Der Biologische Pass des Athleten – Die Rolle des Experten

Schumacher YO
Aspetar Orthopedic & Sports Medicine Hospital, PO Box 29222, DOHA, Qatar

Zusammenfassung

Der biologische Pass des Athleten weist über eine longitudinal Analyse von Biomarkern eines Athleten («Profile») den Effekt von Dopingsubstanzen auf den Organismus nach. Der erste, quantitative Schritt dieser Evaluation erfolgt automatisiert über einen auf dem Bayes Theorem basierenden Software Algorithmus unter Berücksichtigung voriger Werte des Athleten. Hier als «abnormal» klassifizierte Profile werden im zweiten Schritt durch ein Expertengremium qualitativ bezüglich möglicher Gründe für die Abnormalität beurteilt. Mögliche Gründe sind analytische Fehler, Krankheiten, Extreme physiologischer Regulation oder Doping. Der Experte muss die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der Biomarker-Konstellation in Hinblick auf diese verschiedenen Gründe ermitteln. Dies impliziert Kenntnis der Störfaktoren, die die Biomarker beeinflussen können. Die Expertenmeinung bildet die Grundlage des juristischen Urteils und sollte aus diesem Grunde forensischen Standards genügen.

Schlüsselbegriffe:
Blut, Sport, Profil, Doping

Abstract

The Athlete Biological Passport detects the effect of doping on the organism through longitudinal monitoring of biomarkers. The first quantitative analysis is performed by a software algorithm based on the Bayes theorem, taking into account previous values of the athlete. Profiles which have been found as abnormal with this technique are submitted for qualitative analysis to an expert panel regarding potential causes for the abnormality. Possible causes include analytical shortcomings, Pathologies, extremes of physiological regulation or doping. The expert has to evaluate the likelihood of finding the evidence (the blood profile) in view of each of these explanations. This implies knowledge in different areas and confounding factors, which might impact the relevant biomarkers. The expert opinion is the basis for the legal decision and should therefore meet forensic standards.

Keywords:
Blood, Sports, Profile, Doping

Einleitung

Mit der ersten Einführung des biologischen Passes des Athleten («Athlete Biological Passport» [ABP]) im Jahre 2008 durch den internationalen Radsportverband UCI stand die Dopingbekämpfung im Sport vor einem Paradigmenwechsel: War doch der Anti-Doping-Ansatz jahrzehntelang, im direkten Nachweis verbotene Substanzen in Proben von Körperflüssigkeiten (Urin oder Blut) des Athleten aufzufinden, so war das Ziel des biologischen Passes nun durch Schwankungen in bestimmten biologischen Markern, den Effekt von Dopingsubstanzen auf den Organismus indirekt nachzuweisen [1]. Dieser Paradigmenwechsel im Dopingnachweis implizierte auch eine neue Herangehensweise an eventuelle Dopingfälle: Während bei herkömmlichen Dopingkontrollen eine verbotene Substanz in einer Probe präsent war oder nicht (positive / negative Probe) und es juristisch zumeist nur um die Verteidigung analytischer Prinzipien bei der Probengewinnung und Analyse ging, liegt dem biologischen Pass ein komplexer, teilweise subjektiver Evaluierungsprozess zugrunde, der zu grossen Teilen auf Expertenmeinungen beruht und im Folgenden näher beschrieben werden soll.

