altitude : an update. *Sports Med.*, 38, 1-8.

McArdle , W. D., Katch , F. I., & Katch , V. L. (2001). *Exercise Physiology. Energy, Nutrition and Human Performance*. (5 ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Mørkeberg, J., Sharpe, K., Belhage, B., Damsgaard, R., Schmidt, W., Prommer, N. et al. (2009). Detecting autologous blood transfusions: a comparison of three passport approaches and four blood markers. *Scand.J.Med.Sci.Sports*.

Nagashima, K., Cline, G. W., Mack, G. W., Shulman, G. I., & Nadel, E. R. (2000). Intense exercise stimulates albumin synthesis in the upright posture. *J.Appl.Physiol*, 88, 41-46.

Nagashima, K., Mack, G. W., Haskell, A., Nishiyasu, T., & Nadel, E. R. (1999). Mechanism for the posture-specific plasma volume increase after a single intense exercise protocol. *J.Appl.Physiol*, 86, 867-873.

Parisotto, R., Gore, C. J., Emslie, K. R., Ashenden, M. J., Brugnara, C., Howe, C. et al. (2000). A novel method utilising markers of altered erythropoiesis for the detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes. *Haematologica*, 85, 564-572.

Parisotto, R., Wu, M., Ashenden, M. J., Emslie, K. R., Gore, C. J., Howe, C. et al. (2001). Detection of recombinant human erythropoietin abuse in athletes utilizing markers of altered erythropoiesis. *Haematologica*, 86, 128-137.

Phillips, S. M., Green, H. J., Grant, S. M., MacDonald, M. J., Sutton, J. R., Hill, R. E. et al. (1997). Effect of acute plasma volume expansion on substrate turnover during prolonged low-intensity exercise. *Am.J.Physiol*, 273, E297-E304.

Pottgiesser, T., Ahlgrim, C., Ruthardt, S., Dickhuth, H. H., & Schumacher, Y. O. (2009). Hemoglobin mass after 21 days of conventional altitude training at 1816 m. *J.Sci.Med.Sport*, *12*, 673-675.

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. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *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? *Med.Sci.Sports Exerc.*, *40*, 2112-2118.

Qian, Z. M., Xiao, D. S., Tang, P. L., Yao, F. Y., & Liao, Q. K. (1999). Increased expression of transferrin receptor on membrane of erythroblasts in strenuously exercised rats. *J.Appl.Physiol*, *87*, 523-529.

Ray, C. A., Cureton, K. J., & Ouzts, H. G. (1990). Postural specificity of cardiovascular adaptations to exercise training. *J.Appl.Physiol*, *69*, 2202-2208.

Remes, K. (1979). Effect of long-term physical training on total red cell volume. *Scand.J.Clin.Lab Invest*, *39*, 311-319.

Robach, P., Schmitt, L., Brugniaux, J. V., Nicolet, G., Duvallet, A., Fouillot, J. P. et al. (2006a). Living high-training low: effect on erythropoiesis and maximal aerobic performance in elite Nordic skiers. *Eur.J.Appl.Physiol*, *97*, 695-705.

Robach, P., Schmitt, L., Brugniaux, J. V., Roels, B., Millet, G., Hellard, P. et al. (2006b). Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *Eur.J.Appl.Physiol*, *96*, 423-433.

Robertson, R. J., Gilcher, R., Metz, K. F., Skrinar, G. S., Allison, T. G., Bahnson, H. T. et al. (1982). Effect of induced erythrocythemia on hypoxia tolerance during physical exercise. *J.Appl.Physiol*, *53*, 490-495.

Russell, G., Gore, C. J., Ashenden, M. J., Parisotto, R., & Hahn, A. G. (2002). Effects of prolonged low doses of recombinant human erythropoietin during submaximal and maximal exercise. *Eur.J.Appl.Physiol*, *86*, 442-449.

Saltin, B. (1988) Aerob arbeidsformåga: Syrets veg till och forbrukning i arbetande muskulatur. In Forsberg, A. & Saltin, B. (Ed.), *Konditionsträning* (pp. 22-37). Sveriges riksiddrottsförbund

Sand, O., Sjaastad, Ø. V., & Haug, E. (2001). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.

