Naturwissenschaft

Bettina Majer

Untersuchung der körpereigenen Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter unter verschiedenen physiologischen Bedingungen

Doktorarbeit / Dissertation

Diplom.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de/ abrufbar.

Dieses Werk sowie alle darin enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsschutz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen, Auswertungen durch Datenbanken und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme. Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der fotomechanischen Wiedergabe (einschließlich Mikrokopie) sowie der Auswertung durch Datenbanken oder ähnliche Einrichtungen, vorbehalten.

Copyright © 2004 Diplom.de
ISBN: 9783832492144

https://www.diplom.de/document/224337

Bettina Majer

Untersuchung der körpereigenen Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter unter verschiedenen physiologischen Bedingungen

Diplom.de

Bettina Majer

Untersuchung der körpereigenen Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter unter verschiedenen physiologischen Bedingungen

Dissertation / Doktorarbeit
Deutsche Sporthochschule Köln
Fachbereich Institut für Biochemie
Abgabe Dezember 2004

Diplom.de

Diplomica GmbH
Hermannstal 119k
22119 Hamburg

Fon: 040 / 655 99 20
Fax: 040 / 655 99 222

agentur@diplom.de
www.diplom.de

ID 9214

ID 9214
Majer, Bettina: Untersuchung der körpereigenen Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter unter verschiedenen physiologischen Bedingungen
Hamburg: Diplomica GmbH, 2006
Zugl.: Deutsche Sporthochschule Köln, Dissertation / Doktorarbeit, 2004

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtes.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Informationen in diesem Werk wurden mit Sorgfalt erarbeitet. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Diplomarbeiten Agentur, die Autoren oder Übersetzer übernehmen keine juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für evtl. verbliebene fehlerhafte Angaben und deren Folgen.

Diplomica GmbH
http://www.diplom.de, Hamburg 2006
Printed in Germany

Autorenprofil

Bettina Majer
Haus Busch
41516 Grevenbroich

phone: +49 (02173) 2131 599
mobile: +49 (0173) 54 84 830

eMail: tina@majer-ce.de

Persönliche Daten:

Bettina M. Majer, geb. Bialas
Geboren am 17.01.1968 in Georgsmarienhütte
verheiratet

Eigenschaften und berufliche Schwerpunkte:

Stärken in der Organisation und im analytischen, wissenschaftlichen Problemlösen, hohe Einsatzbereitschaft

Meine beruflichen Schwerpunkte liegen in der EPO / Anti-Doping Forschung im Ausdauer- und Sporthochleistungsbereich. In der Zusammenarbeit mit den Fachverbänden (IOC, WADA, NADA, Sportverbände) wurden neue Analyse Methoden erfolgreich eingeführt.

Zusätzlich habe ich meine Arbeit als Gesundheits- und Präventionssportlehrerin sowie Ausbildungen in der Sportverwaltung fortgeführt und abgeschlossen.

Akademische Ausbildung:

1987/88 - 1990	Studiengang Elektrotechnik an der Fachhochschule Köln
1988 - 1989	Studium der Biologie an der University of Portland, USA
1990 - 1995	Studium der Sportwissenschaften an der Deutschen Sporthochschule Köln
10.08.1995	Prüfung zur Diplom-Sportwissenschaftlerin
1992/93 - 1998	Studiengang Biologie (Lehramt Sekundarstufen I und II) an der Universität zu Köln
05.05.1998	Erste Staatsprüfung für das Lehramt Biologie
1999 - 2005	Promotionsstudium an der Deutschen Sporthochschule Köln (Biochemie und Sportmedizin)
22.09.2005	Disputationsprüfung

Beruflicher Werdegang:

1998 - dato	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Biochemie an der Deutschen Sporthochschule in Köln / Manfred-Donike-Gesellschaft, Projektleiterin EPO Forschung und Analyse. Nachweis von rekombinanten Wachstumshormonen Forschung zum Nachweis von homolger und autologer Bluttransfusion im Sport

Extracurriculare Ausbildungen:

- DSB-Vereinsmanagerin A
- DVGS-Rückenschulleiterin
- DVGS-Osteoporose Kursleiterin
- Fachübungsleiterin Rehabilitationssport (Innere Organe)

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung ... 1

2 Literaturbesprechung ... 3

2.1 Historischer Hintergrund von Erythropoietin ... 3

2.2 Molekularstruktur von EPO ... 5

2.3 Regulation der Erythropoese ... 7

2.4 Morphologische Zellveränderungen während der Erythropoese ... 9

2.5 Abbau von Erythropoietin ... 10

2.6 Einflussfaktoren der Erythropoese ... 11

2.7 Korrelierende Parameter der Erythropoese ... 12

2.7.1 Ferritin – Speichereisen ... 12

2.7.2 Transferrin ... 13

2.7.3 Transferrin-Rezeptor (TFR) ... 13

2.7.4 Hämatologische Parameter ... 14

2.7.4.1 Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten ... 14

2.7.4.2 Hämoglobin (Hb) ... 15

2.7.4.3 Hämatokrit (Hct) ... 16

2.7.4.4 Mittleres korpuskuläres Erthrozyten-Volumen (MCV) ... 16

2.7.4.5 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Erythrozyten (MCH) ... 16

2.7.4.6 Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC und CHCM) ... 16

2.7.4.7 Prozentualer Anteil mikrozytärer und makrozytärer Erythrozyten ... 17

2.7.4.8 Hypochrome und Hyperchrome Erythrozyten ... 17

2.7.4.9 Retikulozytenalter ... 18

2.7.4.10 Mittleres Zellvolumen der Retikulozyten (MCVr) ... 18

2.7.4.11 Mittlere Hämoglobin-Konzentration eines Retikulozyten (CHCMr) ... 19

2.7.4.12 Zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Retikulozyten (CHr) ... 19

2.8 Rekombinantes Erythropoietin (rhEPO) ... 19

2.8.1 Klinische Bedeutung von rhEPO ... 20

2.8.2 Pharmakokinetik von rhEPO ... 20

2.9 Erythropoietin und Sport ... 22

3 Material und Methoden ... 25

3.1 Studiendesign ... 25

3.1.1 Untersuchung der circadianen Rhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Tagesstudie) ... 25

3.1.2 Untersuchung der Jahresrhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Jahresstudie) ... 27

3.1.3 Untersuchungen des Einflusses von sportlicher Ausdauerbelastung unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter am Beispiel eines Straßenradrennens und eines Stadtmarathons ... 29

3.1.4 Untersuchung des Einflusses von Langzeitflügen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter (Hypoxie-Studie) ... 30