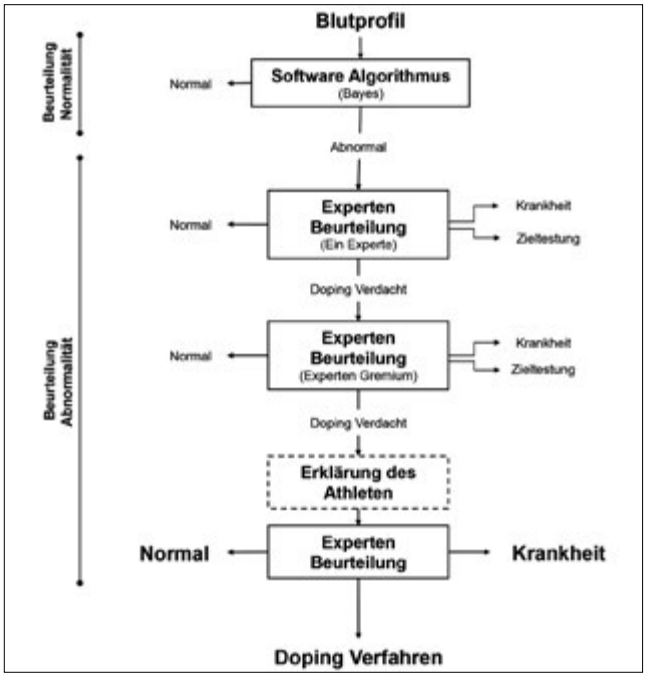

Abbildung 1: Schematische Übersicht des Verfahrensablaufes des biologischen Passes.

Der Evaluierungsprozess

Die Hauptschwierigkeit einer Methode, die, wie der biologische Pass «Normalität» von «Anormalität» zu unterscheiden versucht, ist die normative, standardisierte Definition dieser beiden Entitäten. Es gilt somit, zwischen physiologischen und unphysiologischen Schwankungen in biologischen Markern zu differenzieren. Zu diesem Zwecke wurden grosse Populationsstudien mit Athleten durchgeführt und Daten aus Bevölkerungsstatistiken herangezogen, um die normale Schwankungsbreite für die im biologischen Pass verwendeten Biomarker zu definieren [2]. Solche Daten sind für die meisten der im biologischen Pass verwendeten Marker verfügbar, da es sich um standardisierte, in der Labordiagnostik gut etablierte Messgrössen wie Haemoglobinkonzentration oder Reticulozytenanteil handelt.

Es ist hervorzuheben, dass im Evaluierungsprozess in der Regel alle von einem Athleten gewonnenen Proben herangezogen werden, was eine Einschätzung einerseits kompliziert, andererseits aber einen guten Überblick über die physiologische Situation eines Athleten im Verlauf verschafft.

Zur objektiven Beurteilung des Verlaufs der Ergebnisse eines Athleten wurde ein auf dem Bayes Theorem basierendes mathematisches Modell entwickelt [3,4]. Dieses Modell ermittelt einen bestimmten Wahrscheinlichkeitsbereich, in dem ein zukünftiger Wert eines Athleten liegen wird, wenn man die vorherigen Werte des Athleten sowie die aus einer Referenzpopulation bekannten Schwankungen mit in Betracht zieht. Es wird somit errechnet, was für einen bestimmten Athleten «Normal» ist, d.h. in welchem Bereich zukünftige Werte mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu finden sein werden. Dieses kann von Athlet zu Athlet sehr unterschiedlich sein, da jeder Athlet eine individuelle Charakteristik hat, die es einzuschätzen gilt. Dieser erste Schritt im Evaluierungsprozess ist rein mathematisch und somit objektiv (Abbildung 1, modifiziert aus [5]).

Sollte ein Wert in einem Profil eines Athleten ausserhalb der vorhergesagten, individuellen Schwankungsbereiche gemessen werden, so werden in einem zweiten Schritt von einem einzelnen Experten bzw. einem Expertengremium mögliche Gründe für diese Abweichung evaluiert. Für solche Abweichungen kommen in der Regel vier verschiedene Gründe in Frage:

- Die Abweichung beruht auf einer fehlerhaften Analyse der Probe.
- Die Abweichung ist ein Extrem physiologischer Schwankungen.
- Die Abweichung ist Hinweis auf eine Krankheit.
- Die Abweichung wurde durch Doping hervorgerufen.