Saunders, P. U., Telford, R. D., Pyne, D. B., Cunningham, R. B., Gore, C. J., Hahn, A. G. et al. (2004). Improved running economy in elite runners after 20 days of simulated moderate-altitude exposure. *J.Appl.Physiol*, *96*, 931-937.

Saunders, P. U., Telford, R. D., Pyne, D. B., Hahn, A. G., & Gore, C. J. (2009). Improved running economy and increased hemoglobin mass in elite runners after extended moderate altitude exposure. *J.Sci.Med.Sport*, *12*, 67-72.

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. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *32*, 332-348.

Sawka, M. N., Young, A. J., Rock, P. B., Lyons, T. P., Boushel, R., Freund, B. J. et al. (1996). Altitude acclimatization and blood volume: effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *J.Appl.Physiol*, *81*, 636-642.

Schmidt, W., Biermann, B., Winchenbach, P., Lison, S., & Böning, D. (2000). How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *Int.J.Sports Med.*, *21*, 133-138.

Schmidt, W., Heinicke, K., Rojas, J., Manuel, G. J., Serrato, M., Mora, M. et al. (2002). Blood volume and hemoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *34*, 1934-1940.

Schmidt, W., Massen, N., Trost, F., & Böning, D. (1988). Training induced effects on blood volume, erythrocyte turnover and haemoglobin oxygen binding properties. *European Journal of Applied Physiology*, *57*, 490-498.

Schmidt, W. & Prommer, N. (2005). The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. *Eur.J.Appl.Physiol*, 95, 486-495.

Schmidt, W. & Prommer, N. (2008). Effects of various training modalities on blood volume. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, 18 Suppl 1, 57-69.

Schmidt, W. & Prommer, N. (2010). Impact of alterations in total hemoglobin mass on VO₂max. *Exerc.Sport Sci.Rev.*, 38, 68-75.

Schumacher, Y. O., Ahlgrim, C., Ruthardt, S., & Pottgiesser, T. (2008). Hemoglobin mass in an elite endurance athlete before, during, and after injury-related immobility. *Clin.J.Sport Med.*, 18, 172-173.

Schumacher, Y. O., Pottgiesser, T., Ahlgrim, C., Ruthardt, S., Dickhuth, H. H., & Roecker, K. (2008). Haemoglobin mass in cyclists during stage racing. *Int.J.Sports Med.*, 29, 372-378.

Sharpe, K., Hopkins, W., Emslie, K. R., Howe, C., Trout, G. J., Kazlauskas, R. et al. (2002). Development of reference ranges in elite athletes for markers of altered erythropoiesis. *Haematologica*, 87, 1248-1257.

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. *Am.J.Physiol*, 270, H121-H126.

Sottas, P. E., Robinson, N., & Saugy, M. (2010). The athlete's biological passport and indirect markers of blood doping. *Handb.Exp.Pharmacol.*, 305-326.

Spriet, L. L., Gledhill, N., Froese, A. B., & Wilkes, D. L. (1986). Effect of graded erythrocythemia on cardiovascular and metabolic responses to exercise. *J.Appl.Physiol*, 61, 1942-1948.

Stevenson, E. T., Davy, K. P., & Seals, D. R. (1994). Maximal aerobic capacity and total blood volume in highly trained middle-aged and older female endurance athletes. *J.Appl.Physiol*, 77, 1691-1696.

Stray-Gundersen, J., Chapman, R. F., & Levine, B. D. (2001). "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J.Appl.Physiol*, *91*, 1113-1120.

Thomas, J. R., Nelson, J. K., & Silverman, S. J. (2005). *Research methods in physical activity*. (5 ed.) Champaign IL: Human Kinetics.

Thomsen, J. J., Rentsch, R. L., Robach, P., Calbet, J. A., Boushel, R., Rasmussen, P. et al. (2007). Prolonged administration of recombinant human erythropoietin increases submaximal performance more than maximal aerobic capacity. *Eur.J.Appl.Physiol*, *101*, 481-486.

Vincent, W. J. (2005). *Statistics in Kinesiology*. (3 ed.) Champaign IL: Human Kinetics.