3.2 Zielpopulation / Probandengut ... 32

3.2.1 Anzahl der Probanden ... 32

3.2.2 Einschlussuntersuchung ... 32

3.2.2.1 EKG, Herzfrequenz ... 33

3.2.2.2 Blutdruck ... 33

3.2.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien ... 33

3.2.4 Kriterien für die Randomisierung ... 34

3.2.5 Abbruchkriterien ... 34

3.2.6 Komplikationen und Risiken durch die Untersuchungsmethoden ... 34

3.2.7 Form und Inhalt der Probandeninformation ... 35

3.2.8 Datenschutz und Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht ... 35

3.3 Bestimmung von Erythropoietin ... 36

3.3.1 Test Prinzip: Immunoassay ... 36

3.3.2 Test Prinzip: Chemilumineszens ... 37

3.4 Bestimmung von Ferritin und löslichen Transferrinrezeptor ... 38

3.5 Linearitätsbereiche und Probenvolumen des Advantages ... 38

3.6 Gesamtprotein Bestimmung ... 38

3.7 Bestimmung der hämatologischen Parameter ... 39

3.8 Präzision ... 42

3.8.1 Inter- und Intraassay Präzision von EPO ... 43

3.8.2 Inter- und Intraassay Präzision von Ferritin ... 43

3.8.3 Inter- und Intraassay Präzision von sTFR ... 43

3.8.4 Inter- und Intraassay Präzision von Gesamtprotein ... 44

3.8.5 Intraassay Präzision der hämatologischen Parameter ... 44

3.9 Analytische Sensitivität (Nachweis- und Bestimmungsgrenze) ... 45

3.10 Blutproben und Blutentnahmemenge ... 45

3.11 Statistik ... 46

4 Ergebnisse ... 47

4.1 Untersuchung der circadianen Rhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Tagesstudie) ... 47

4.1.1 Erythropoietin (EPO) ... 47

4.1.2 Ferritin ... 49

4.1.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR) ... 52

4.1.4 Gesamtprotein ... 55

4.1.5 Erythrozyten ... 58

4.1.6 Hämoglobin (Hb) ... 61

4.1.7 Hämatokrit (Hct) ... 63

4.1.8 Mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen (MCV) ... 66

4.1.9 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Erythrozyten (MCH) ... 69

4.1.10 Mittlere berechnete korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (MCHC) ... 71

4.1.11 Mittlere gemessene korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (CHCM) ... 73

4.1.12 Anzahl der Retikulozyten (#Reti) ... 76

4.1.13 Prozentualer Anteil der Retikulozyten bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten (%Reti) ... 79

4.1.14 Prozentualer Anteil mikrozytärer Erythrozyten (%Mirko) ... 82

4.1.15 Prozentualer Anteil makrozytärer Erythrozyten (%Makro) ... 85

4.1.16 Hypochrome Erythrozyten (%Hypo) ... 88

4.1.17 Hyperchrome Erythrozyten (%Hyper) ... 91

4.1.18 Gering fluoreszierende Retikulozyten (%LFR) ... 94

4.1.19 Mittel fluoreszierende Retikulozyten (%MFR) ... 96

4.1.20 Hochfluoreszierende Retikulozyten (%HFR) ... 99

4.1.21 Mittleres Zellvolumen der Retikulozyten (MCVr) ... 101

4.1.22 Mittlere Hämoglobin-Konzentration eines Retikulozyten (CHCMr) ... 104

4.1.23 Zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Retikulozyten (CHr) ... 106

4.2 Untersuchung der Jahresrhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Jahresstudie) ... 109

4.2.1 Erythropoietin (EPO) ... 109

4.2.2 Ferritin ... 111

4.2.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR) ... 114

4.2.4 Gesamtprotein ... 115

4.2.5 Erythrozyten ... 119

4.2.6 Hämoglobin (Hb) ... 120

4.2.7 Hämatokrit (Hct) ... 123
4.2.8 Mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen (MCV) ... 125
4.2.9 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt (MCH) ... 127
4.2.10 Mittlere berechnete korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC) ... 129
4.2.11 Anzahl der Retikulozyten (#Reti) ... 131
4.2.12 Prozentualer Anteil der Retikulozyten bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten (%Reti) ... 134
4.2.13 Prozentualer Anteil mikrozytärer Erythrozyten (%Mikro) ... 136
4.2.14 Prozentualer Anteil makrozytärer Erythrozyten (%Makro) ... 138
4.2.15 Hypochrome Erythrozyten (%Hypo) ... 141
4.2.16 Hyperchrome Erythrozyten (%Hyper) ... 143
4.2.17 Gering fluoreszierende Retikulozyten (%LFR) ... 145
4.2.18 Mittelfluoreszierende Retikulozyten (%MFR) ... 148
4.2.19 Hochfluoreszierende Retikulozyten (%HFR) ... 150
4.2.20 Mittleres Zellvolumen der Retikulozyten (MCVr) ... 153
4.2.21 Mittlere Hämogobin-Konzentration eines Retikulozyten (CHCMr) ... 155
4.2.22 Zelluläres Hämoglobin eines Retikulozyten (CHr) ... 158
4.3 Untersuchung des Einflusses von sportlicher Ausdauerbelastung unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter am Beispiel eines Straßenradrennens ... 162
4.3.1 Erythropoietin (EPO) ... 162
4.3.2 Ferritin ... 163
4.3.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR) ... 165
4.3.4 Gesamtprotein ... 166
4.3.5 Leukozyten ... 167
4.3.6 Erythrozyten ... 168
4.3.7 Hämoglobin (Hb) ... 169
4.3.8 Hämatokrit (Hct) ... 171
4.3.9 Mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen (MCV) ... 172
4.3.10 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Erythrozyten (MCH) ... 173
4.3.11 Mittlerer korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC) ... 174
4.3.12 Anzahl der Retikulozyten (#Reti) ... 175
4.3.13 Prozentualer Anteil der Retikulozyten bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten (%Reti) ... 177
4.3.14 Prozentualer Anteil mikrozytärer Erythrozyten (%Mikro) ... 178
4.3.15 Prozentualer Anteil makrozytärer Erythrozyten (%Makro) ... 179