Die Aufgabe des Experten ist es nun, die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der vorliegenden Konstellation in Hinblick auf die möglichen Gründe zu evaluieren. In seiner Evaluation kann er ein Profil als «normal» beurteilen, als «verdächtig» und eine weitere Zieltestung des Athleten empfehlen, oder als «Doping» klassifizieren. Die Beurteilung eines Profils erfolgt in der Regel zuerst durch einen einzelnen Experten. Sollte seine Einschätzung «Doping» lauten, so wird das Profil unabhängig zwei weiteren Experten vorgelegt, die ihrerseits eine Beurteilung abgeben (und das Ergebnis der ersten Beurteilung nicht kennen). Sollten alle drei Experten in ihrer Meinung übereinstimmen, wird ein Verfahren gegen den Athleten eröffnet (siehe Entscheidungsbaum in Abbildung 1). (Für Details bezüglich des Ablaufes des Blutpassverfahrens sei auf die anderen Artikel in dieser Ausgabe verwiesen.)

Forensische Herangehensweise

In der Expertenmeinung verschmilzt idealerweise eine subjektive wissenschaftliche Beurteilung von biologischen Fakten mit forensischer Logik. Die Einhaltung von bestimmten forensischen Prinzipien zur Beurteilung von Beweisen ist somit von entscheidender Bedeutung im Evaluierungsprozess. Folgende forensische Basisprinzipien sind dabei zu beachten [6]:

- Gewichtung: Alle möglichen Erklärungen für eine Konstellation müssen bewertet werden. →

- Logik: Die Richtung des Evaluierungsprozesses ist essenziell: Es wird bewertet, wie wahrscheinlich es ist, die vorhandene Evidenz («biologische Markerkonstellation») in Hinblick auf die Hypothese (obige 4 Punkte) zu finden. Wird dieser Prozess logisch umgekehrt, kommt es zu logisch falschen Schlüssen (sog. «Fallacy of the transposed conditional/prosecutors fallacy»).
- Wissenschaftlichkeit: Jede Expertenmeinung sollte durch Zitate wissenschaftlicher Quellen untermauert werden.
- Transparenz: Der Weg der Meinungsfindung sollte in der Expertenmeinung klar und reproduzierbar dargelegt sein.

Es ist ausserdem hervorzuheben, dass das Expertengremium keine Einschätzung bezüglich Schuld/Unschuld abgeben sollte, sondern lediglich die wissenschaftliche Grundlage für eine juristische Entscheidung diesbezüglich liefert.

Der an Vertiefung dieser Aspekte interessierte Leser sei an dieser Stelle an die forensische Literatur verwiesen [7,8].

Das Expertengremium

Die ersten Ansätze des biologischen Passes dienten dem Nachweis von Blutmanipulationen, welches in allen Ausdauersportarten ein anhaltendes Problem darstellt [9,10]. Erst kürzlich erfolgte die Etablierung eines Moduls zum indirekten Nachweis von Steroidhormon-Doping, ein Weiteres für die Wachstumshormondetektion ist in Entwicklung [11].

Die personelle Auswahl des Expertengremiums sollte gemäss dieser Nachweismodule, des oben dargelegten Evaluierungsprozesses und der möglichen Gründe für abnorme Ergebnisse erfolgen. Idealerweise sollten einem Gremium Kenntnisse in allen oben angeführten Bereichen vorhanden sein, um entsprechende Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen, mit den verschiedenen Dopingmethoden verbundenen Hypothesen zuverlässig einschätzen zu können. Typischerweise sind die Expertengremien für die verschiedenen Module personell nicht identisch.

Für das Blutdoping-Modul, für welches am meisten Erfahrung besteht, hat es sich bewährt, Experten aus dem Bereich Diagnostik, Hämatologie, Physiologie und (Sport)-Medizin auszuwählen. Alle Experten sollten über ein Verständnis der zu beurteilenden Sportart verfügen sowie die Wirkungsweise und Pharmakokinetiken der möglichen Dopingsubstanzen kennen. Erfahrungsgemäss besteht in diesem Bereich leider oft ein Defizit, welches zu inkompetenter oder fehlerhafter Beurteilung führt.