Warburton, D. E., Gledhill, N., Jamnik, V. K., Krip, B., & Card, N. (1999). Induced hypervolemia, cardiac function, VO₂max, and performance of elite cyclists. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *31*, 800-808.

Warburton, D. E., Gledhill, N., & Quinney, H. A. (2000). Blood volume, aerobic power, and endurance performance: potential ergogenic effect of volume loading. *Clin.J.Sport Med.*, *10*, 59-66.

Wehrlin, J. P. (2008a). *Altitude and Endurance Athletes-Effects of acute and chronic hypoxic exposure*. Doktorgradsavhandling ved Norges idrettshøgskole, Oslo.

Wehrlin, J. P. & Hallén, J. (2006). Linear decrease in .VO₂max and performance with increasing altitude in endurance athletes. *Eur.J.Appl.Physiol*, *96*, 404-412.

Wehrlin, J. P., Zuest, P., Hallen, J., & Marti, B. (2006). Live high-train low for 24 days increases hemoglobin mass and red cell volume in elite endurance athletes. *J.Appl.Physiol*, *100*, 1938-1945.

Wide, L., Bengtsson, C., Berglund, B., & Ekblom, B. (1995). Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *27*, 1569-1576.

Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2006). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. (10 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. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 39, 1590-1599.

Williams, M. H., Wesseldine, S., Somma, T., & Schuster, R. (1981). The effect of induced erythrocythemia upon 5-mile treadmill run time. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 13, 169-175.

Yang, R. C., Mack, G. W., Wolfe, R. R., & Nadel, E. R. (1998). Albumin synthesis after intense intermittent exercise in human subjects. *J.Appl.Physiol*, 84, 584-592.

Young, A. J., Sawka, M. N., Muza, S. R., Boushel, R., Lyons, T., Rock, P. B. et al. (1996). Effects of erythrocyte infusion on VO₂max at high altitude. *J.Appl.Physiol*, 81, 252-259.

Webdokumenter

Furst. (u.å). Referanseområder. Hentet 11/5.2010 fra <http://www.furst.no/bb/index5.html>.

Antidoping Norge. (u.å). Bloddoping - EPO, NESP og CERA. Hentet 12/5 fra <http://www.antidoping.no/internett/medisinsk-info/dopingmidler-metoder/epo-og-bloddoping/>

FIS. (u.å). Announcement of naturally elevated levels. Hentet 5/5 fra <http://www.fis-ski.com/uk/medical/fisanti-doping/medicalantidoping/dispensation-naturally-h.html>

Tabelloversikt

Tabell 2.1:	Oversikt over studier på godt trente eller eliteutøvere som har undersøkt høydetrenings påvirkning av Hb-masse/RCV.	26
Tabell 3.1:	Antropometriske variabler for alle forsøkspersonene som deltok i studien. n=30.	34
Tabell 4.1:	VO _{2maks} , Hb-masse, blodvolum, plasmavolum og rødt celle volum for alle forsøkspersonene. Målingene er hovedsakelig gjort i august 2009, og alltid før avreise til eventuelle høydeopphold.	44
Tabell 4.2:	Hematokrit, Hb-konsentrasjon, MCV, MCHC, RBC serum ferritin og retikulocytter for alle forsøkspersonene. Målingene er hovedsakelig gjort i august 2009, og alltid før avreise til eventuelle høydeopphold.	45
Tabell 4.3:	Vekt, høyde, alder, VO _{2maks} og BMI for høydegruppen og kontrollgruppen før avreise til høydesamlingen.	49
Tabell 4.4:	Hb-masse, blodvolum (BV), volum av røde blodceller (RCV) og plasmavolum (PV) for høydegruppen (n=11) og kontrollgruppen (n=9) før og etter høydeoppholdet.	51
Tabell 4.5:	Hb-kons, Hct, MCV, MCH, MCHC og RBC for høydegruppen (n=11) og kontrollgruppen (n=9) før og etter høydeoppholdet.	51