4.3.16 Hypochrome Erythrozyten (%Hypo) ... 180
4.3.17 Hyperchrome Erythrozyten (%Hyper) ... 182
4.3.18 Gering-, mittel- und hochfluoreszierende Retikulozyten (%LFR, %MFR und %HFR) ... 183
4.3.19 Mittleres Zellvolumen eines Retikulozyten (MCVr) ... 185
4.3.20 Mittlere Hämoglobin-Konzentration eines Retikulozyten (CHCMr) ... 186
4.3.21 Zelluläres Hämoglobin eines Retikulozyten (CHr) ... 187
4.4 Untersuchung des Einflusses von sportlicher Ausdauerbelastung unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter am Beispiel eines Stadtmarathons ... 189
4.4.1 Erythropoietin (EPO) ... 189
4.4.2 Ferritin ... 190
4.4.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR) ... 191
4.4.4 Gesamtprotein ... 192
4.4.5 Leukozyten ... 193
4.4.6 Erythrozyten ... 194
4.4.7 Hämoglobin (Hb) ... 195
4.4.8 Hämatokrit (Hct) ... 197
4.4.9 Mittleres korpuskuläre Erythrozyten-Volumen (MCV) ... 198
4.4.10 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt eines Erythrozyten (MCH) ... 199
4.4.11 Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (MCHC) ... 200
4.4.12 Anzahl der Retikulozyten (#Reti) ... 202
4.4.13 Prozentualer Anteil der Retikulozyten bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten (%Reti) ... 203
4.4.14 Prozentualer Anteil mikrozytärer Erythrozyten (%Mikro) ... 204
4.4.15 Prozentualer Anteil makrozytärer Erythrozyten (%Makro) ... 205
4.4.16 Hypochrome Erythrozyten (%Hypo) ... 206
4.4.17 Hyperchrome Erythrozyten (%Hyper) ... 207
4.4.18 Gering-, mittel- und hochfluoreszierende Retikulozyten (%LFR, %MFR und %HFR) ... 209
4.4.19 Mittleres Zellvolumen eines Retikulozyten (MCVr) ... 211
4.4.20 Mittlere Hämoglobin-Konzentration eines Retikulozyten (CHCMr) ... 212
4.4.21 Zelluläres Hämoglobin eines Retikulozyten (CHr) ... 213
4.5 Untersuchung des Einflusses von Langzeitflügen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter (Hypoxie-Studie) ... 214

4.5.1 Erythropoietin (EPO) ... 214
4.5.2 Ferritin ... 216
4.5.3 Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR) ... 218
4.5.4 Gesamtprotein ... 220
4.5.5 Leukozyten ... 222
4.5.6 Erythrozyten ... 223
4.5.7 Hämoglobin (Hb) ... 225
4.5.8 Hämatokrit (Hct) ... 226
4.5.9 Mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen (MCV) ... 228
4.5.10 Mittlerer zellulärer Hämoglobin-Gehalt (MCH) ... 230
4.5.11 Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (MCHC) ... 232
4.5.12 Anzahl der Retikulozyten (#Reti) ... 233
4.5.13 Prozentualer Anteil an Retikulozyten bezogen auf die Anzahl der Erythrozyten (%Reti) ... 235
4.5.14 Gering-, mittel- und hochfluoreszierende Retikulozyten (%LFR, %MFR und %HFR) ... 236
4.6 Interlabor-Vergleich ... 240

5 Diskussion ... 244
5.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse zur circadiane Rhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Tagesstudie) ... 244
5.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse zur Jahresrhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese (Jahresstudie) ... 254
5.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse zum Einfluss von sportlicher Ausdauerbelastung unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter am Beispiel eines Straßenradrennens ... 260
5.4 Diskussion der Untersuchungsergebnisse zum Einfluss von sportlicher Ausdauerbelastung unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter am Beispiel eines Stadtmarathons ... 264
5.5 Diskussion der Untersuchungsergebnisse zum Einfluss von Langzeitflügen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter (Hypoxie-Studie) ... 268
5.6 Diskussion der Ergebnisse des Interlabor-Vergleichs ... 273

6 Zusammenfassung ... 275

7 Literaturverzeichnis ... 278

8 Anhang ... 297

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Schematische Darstellung von Erythropoietin. N=N-Acetyl-D-Glucosamin, M=D-Mannose, S=N-Acetylneuraminsäure, G=D-Galactose, F=L-Fucose [189] 6

Abb. 2: Feedback-Regulation der Bildung von roten Blutzellen nach Erslev [46, 51] 7

Abb. 3: Entwicklung der hämatopoetischen Zellreihen aus der pluripotenten Stammzelle (aus [46, 51]) 9

Abb. 4: Plasmakonzentrationen nach der ersten i.v. Injektion (80 U/kg) von rhEPO (durchgezogene Linie) und nach 3 Monaten rhEPO Therapie (n=10, gestrichelte Linie). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant (U- Test p≤0.005) aus [101]. 21

Abb. 5: Plasmakonzentrationen nach der ersten i.v. Injektion (80 U/kg; n=19) und nach der ersten subkutanen Applikation (n=9) aus [101]. 21

Abb. 6: Sandwich-Komplex des chemilumineszens Immunoassays 36

Abb. 7: Circadiane Rhythmik von EPO 47

Abb. 8: EPO-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden 48

Abb. 9: Circadiane Rhythmik der EPO-Konzentration im Blutserum der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 49

Abb. 10: Circadiane Rhythmik der EPO-Konzentration im Blutserum in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 49

Abb. 11: Ferritin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden 50

Abb. 12: Ferritin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 51

Abb. 13: Ferritin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 51

Abb. 14: MW ± SD der Ferritin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlecht 52

Abb. 15: sTFR-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden 52

Abb. 16: sTFR-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 54

Abb. 17: sTFR-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 54

Abb. 18: Gesamtprotein-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden 55

Abb. 19: Gesamtprotein-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 56

Abb. 20: Gesamtprotein-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 57

Abb. 21: MW ± SD von Gesamtprotein über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlecht ... 57

Abb. 22: Erythrozytenzahl pro µl Blut über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 58

Abb. 23: Erythrozytenzahl pro µl Blut über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 59

Abb. 24: Erythrozytenzahl pro µl Blut über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 59

Abb. 25: MW ± SD der Erythrozytenzahl pro µl Blut über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlecht ... 60

Abb. 26: Hämoglobin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 61

Abb. 27: Hämoglobin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 62

Abb. 28: Hämoglobin-Konzentration über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 62

Abb. 29: Hämatokrit über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 63

Abb. 30: Hämatokrit über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 64

Abb. 31: Hämatokrit über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 65

Abb. 32: MW ± SD des Hämatokrits über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht ... 66

Abb. 33: MCV über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 66

Abb. 34: MW ± SD des MCV über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlechtern ... 67

Abb. 35: MCV über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 68

Abb. 36: MCV über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 68

Abb. 37: MCH über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 69

Abb. 38: MCH über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 70

Abb. 39: MCH über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 70

Abb. 40: MCHC über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 71

Abb. 41: MCHC über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 72

Abb. 42: MCHC über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 72

Abb. 43: CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 73

Abb. 44: MW ± SD von CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht ... 74

Abb. 45: CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 74

Abb. 46: CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 75

Abb. 47: CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden in den Leistungsgruppen, aufgeteilt nach Sportarten und Geschlecht 75