Alle Experten sollten zudem die oben beschriebenen forensischen Grundprizipien zur Evaluierung von Beweismitteln kennen und respektieren. Zudem sollten sie nicht über Fakten ausserhalb ihres Fachgebietes urteilen.

Es sei daran erinnert, dass die Rolle des Experten in Fällen des biologischen Passes extrem wichtig ist, da die Expertenmeinung die Grundlage für die juristische Entscheidung bildet.

Doping-Szenario

Ein Kernelement der Beurteilung eines Blutprofils ist die Etablierung eines theoretischen «Doping-Szenarios» im Sinne der oben dargelegten forensischen Herangehensweise . Es muss von den Experten gezeigt werden, wie die Evidenz zur Hypothese passt, d.h. wie der Athlet manipuliert hat, damit sich die ermittelten Werte ergeben. Dies ist essenziell im argumentativen Sinne, denn eine vom mathematischen Modell im ersten Analyseschritt festgestellte Abnormaliät ist nicht zwangsläufig gleichzusetzen mit «Doping». Es ist in diesem Zusammenhang logisch falsch, reduzierend zu argumentieren (d.h. «Analytisch ist alles in Ordnung, es liegt kein physiologisches Extrem oder eine Krankheit vor, also bleibt als einzig mögliche Erklärung Doping»), denn das Nicht-Zutreffen einer Erklärung erhöht die Wahrscheinlichkeit des Zutreffens einer anderen Erklärung hier nicht, da die Anzahl der möglichen Erklärungen a priori nicht bekannt bzw. definiert ist. Alle Hypothesen sind somit unabhängig voneinander zu sehen und zu beurteilen.

Das Expertengremium muss also in der Lage sein, ein mögliches Manipulationsschema des Athleten zu definieren, d.h. Rückschlüsse auf theoretisch verwendete Substanzen oder Techniken sowie Zeitfenster der Manipulation zu beschreiben. Hierzu empfiehlt es sich häufig, auf zusätzliche Informationen wie den Wettkampfkalender des betroffenen Athleten und seine Aufenthaltsorte zu Hilfe zu nehmen. Die Beschreibung eines «Doping-Szenarios» sollte so genau wie möglich sein [12,13]. Es liegt aber natürlich in der Natur der Sache, dass häufig keine genauen Aussagen bezüglich der Genese aller Werte eines Profils gemacht werden können.

Herausforderungen in der Interpretation

Die möglichen Gründe für Abweichungen biologischer Marker von den individuell definierten Schwankungsbereichen sind vielfältig.

Analytik

Dank Anstrengungen in der analytischen Standardisierung sind fehlerhafte Analysen oder unterschiedliche Ergebnisse von unterschiedlichen Laboratorien heutzutage selten. Dies betrifft im Wesentlichen die im hämatologischen Modul verwendeten Biomarker (Hämoglobinkonzentration, Reticulozytenanteil), da ersterer Marker zu den am häufigsten bestimmten Laborgrössen der Welt gehört und somit ein hohes Mass an Standardisierung herrscht. Eine detaillierte Analyse der jede Probe begleitenden Dokumentation (Transportzeit, Transporttemperatur usw.) ist dennoch angebracht, um im späteren Verlauf gegen mögliche Kritiken im Rechtsverfahren gewappnet zu sein.

Gleiches ist in den anderen Modulen (Steroidhormon, Wachstumshormon) zum jetzigen Zeitpunkt nocht nicht gegeben, doch die zuständigen Behörden (World Anti Doping Agency (WADA)) unternehmen grosse Anstrengungen, um hier ein dem hämatologischen Modul vergleichbares Standardisierungsniveau zu schaffen.