Figuroversikt

- Figur 2.1: En skjematisk modell som viser de ulike faktorene som bestemmer prestasjonen i ulike utholdenhetsidretter. VO_{2maks} og utnyttingsgraden (her beskrevet som % VO_{2maks} ved laktat terskelen) bestemmer oksygenmengden (energien) utøveren kan ta opp i løpet av konkurransen ("Performance VO_2 "). Løpsøkonomien gir oss hastigheten eller prestasjonen ved et visst oksygenopptak. Figuren er hentet fra Basset & Howley, 2000. 13
- Figur 3.1: A: En forsøksperson under måling av Hb-masse. B: Et nærbilde av spirometeret som brukes under testen. 41
- Figur 4.1: Sammenhengen mellom kroppsvekt og blodvolum (A) og mellom kroppsvekt og Hb-masse (B). Alle disse målingene er gjort i august (n=25) og i september (n=5) 46
- Figur 4.2: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og Hb-masse. A viser sammenhengen i absolutte verdier og B viser sammenhengen når både VO_{2maks} og Hb-masse er normalisert til kroppsvekt. 47
- Figur 4.3: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og blodvolum. A viser sammenhengen i absolutte verdier og B viser sammenhengen når både VO_{2maks} og blodvolum er normalisert til kroppsvekt. 48
- Figur 4.4: Sammenhengen mellom VO_{2maks} og [Hb] 49
- Figur 4.5: Utviklingen av absolutt Hb-masse (A), [Hb] (B), RBC (C) og PV (D) i forbindelse med høydeoppholdet. Verdiene på X-aksene gjelder i forhold til høydegruppens høydeopphold og tidspunktene er ikke de helt de samme for kontrollgruppen (se metode). 52
- Figur 4.6: Interindividuell variasjonskoeffisient for Hb-masse. Røde stolper er FP i kontrollgruppen mens blå stolper er FP i høydegruppen. 53

- Figur 4.7: Utviklingen av PV Hb-masse og [Hb] for fire utøvere i forbindelse med et høydeopphold og perioden etter høydeoppholdet. Endringen i [Hb] skyldes hovedsaklig endringene i PV og ikke Hb-masse. 54
- Figur 4.8: Utviklingen av Hb-masse, PV og [Hb] hos 5 utøvere i kontrollgruppen. Pre er her satt til målingene midten av august (se kapittel 3.2.5). 54

Vedlegg

Vedlegg 1: Abstract ECSS 2010

A 16 days traditional altitude training camp increases hemoglobin mass in elite cross country skiers

Olav Vikmoen & Jostein Hallén

Introduction: Altitude training has been shown to increase total hemoglobin-mass (tHb) and red cell volume. The required dose to achieve an increase in tHb is debated, but a typical altitude training camp performed by many athletes of 14-21 days at 1800-2000 m above sea level is reckoned to be a borderline hypoxic dose for accelerated erythropoiesis to occur (Wilber et al., 2007). However, this could be due to the sensitivity of the method to detect small changes in tHb and the main aim of this study was therefore to investigate the effect of the altitude training performed by elite Norwegian cross-country skiers on tHb as measured with the optimized CO-rebreathing method (CV<1.5%).

Methods: Eleven elite cross-country skiers were recruited to serve as the altitude group (AG) and nine skiers at the same competitive level lived and trained at low altitudes (below 500 m) and served as a control group. The subjects tHb was measured with the optimized CO-rebreathing method 1-2 times before and once 6.6 (5.6) days after an 16 (range 12-18; SD 2.5) days altitude sojourn. The average living altitude for AG were 1888 (262) meters. In addition, the coefficient of variation (CV) for tHb was calculated for both groups using 2-6 measurements on each subject taken from May to December 2009.

Results: The tHb increased 2.6 % (1112 g vs. 1141 g) in the AG group ($p<0.01$) while there was no significant change in the CG (1156 g vs 1131 g). The CV for tHb was 2.5 % for the AG and greater than the CV for the CG that was 1.4 % ($p<0.05$).

Discussion: This study does not support the hypothesis that there is threshold for the duration of the altitude sojourn for accelerated erythropoiesis to occur (Wilber et al., 2007). This threshold has been suggested to be more than 21 days at altitude above 2000 m. None of our athletes stayed for longer than 18 days and the altitude was lower than 2000 m. There was no correlation between the numbers of days at altitude and the increase in tHb. In an anti-doping perspective tHb is a remarkably stable variable when tested on healthy athletes not performing altitude training (CV 1.4). This variation is larger on athletes performing altitude training although it is still very low. Therefore tHb can be a valuable variable to include in the biological passport.