Abb. 48: CHCM über eine Zeitspanne von 24 Stunden in den Freizeitgruppen, aufgeteilt nach Sportarten und Geschlecht 76

Abb. 49: Anzahl der Retikulozyten über eine Zeitspanne von 24 Stunden 76

Abb. 50: Anzahl der Retikulozyten über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 77

Abb. 51: Anzahl der Retikulozyten über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 78

Abb. 52: MW ± SD der Anzahl der Retikulozyten über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht 79

Abb. 53: %Reti über eine Zeitspanne von 24 Stunden 79

Abb. 54: MW ± SD des Parameters %Reti im Mittel über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlecht 80

Abb. 55: %Reti über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 81

Abb. 56: %Reti über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 81

Abb. 57: %Mikro über eine Zeitspanne von 24 Stunden 82

Abb. 58: MW ± SD des Parameters %Mikro über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen und Männer 82

Abb. 59: %Mikro über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 83

Abb. 60: %Mikro über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 84

Abb. 61: %Makro über eine Zeitspanne von 24 Stunden 85

Abb. 62: %Makro über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 86

Abb. 63: %Makro über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 86

Abb. 64: MW ± SD des Parameters %Makro über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht 87

Abb. 65: %Hypo über eine Zeitspanne von 24 Stunden 88

Abb. 66: %Hypo über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 89

Abb. 67: %Hypo über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 90

Abb. 68: MW ± SD hypochromer Erythrozyten beider Geschlechter über 24 Stunden 90
Abb. 69: %Hyper über eine Zeitspanne von 24 Stunden 91
Abb. 70: MW ± SD der %Hyper über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen und Männer 92
Abb. 71: %Hyper über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 93
Abb. 72: %Hyper über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 93
Abb. 73: %LFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden 94
Abb. 74: %LFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 95
Abb. 75: %LFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 95
Abb. 76: MW ± SD des Parameters %LFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden, aufgeteilt nach Geschlecht 96
Abb. 77: %MFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden 96
Abb. 78: %MFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 97
Abb. 79: %MFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 98
Abb. 80: MW ± SD des Parameters %MFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht 98
Abb. 81: %HFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden 99
Abb. 82: %HFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 100
Abb. 83: %HFR über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 100
Abb. 84: MCVr über eine Zeitspanne von 24 Stunden 101
Abb. 85: MW ± SD des Parameters MCVr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen und Männer 102
Abb. 86: MCVr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 103
Abb. 87: MCVr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 103
Abb. 88: CHCMr über eine Zeitspanne von 24 Stunden 104
Abb. 89: MW ± SD des Parameters CHCMr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer und Frauen 105
Abb. 90: CHCMr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in den Freizeitgruppen, aufgeteilt nach Sportarten und Geschlecht 105
Abb. 91: CHCMr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in den Leistungsgruppen, aufgeteilt nach Sportarten und Geschlecht 106

Abb. 92: CHr über eine Zeitspanne von 24 Stunden 107

Abb. 93: MW ± SD des Parameters CHr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen und Männer 107

Abb. 94: CHr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 108

Abb. 95: CHr über eine Zeitspanne von 24 Stunden in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 108

Abb. 96: MW ± SD der EPO-Konzentration bei Männern und Frauen im Jahresverlauf 109

Abb. 97: Jahresverlauf des Parameters EPO in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 110

Abb. 98: Jahresverlauf des Parameters EPO in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 111

Abb. 99: MW ± SD des Parameters Ferritin in der Gruppe der Männer und Frauen im Jahresverlauf 112

Abb. 100: MW ± SD des Parameters Ferritin aufgeteilt nach Sportarten im Jahresverlauf (Rad: n=146; Lauf: n=146; Kraft: n=134 Serumproben) 112

Abb. 101: Jahresverlauf des Parameters Ferritin in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 113

Abb. 102: Jahresverlauf des Parameters Ferritin in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 113

Abb. 103: MW ± SD des Parameters sTFR in der Gruppe der Frauen und Männer im Jahresverlauf 114

Abb. 104: Jahresverlauf des Parameters sTFR in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 115

Abb. 105: Jahresverlauf des Parameters sTFR in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 115

Abb. 106: MW ± SD des Parameters Gesamtprotein in der Gruppe der Frauen und Männer im Jahresverlauf 116

Abb. 107: Jahresverlauf des Parameters Gesamtprotein in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 117

Abb. 108: Jahresverlauf des Parameters Gesamtprotein in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 117

Abb. 109: Jahresverlauf der Anzahl der Erythrozyten (MW ± SD) in der Gruppe der Frauen und Männer 119

Abb. 110: Jahresverlauf der Anzahl Erythrozyten, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 120

Abb. 111: Jahresverlauf der Hämoglobin-Konzentration (MW ± SD) in der Gruppe der Frauen und Männer 121

Abb. 112: Jahresverlauf der Hämoglobin-Konzentration in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 122

Abb. 113: Jahresverlauf der Hämoglobin-Konzentration in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 122

Abb. 114: Jahresverlauf des Parameters Hämatokrit (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht ... 123

Abb. 115: Jahresverlauf des Parameters Hämatokrit in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 124

Abb. 116: Jahresverlauf des Parameters Hämatokrit in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 124

Abb. 117: Jahresverlauf des Parameters MCV (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht ... 125

Abb. 118: Jahresverlauf des Parameters MCV in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 126

Abb. 119: Jahresverlauf des Parameters MCV in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 126

Abb. 120: Jahresverlauf des Parameters MCH (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht ... 127

Abb. 121: Jahresverlauf des Parameters MCH in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 128

Abb. 122: Jahresverlauf des Parameters MCH in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 128

Abb. 123: Jahresverlauf des Parameters MCHC (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht ... 129

Abb. 124: Jahresverlauf des Parameters MCHC in der Gruppe der Männer, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 130

Abb. 125: Jahresverlauf des Parameters MCHC in der Gruppe der Frauen, aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 130

Abb. 126: Anzahl der Retikulozyten (MW ± SD) im Jahresverlauf, aufgeteilt nach Geschlecht ... 132

Abb. 127: Anzahl der Retikulozyten im Jahresverlauf in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 133

Abb. 128: Anzahl der Retikulozyten im Jahresverlauf in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 133

Abb. 129: %Reti (MW ± SD) im Jahresverlauf aufgeteilt nach Geschlecht ... 134

Abb. 130: %Reti im Jahresverlauf in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 135

Abb. 131: %Reti im Jahresverlauf in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 135

Abb. 132: %Mikro (MW ± SD) im Jahresverlauf, aufgeteilt nach Geschlecht ... 136

Abb. 133: %Mikro im Jahresverlauf in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 137

Abb. 134: %Mikro im Jahresverlauf in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 137