Plasmavolumen

Zahlreiche Biomarker werden in Konzentrationen gemessen (Hämoglobin z.B. in Gramm per Deziliter oder Liter). Die Volumenangabe «Deziliter» oder «Liter» bezieht sich hier auf das Plasmavolumen, den flüssigen Bestandteil des Blutes. Es ist offensichtlich, dass Veränderungen in der Hämoglobinkonzentration somit nicht nur durch Veränderungen im Hämoglobin, sondern auch durch simple Veränderungen des

Plasmavolumens zustande kommen können. Solche Veränderungen sind sowohl physiologisch als auch häufig. Sie treten in verschiedene Richtungen und in verschiedener Amplitude als Anpassung and Belastung, Aussentemperatur und andere Umwelteinflüsse auf [14,15]. Eine Interpretation von Schwankungen in konzentrationsabhängigen Biomarkern (z.B. Hämoglobin) muss somit immer vor dem Hintergrund möglicher Plasmavolumenveränderungen stattfinden.

Äussere Bedingungen

Eng verknüpft mit den beschriebenen Plasmavolumenschwankungen sind Einflüsse der Umwelt auf das Blutprofil des Athleten.

Besonders hervorzuheben ist hier die oft diskutierte Höhenexposition. Es ist gut bewiesen, dass Höhenexposition von ausreichender Dauer und Expositionslänge Einfluss auf die Sauerstofftransportkapazität des Organismus in Form des Hämoglobins sowie die Plasmavolumenregulation hat und somit die im biologischen Pass zusammengefassten Biomarker beeinflussen kann [16–18]. Aus diesem Grunde wird bei jeder Probengewinnung für den biologischen Pass dokumentiert, ob der Athlet in den vergangenen zwei Wochen vor der Probenentnahme Höhenaufenthalte hatte. Da sich sowohl Hämoglobinkonzentration wie auch Plasmavolumen unter hypoxischen Bedingungen recht vorhersehbar verändern, kann jedes Blutprofil diesbezüglich detailliert beurteilt werden.

Andere Umwelteinflüsse betreffen jahreszeitliche Schwankungen im Plasmavolumen [19,20], die vor allem durch Veränderungen der Umgebungstemperatur und der damit verbundenen Anpassung der Temperaturregulation des Organismus zusammenhängen.

Erfahrungen aus juristischen Verhandlungen

Die ersten auf dem biologischen Pass basierenden Dopingfälle wurden 2010 vor dem Internationalen Gerichtshof für Sport (CAS) in Lausanne verhandelt.

In diesen ersten Fällen stand zumeist die Rechtmässigkeit eines auf indirekten Methoden basierenden Dopingnachweises im Mittelpunkt der Kritik und der Verteidigungsstrategien angeklagter Athleten.

Nachdem die Rechtmässigkeit jedoch in mehreren Verfahren bestätigt worden war, verlagerte sich die Kritik mehr auf potenziell fehlerhafte Analytik in der Probenbestimmung, ganz im Einklang mit bisherigen, traditionellen Dopingverfahren, in denen in der Regel versucht wurde, die Analysemethode zu kritisieren und für ein positives Ergebnis verantwortlich zu machen.

Diese Herangehensweise fruchtete für den biologischen Pass wiederum nicht, da die Anklage in der Regel auf einer Mehrzahl von Proben beruht (die normalerweise nicht alle fehlerhaft analysiert werden können) und so die Richter mehrfach feststellten, dass der Athlet nachweisen muss, wie eine mögliche fehlerhafte Analyse das Probenergebnis zu seinem Nachteil verändert habe. Dieses wird in der Regel schon vorab vom Expertengremium geprüft, sodass diese Strategie bisher kein substanzielles Hindernis darstellte.