WILBER, R. L., J. STRAY-GUNDERSEN, and B. D. LEVINE. Effect of Hypoxic "Dose" on Physiological Responses and Sea-Level Performance. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 39, No. 9, pp. 1590–1599, 2007.

Vedlegg 2: Informasjon til utøverne

Effekten av et typisk norsk høydetreningsregime på 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), endres hos elite utøvere i typiske utholdenhetsidretter etter et høydetreningsregime av typisk norsk standard. Jeg er en masterstudent 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 bloddoping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de naturlige endringene hos eliteutøvere i forbindelse med høydetrening kartlegges.

Til de som deltok i fjor: Vi har tatt i bruk en ny måte å gjennomføre pustinga på som innebærer at istedenfor å puste 12-14 minutter i ventilen, holder det med 2 min! Altså en stor fordel for de utålmodige av dere!

Hva innebærer studien?

Alle relevante variabler måles i forbindelse med 2-3 høydetreningsopphold. Målingene vil skje rett før avreise, ved hjemkomst og ca 10 dager etter hjemkomst. Måling av Hb_{masse} vil skje fortrinnsvis på NIH, men det kan også bli aktuelt at vi kommer på samlinger og måler. 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 noe sigaretter. 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 uten kjente negative konsekvenser for utøverne ut over at kondisjonen er nedsatt de 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. Dere vil i løpet av studien få undersøkt hvordan Hb-massen deres påvirkes av høydetreningen dere bedriver og derfor effekten av denne treningen.

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 gjenkjenner 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

Studien vil inkludere 24 landslagsutøvere i typiske utholdenhetsidretter. Disse 24 personene skal utgjøre 2 grupper med 12 i hver. Den ene gruppen skal være forsøksgruppen og skal bestå av utøvere som gjennomfører et høydetreningsregime etter norsk modell. Den andre gruppen skal bestå av utøvere på samme nivå som ikke gjennomfører den tilsvarende høydetreningen.. Utøverne må holde seg friske under høydeoppholdene. Dette for å kunne gjennomføre høydeoppholdet på en tilfredsstillende måte. Utøverne rekrutteres gjennom et samarbeid mellom Norges idrettshøgskole, Olympiatoppen og trenerne til de respektive utøverne. Utøvere som eventuelt blir tatt for ulovlig bruk av midler og metoder (bloddoping, tilførsel av kunstig EPO) som kan påvirke de hematologiske parameterne vil bli ekskludert 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).

Erytrocyttens 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 $VO_{2\text{maks}}$ -verdier er en viktig årsak til variasjon i fysisk 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 bloddoping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de endringene hos eliteutøvere i forbindelse med høydetrening kartlegges. Studien har til hensikt å undersøke variasjoner i B_{vet} og Hb-massen hos utholdenhetsutøvere på svært høyt nivå. Dette skal gjøres ved å måle Hb-massen 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 $VO_{2\text{maks}}$ -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. B_{vet} vil bli målt ved optimalisert karbon monoksid (CO) rebreathingmetode. Disse målingene vil bli gjort i sammenheng med 2-3 høydeopphold for forsøksgruppen og på tilsvarende tidspunkt for kontrollgruppen som ikke er i høyden. Målingene vil gjøres tett opptil avreise, ved hjemkomst fra høydeoppholdet og ca. 10 dager etter høydeoppholdet. I tillegg tas blodprøver som analyseres for Hct, [Hb] og ulike variabler knyttet til jernstatus på de samme tidspunktene. Ut fra disse prøvene og Hb-massen kan man også beregne BV, PV og EV. Målingene vil så godt det lar seg gjøres gjennomføres på NIH i Oslo.

På testdagen vil utøverne møte til avtalt tid og sted. Dette vil normalt være i Oslo, ved NIH. 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 blodddoping. Skal disse metodene kunne nyttes i antidopingarbeidet, er det viktig at de naturlige endringene hos eliteutøvere kartlegges. Utøvere som deltar i studien vil få effekten av sin høydetrening på ulike blodparametere 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 deltagere

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 idrettshøgskole 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 vitenskapelige 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 2010 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)