Abb. 135: %Makro (MW ± SD) im Jahresverlauf, aufgeteilt nach Geschlecht ... 138

Abb. 136: %Makro im Jahresverlauf in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau ... 139

Abb. 137: %Makro im Jahresverlauf in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 140
Abb. 138: %Hypo (MW ± SD) im Jahresverlauf, aufgeteilt nach Geschlecht 141
Abb. 139: %Hypo im Jahresverlauf in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 142
Abb. 140: %Hypo im Jahresverlauf in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 142
Abb. 141: Jahresverlauf des Parameters %Hyper (MW ± SD) bei Frauen und Männern 143
Abb. 142: Jahresverlauf des Parameters %Hyper in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 144
Abb. 143: Jahresverlauf des Parameters %Hyper in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 145
Abb. 144: Jahresverlauf des Parameters LFR (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht 146
Abb. 145: Jahresverlauf des Parameters LFR bei den Männern aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 147
Abb. 146: Jahresverlauf des Parameters LFR bei den Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 147
Abb. 147: Jahresverlauf des Parameters %MFR (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht 148
Abb. 148: Jahresverlauf des Parameters %MFR in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 149
Abb. 149: Jahresverlauf des Parameters %MFR in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 150
Abb. 150: Jahresverlauf des Parameters %HFR (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht 151
Abb. 151: Jahresverlauf des Parameters %HFR in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 152
Abb. 152: Jahresverlauf des Parameters %HFR in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 152
Abb. 153: Jahresverlauf des Parameters MCVr (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht 153
Abb. 154: Jahresverlauf des Parameters MCVr in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 154
Abb. 155: Jahresverlauf des Parameters MCVr in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 155
Abb. 156: Jahresverlauf des Parameters CHCMr (MW ± SD) aufgeteilt nach Geschlecht 156
Abb. 157: Jahresverlauf des Parameters CHCMr in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 157
Abb. 158: Jahresverlauf des Parameters CHCMr in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportarten und Leistungsniveau 158

Abb. 159: Jahresverlauf des Parameters CHr (MW ± SD) in der Gruppe der Frauen und Männer 159
Abb. 160: Jahresverlauf des Parameters CHr in der Gruppe der Männer aufgeteilt nach Sportart und Leistungsniveau 160
Abb. 161: Jahresverlauf des Parameters CHr in der Gruppe der Frauen aufgeteilt nach Sportart und Leistungsniveau 161
Abb. 162: EPO-Konzentration vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 162
Abb. 163: Ferritin vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 164
Abb. 164: sTFR vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 165
Abb. 165: Gesamtprotein vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 166
Abb. 166: Leukozyten vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 167
Abb. 167: Erythrozyten vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 169
Abb. 168: Hämoglobin vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 170
Abb. 169: Hämatokrit vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 171
Abb. 170: MCV vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 172
Abb. 171: MCH vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 173
Abb. 172: MCHC vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 174
Abb. 173: Anzahl der Retikulozyten vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 176
Abb. 174: %Reti vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 177
Abb. 175: %Mikrozyten vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 178
Abb. 176: %Makrozyten vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 180
Abb. 177: %Hypo vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 181
Abb. 178: %Hyper vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 182
Abb. 179: %LFR, %MFR und %HFR vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 183
Abb. 180: MCVr vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 185
Abb. 181: CHCMr vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 187
Abb. 182: CHr vor und nach einem Radrennen aufgeteilt nach Geschlecht 188
Abb. 183: EPO vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 189
Abb. 184: Ferritin vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 190
Abb. 185: sTFR vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 191
Abb. 186: Gesamtprotein vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 192
Abb. 187: Leukozyten vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 194

Abb. 188: Erythrozyten vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 195
Abb. 189: Hämoglobin vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 196
Abb. 190: Hämatokrit vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 197
Abb. 191: MCV vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 198
Abb. 192: MCH vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 199
Abb. 193: MCHC vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 201
Abb. 194: Anzahl der Retikulozyten vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 202
Abb. 195: %Reti vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 203
Abb. 196: %Mikro vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 204
Abb. 197: %Makro vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 206
Abb. 198: %Hypo vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 207
Abb. 199: %Hyper vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 208
Abb. 200: %LFR, %MFR und %HFR vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 209
Abb. 201: MCVr vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 211
Abb. 202: CHCMr vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 212
Abb. 203: CHr vor und nach einem Marathon aufgeteilt nach Geschlecht 213
Abb. 204: EPO-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 214
Abb. 205: Ferritin-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 216
Abb. 206: sTFR-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 218
Abb. 207: Gesamtprotein-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 220
Abb. 208: Leukozyten-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 222
Abb. 209: Erythrozyten-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 224
Abb. 210: Hämoglobin-Konzentration unter dem Einfluss von Langzeitflügen 225
Abb. 211: Hämatokrit unter dem Einfluss von Langzeitflügen 227
Abb. 212: MCV unter dem Einfluss von Langzeitflügen 229
Abb. 213: MCH unter dem Einfluss von Langzeitflügen 230
Abb. 214: MCHC unter dem Einfluss von Langzeitflügen 232
Abb. 215: Anzahl der Retikulozyten unter dem Einfluss von Langzeitflügen 234
Abb. 216: %Reti unter dem Einfluss von Langzeitflügen 235
Abb. 217: %LFR, %MFR und %HFR unter dem Einfluss von Langzeitflügen 237
Abb. 218: Interlabor-Vergleich am Beispiel EPO 241
Abb. 219: Vergleich der Messergebnisse ermittelt in Köln und Oslo 242
Abb. 220: Vergleich der Messergebnisse ermittelt in Köln und Kreischa 242
Abb. 221: Vergleich der Messergebnisse ermittelt in Oslo und Kreischa 243

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Referenzwerte der Parameter Erythrozyten, #Reti, %Reti, Leukozyten und Thrombozyten 15

Tab. 2: Anthropometrische Daten der Probanden der Tagesstudie 26

Tab. 3: Anthropometrische Daten der Probanden der Jahresstudie 28

Tab. 4: Anthropometrische Daten der gut trainierten Probanden des Straßenradrennens 29

Tab. 5: Anthropometrische Daten der gut trainierten Probanden des Stadtmarathons 29

Tab. 6: Anthropometrische Daten der Probanden der Hypoxie-Studie 30

Tab. 7: Blutabnahme-Schema der Hypoxie-Studie 31

Tab. 8: Inter- und Intraassay Präzision von Ferritin 43

Tab. 9: Inter- und Intraassay Präzision von sTFR 43

Tab. 10: Intraassay Präzision der hämatologischen Parameter 44

Tab. 11: Analytische Sensitivität der EPO, sTFR und Ferritin-Assays 45

Tab. 12: Mittelwert ± Standardabweichung der EPO-Konzentration in der Tagesstudie 48

Tab. 13: Mittelwert ± Standardabweichung des Parameters Ferritin in der Tagesstudie 50

Tab. 14: Mittelwert ± Standardabweichung des Parameters sTFR in der Tagesstudie 53

Tab. 15: Statistischer Vergleich zwischen den Sportarten in der Gruppe der Frauen 53

Tab. 16: Mittelwert ± Standardabweichung der Gesamtprotein-Konzentration in der Tagesstudie 55

Tab. 17: Mittelwert ± Standardabweichung der Gesamtprotein-Konzentration [g/dl] beider Geschlechter aufgeteilt nach Sportarten 56

Tab. 18: Mittelwert ± Standardabweichung der Erythrozyten über 24 Stunden 60

Tab. 19: Mittelwert ± Standardabweichung der Hämoglobin-Konzentration über 24 Stunden 61

Tab. 20: Hb-Konzentration der Kraftsportler/innen aufgeteilt nach Freizeit und Leistungsgruppe 63

Tab. 21: Hämatokrit – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden 64

Tab. 22: MCV – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden 67

Tab. 23: MCH – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden 69

Tab. 24: MCHC – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden aufgeteilt nach Geschlecht 71

Tab. 25: CHCM – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 73

Tab. 26: Anzahl der Retikulozyten im Mittel ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 77

Tab. 27: %Reti – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 80

Tab. 28: %Mikro – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 83

Tab. 29: %Makro – Mittelwerte ± Standardabweichung über einen Zeitraum von 24 Stunden ... 85

Tab. 30: Mittlerer prozentualer Anteil an Makrozyten aufgeteilt nach Leistungsniveau über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 87

Tab. 31: %Hypo – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 88

Tab. 32: %Hyper – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 91

Tab. 33: %LFR – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 94

Tab. 34: %MFR – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 97

Tab. 35: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung über 24 Stunden ... 99

Tab. 36: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung aufgeteilt nach Sportarten ... 100

Tab. 37: MCVr – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 102

Tab. 38: CHCMr – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 104

Tab. 39: CHr – Mittelwert ± Standardabweichung über eine Zeitspanne von 24 Stunden ... 106

Tab. 40: EPO-Konzentration – Mittelwert ± Standardabweichung über ein Jahr ... 109

Tab. 41: Ferritin – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 112

Tab. 42: sTFR – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 114

Tab. 43: Gesamtprotein – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 116

Tab. 44: Leukozyten – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 118

Tab. 45: Erythrozyten – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 119

Tab. 46: Hämoglobin – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 121

Tab. 47: Hct – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 123

Tab. 48: MCV – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 126

Tab. 49: MCH – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 128

Tab. 50: MCHC – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 130

Tab. 51: Mittelwert ± Standardabweichung der Anzahl der Retikulozyten im Jahresmittel ... 132

Tab. 52: %Reti – Mittelwerte ± Standardabweichung im Jahresmittel ... 135

Tab. 53: %Mikro – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 136
Tab. 54: %Makro – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel..... 139
Tab. 55: %Hypo – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 141
Tab. 56: %Hyper – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 143
Tab. 57: %LFR – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 146
Tab. 58: %MFR – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 149
Tab. 59: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel..... 151
Tab. 60: MCVr – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 153
Tab. 61: CHCMr – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel..... 156
Tab. 62: CHr – Mittelwert ± Standardabweichung im Jahresmittel 159
Tab. 63: EPO-Konzentration [mU/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen..... 163
Tab. 64: Ferritin [ng/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 164
Tab. 65: sTFR-Konzentration [mmol/L] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen..... 165
Tab. 66: Gesamtprotein [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 166
Tab. 67: Leukozyten [10^3/µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 168
Tab. 68: Erythrozyten [10^6/µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 169
Tab. 69: Hämoglobin [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 170
Tab. 70: Hct [%] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 171
Tab. 71: MCV [fl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 172
Tab. 72: MCH [pg] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 174
Tab. 73: MCHC [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 175
Tab. 74: #Reti [10^9/l] – Mittelwerte ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 176
Tab. 75: %Reti – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 178
Tab. 76: %Mikro – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 179
Tab. 77: %Makro – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 180

Tab. 78: %Hypo – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 181

Tab. 79: %Hyper – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 182

Tab. 80: %LFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 184

Tab. 81: %MFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 184

Tab. 82: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 184

Tab. 83: MCVr [fl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 186

Tab. 84: CHCMr [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 187

Tab. 85: CHr [pg] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Straßenradrennen 188

Tab. 86: EPO [mU/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 190

Tab. 87: Ferritin [ng/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 191

Tab. 88: sTFR [nmol/l] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 192

Tab. 89: Gesamtprotein [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 193

Tab. 90: Leukozyten [10^3 /µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 194

Tab. 91: Erythrozyten [10^6/µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 195

Tab. 92: Hämoglobin [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 196

Tab. 93: Hct – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 198

Tab. 94: MCV [fl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 199

Tab. 95: MCH [pg] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 200

Tab. 96: MCHC [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 201

Tab. 97: #Reti [10^9/l] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 203

Tab. 98: %Reti – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 204

Tab. 99: %Mikro – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 205

Tab. 100: %Makro – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 206

Tab. 101: %Hypo – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 207

Tab. 102: %Hyper – Mittelwerte ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 208

Tab. 103: %LFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 210

Tab. 104: %MFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 210

Tab. 105: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 210

Tab. 106: MCVr [fl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 211

Tab. 107: CHCMr [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 212

Tab. 108: CHr [pg] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach einem Marathon 213

Tab. 109: EPO [mU/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 215

Tab. 110: Ferritin [ng/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 217

Tab. 111: sTFR [nmol/l] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 219

Tab. 112: Gesamtprotein [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 221

Tab. 113: Leukozyten [10^3 /µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 223

Tab. 114: Erythrozyten [10^6 /µl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 224

Tab. 115: Hämoglobin [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 226

Tab. 116: Hct [%] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 227

Tab. 117: MCV [fl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 229

Tab. 118: MCH [pg] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 231

Tab. 119: MCHC [g/dl] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 233

Tab. 120: #Reti [10^9/l] – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 234

Tab. 121: %Reti – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 236

Tab. 122: %LFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 238

Tab. 123: %MFR – Mittelwerte ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 238

Tab. 124: %HFR – Mittelwert ± Standardabweichung vor und nach Langzeitflügen 239

Tab. 125: EPO [mU/ml] – Mittelwert ± Standardabweichung ermittelt in den verschiedenen Laboratorien 240

Tab. 126: Signifikanzen des Interlabor-Vergleichs 241

Abkürzungsverzeichnis:

#Reti	Anzahl der Retikulozyten
%Hyper	Prozent hyperchrome Erythrozyten
%Hypo	Prozent hypochrome Erythrozyten
%Makro	Prozent Makrozyten
%Mikro	Prozent Mikrozyten
%Reti	Prozent Retikulozyten
µl	Mikroliter
AK	Antikörper
AS	Aminosäure
BE	Blutabnahme
BFU-E	burst forming units
CFU-E	colony forming units
CHCM	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (gemessen)
CHCMr	Mittlere Zell-Hämoglobinkonzentration der Retikulozyten
CHO-Zellen	Chinesische Hamster Ovarienzellen
CHr	Hämoglobingehalt der Retikulozyten
CSF	Kolonie-Stimulierender Faktor
CV	Variationskoeffizient
Dl	Deziliter
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DSHS Köln	Deutsche Sporthochschule Köln
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPO	Erythropoietin
FIS	Internationaler Skisport Verband
Fl	Femtoliter
Fr	Ferritin

G	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor
H	Stunden
Hb	Hämoglobin
HBOC	hemoglobin based oxygen carries
Hct	Hämatokrit
hEPO	Humanes Erythropoietin
HFR	Hochfluorszierende Retikulozyten
i.v.	intravenös
IAAF	Internationaler Leichtathletik Verband
IOC	Internationales Olympisches Komitee
IRF	immature retikulocyte fraction
Konz.	Konzentration
Leuko	Leukozyten
LFR	Niedrigfluoreszierende Retikulozyten
LUC	large unstained cells
Max	Maximum
MCH	Mittlerer absoluter Hämoglobingehalt eines Erythrozyten
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration eines Erythrozyten (berechnet)
MCHr	Hämoglobingehalt eines Retikulozyten
MCV	Mittleres korpuskuläre Zellvolumen eines Erythrozyten
MCVr	Mittleres korpuskuläre Zellvolumen eines Retikulozyten
MFR	Mittelfluoreszierende Retikulozyten
Min	Minimum
Ml	Milliliter
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert

N, n	Anzahl
NaOH	Natriumhydroxid
Nesp	Novel erythropoiesis stimulating protein
NID	NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS
O_2	Sauerstoff
o.g.	oben genannt
Pg	Pikogramm
pI	Isoelektrischer Punkt
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
QC	Qualitätskontrolle
RBC	Erythrozyten
Reti	Retikulozyten
rhEPO	Rekombinantes Erythropoietin
RUL	Relative Lichteinheit
s.c.	subkutan
s.o.	siehe oben
SCF	Stammzellfaktor
SD	Standardabweichung
SDS	Laurylsulfat
Spannweite	Maximum minus Minimum
Stdn.	Stunden
sTFR	löslicher Transferrin-Rezeptor
TFR	Transferrin-Rezeptor
Thrombo	Thrombozyten
u.U.	unter Umständen
U/L	Units per Liter
UCI	Internationaler Radsport Verband
Uhr	Uhrzeit
z.Z.	zur Zeit

1 Einleitung

Humanes Erythropoietin (EPO) wurde erstmals 1977 von Miyake, Kung und Goldwasser aus dem Urin von Patienten mit aplastischer Anämie isoliert [1]. Das humane endogene Glykoprotein EPO, das überwiegend in der Niere produziert wird, ist an der Differenzierung und Reifung der roten Blutzellen (Erythropoese) beteiligt.

Seit mehr als zehn Jahren wird dieses Hormon gentechnologisch hergestellt und als rekombinantes EPO (rhEPO) zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Es findet Anwendung bei der Behandlung renaler Anämie, aber auch bei der Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, so z.B. bei größeren operativen Eingriffen, die einen großen Blutvolumenersatz fordern [2].

1991 konnte Ekblom [3] und später auch Audran [4] zeigen, dass die Injektion von rhEPO bei gesunden trainierten Athleten zu einer Zunahme des Hämatokritwerts, der Hämoglobin-Konzentration sowie zu einer Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahmefähigkeit führt. Parallel dazu konnte eine Steigerung der maximalen Leistungsfähigkeit aufgezeigt werden.

Der Missbrauch von gentechnisch hergestelltem EPO birgt Gefahren. Ein stark erhöhter Hämatokritwert kann eine Erhöhung der Blutviskosität verursachen, die wiederum u.a. das Thromboserisiko steigert [5, 6]. Bereits 1990 wurde gentechnisch hergestelltes EPO vom Internationalen Olympischen Komitee (IOC) auf die Liste der verbotenen Substanzen gesetzt, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch keine Methode zum direkten Nachweis des Missbrauchs von rhEPO zur Verfügung stand.

Die UCI (Union Cycliste Internationale) und die FIS (Fédération Internationale de Ski) führten ab 1997 zufällige Blutkontrollen vor Wettkämpfen ein, um dem Missbrauch von rhEPO entgegenzuwirken. Bis heute werden bei diesen Kontrollen die Blutparameter Hämatokrit bzw. Hämoglobin gemessen, die als sog. indirekte Marker eines rhEPO-Missbrauchs fungieren [7, 8]. Die Verbände legten für diese Blutparameter Grenzwerte fest. Im Falle einer Überschreitung der Grenzwerte wird der Athlet aus gesundheitlichen Gründen von dem laufenden Wettkampf ausgeschlossen und erhält eine zweiwöchige Startsperre.

Um schon im Vorfeld einer möglichen Anwendung der Dopingsubstanz EPO deren Wirkungen und Nebenwirkungen abschätzen zu können, ist es notwendig, die normalen Wechselwirkungen zwischen körperlicher Arbeit und Training einerseits und EPO-Produktion und EPO-Plasmakonzentration andererseits zu kennen. Da aber in der Literatur kaum Daten darüber existieren, inwieweit sich die körpereigene EPO-Konzentration und die damit korrelierenden Parameter unter verschiedenen physiologischen Bedingungen bei gesunden

Sportlern verändern und um zugleich die Ergebnisse der Blutparameter, die bei den o.g. Kontrollen ermittelt werden, besser interpretieren zu können, führte das Institut für Biochemie an der Deutschen Sporthochschule Köln eine Reihe vom Internationalen Olympischen Komitee (IOC) unterstützter Grundlangenstudien durch, die sich mit dieser Fragestellung systematisch befassten. Es wurden folgende Teiluntersuchungen durchgeführt:

1. Untersuchung der circadianen Rhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese;
2. Untersuchung der Jahresrhythmik von Erythropoietin und der damit korrelierenden Parameter der Erythropoese;
3. Untersuchungen des Einflusses von sportlicher Ausdauerbelastung (Radrennen und Marathon) unter Wettkampfbedingungen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter;
4. Untersuchung des Einflusses von Langzeitflügen auf die Erythropoietin-Konzentration und der damit korrelierenden Parameter.

Die generierten Daten der o.g. Teiluntersuchungen und die daraus gewonnenen Ergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit diskutiert. Zudem werden die Daten eines Interlabor-Versuchs besprochen, der im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Daten, aus den verschiedenen IOC akkreditierten Laboratorien, durchgeführt wurde.

Innerhalb der Arbeit wird aus Gründen einer besseren Lesbarkeit überwiegend die männliche Form/Ansprache verwendet. Dies soll nicht als Diskriminierung von Frauen verstanden werden.

2 Literaturbesprechung

2.1 Historischer Hintergrund von Erythropoietin

Ein Zusammenhang zwischen der Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und der Erythropoese wurde bereits 1860 durch den Franzosen Denis Jourdanet hergestellt. Jourdanet, der als Mediziner im Hochland von Mexiko praktizierte, beobachtete, dass die Anzahl der Erythrozyten des Blutes der dort lebenden Menschen im Vergleich zum Erythrozytenlevel von Bewohnern auf Meereshöhe, erhöht war. Weiterhin beschrieb er, dass das Blut seiner Patienten eine höhere Viskosität aufwies. Er erklärte diese Phänomene mit dem in Höhe herrschenden geringeren atmosphärischen Druck und wertete den erhöhten Hämatokrit als einen Überlebensvorteil in großen Höhen [9].

Einige Jahre später wurden seine Beobachtungen in Tierversuchen durch Bert bestätigt [10]. 1890 wurde in einem Expeditionsbericht des französischen Anatoms Viault explizit beschrieben, dass die Erythropoese durch den niedrigen Sauerstoffdruck in großen Höhen beeinflusst wird. Viault berichtete, dass die Zahl seiner Erythrozyten während einer 23-tägigen Exkursion nach Morococha (4400m) in Peru von 5 auf 8 * 10^6/µl anstieg [11].

Drei Jahre später, 1893 wurde von Miescher [12, 13] berichtet, dass bei Anämie- und Tuberkulose-Patienten, die sich zur Genesung in einem alpinen schweizerischen Sanatorium aufhielten, kurz nach deren Ankunft ein Anstieg der Erythrozytenzahl zu vermerken war. Miescher erwähnte erstmalig, dass Hypoxie die Produktion von Erythrozyten durch eine direkte Stimulation auf das Knochenmark erhöht.

Während der biologische und medizinische Zusammenhang von Hypoxie und Erythropoese während des 19. Jahrhunderts verstanden und anerkannt wurde, galt dies nicht für den Kontrollmechanismus der Erythropoese.

Die Existenz von humoralen Faktoren, die die Erythropoese aktivieren, wurde durch die Arbeiten von Carnot und Déflandre 1906 diskutiert [14, 15]. Die Wissenschaftler infundierten gesunden Kaninchen Serum von hämorrhagischen Spenderkaninchen und verzeichneten danach einen Anstieg der Erythrozytenzahl bei den gesunden Tieren. Sie nannten den humoralen Faktor „Hemopoietin“. Spätere Experimente durch Gordon und Dubin [16] sowie Feenders [17] konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

1948 veröffentlichten Bonsdorff und Jalavisto [18] einen Artikel, in dem sie den Begriff „Erythropoietin“ prägten. Sie wollten damit einen direkten Zusammenhang zwischen einem humoralen Faktor und der Bildung von roten Blutkörperchen aufzuzeigen. Indizien für die hormonelle Natur von EPO wurden von Reissmann [19] und Ruhenstroth-Bauer [20] 1950

geliefert. Sie zeigten, dass es in beiden Partnern parabiotischer Ratten zur Retikulozytose kommt, wenn Hypoxämie oder Anämie in einem der beiden Tiere induziert wird.

Einige Jahre später demonstrierte Erslev (1953) einen signifikanten Anstieg der Retikulozyten und des Hämatokrits in Kaninchen nach wiederholter Infusion von großen Mengen von Plasma anämischer Spendertiere, ohne das dabei die Anzahl anderer Blutzellen beeinflusst wurde [21]. Basierend auf dieser Beobachtung verwies er bereits damals auf den therapeutischen Nutzen von EPO.

Jacobson et al. [22] konnten in Tierversuchen zeigen, dass die Nieren den Hauptbildungsort von EPO darstellen. Diese Arbeitsgruppe entfernte Versuchstiere die Nieren und setzte sie hypoxischen Bedingungen aus. Die Tiere waren unfähig adäquat mit einer erhöhten EPO-Produktion zu reagieren.

Das Fehlen von EPO wurde ebenfalls bei Patienten mit chronischer renaler Anämie nachgewiesen [23, 24]. Trotzdem wurde an der These, dass die Niere für die Synthese von EPO verantwortlich ist, weiterhin gezweifelt. Stattdessen nahm man an, dass die Niere ein Enzym („Erythrogenin“) freisetzt, das im Blut EPO von einem hepatischen Vorläufer abspaltet. Die Erythrogenin Hypothese wurde allerdings durch Messungen von EPO-Aktivitäten, in isolierten Kaninchennieren, die von einer serumfreien Lösung durchströmt wurden [25] und in Nierenextrakten von Ratten, die hypoxischen Bedingungen ausgesetzt waren widerlegt [26, 27]. Zudem konnte EPO mRNA aus der Niere extrahiert werden [28, 29].

Zusätzlich zu den Nieren wurde die Leber als Produktionsstätte des Hormons diskutiert [30, 31]. Jedoch wurde relativ schnell deutlich, dass die Leber zwar ebenfalls Bildungsort von EPO ist, aber die Nierenquelle nur unzureichend ersetzen kann.

Bereits 1974 [32] wurden Versuche unternommen eine Erythropoese bei urämischen Patienten durch Infusion von erythropoietinreichen menschlichem Plasma anzuregen. Die Möglichkeit zur kausalen Behandlung der renalen Anämie ist den Forschern zu verdanken, die den langen und mühsamen Weg von der ersten Isolierung von EPO bis hin zur industriellen Fertigung durchschritten haben [33]. 1977 kam es durch die Arbeit von Miyake, Kung und Goldwasser [1] zu dem entscheidenden Durchbruch in der EPO Forschung. Die Forschergruppe isolierte 10 mg humanes EPO aus 2550 L Urin von Patienten mit aplastischer Anämie. 1985 konnte die Aminosäuresequenz des menschlichen Gens für EPO nach tryptischer Spaltung ermittelt werden [1] und eröffnete damit die Möglichkeit die korrespondierende Nukleinsäuresequenz des EPO-Gens abzuleiten. Oligonukleotide, die der Teilsequenz eines Genfragments entsprechen, konnten mit Hilfe der modernen Nukleinsäurechemie für EPO synthetisiert werden und wurden als Gensonden, zur Suche