Neuere Verteidigungsstrategien beschränken sich nunmehr zumeist auf die Darstellung alternativer Szenarien, die die in den Profilen beobachteten Abnormalitäten hervorgerufen haben sollen/könnten. Hier sind verschiedene, Blutverlust oder Blutüberschluss verursachende Erkrankungen populär. Letztlich scheitern aber die meisten Verteidigungsversuche in diesem Zusammenhang an magelhafter oder fehlerhafter Interpretation wissenschaftlicher Fakten oder unpassenden kontextuellen Begebenheiten (z.B. vorgegebene Erkrankungen zum Zeitpunkt sportlicher Höchstleistungen usw.).

Ausblick

Seit seiner Einführung im Jahr 2008 hat der biologische Pass die Dopingbekämpfung nachhaltig verändert. Eine Schlüsselrolle kommt hier den in verschiedenen Modulen tätigen Experten zu, deren Wissen um die möglichen Gründe von Veränderungen im Blutprofil sich mit der Begutachtung grosser Anzahlen von Profilen weiter verbessert hat. Die juristische Seite hat im Verständnis um die dem biologischen Pass zugrunde liegenden Prinzipien aufgeschlossen und das Konzept validiert. Für die Zukunft gilt es, die einzelnen Aspekte der Expertentätigkeit weiter zu verbessern, neue Experten auszubilden und insbesondere die vielen Wissenschaftlern nicht geläufige forensische Argumentationsweise besser zu vermitteln.

Praktische Bedeutung

- Der biologische Pass des Athleten ist eine Methode zum indirekten Nachweis verschiedener Dopingformen.
- Die Methode basiert auf Wahrscheinlichkeiten.
- Neben objektiver, statistischer Auswertung longitudinaler Biomarker beruht sie auf der subjektiven Evaluation dieser Daten durch Experten.
- Die Expertenmeinung bildet die Grundlage des juristischen Urteils und sollte in diesem Zusammenhang forensischen Standards genügen.

Interessenskonflikte: Keine

Korrespondenz

Dr. Yorck Olaf Schumacher
Aspetar Orthopedic &
Sports Medicine Hospital
PO Box 29222
DOHA, Qatar
yo.schumacher@aspetar.com
Telefon +974 4413 2671
Fax +974 4413 2050

Literatur

1. Sottas P-E, Robinson N, Rabin O, Saugy M. The athlete biological passport. Clin Chem. 2011 Jul;57(7):969-76.
2. Sharpe K, Hopkins W, Emslie KR, Howe C, Trout GJ, Kazlauskas R, et al. Development of reference ranges in elite athletes for markers of altered erythropoiesis. Haematologica. 2002;87(12):1248.
3. Sottas PE, Robinson N, Giraud S, Taroni F, Kamber M, Mangin P, et al. Statistical classification of abnormal blood profiles in athletes. Int J Biostat. 2006;2(1):3.
4. Sottas PE, Baume N, Saudan C, Schweizer C, Kamber M, Saugy M. Bayesian detection of abnormal values in longitudinal biomarkers with an application to T/E ratio. Biostatistics. 2007;8(2):285. →

5. Schumacher YO, d'Onofrio G. Scientific expertise and the Athlete Biological Passport: 3 years of experience. Clin Chem. 2012 Jun;58(6):979-85.
6. Willis S. Standards for the formulation of evaluative forensic science expert opinion Association of Forensic Science Providers. Sci Justice J Forensic Sci Soc. 2010 Mar;50(1):49.
7. Evett IW, Jackson G, Lambert JA, McCrossan S. The impact of the principles of evidence interpretation on the structure and content of statements. Sci Justice J Forensic Sci Soc. 2000 Dec;40(4):233-9.
8. Jackson G, Jones S, Booth G, Champod C, Evett IW. The nature of forensic science opinion--a possible framework to guide thinking and practice in investigations and in court proceedings. Sci Justice J Forensic Sci Soc. 2006 Mar;46(1):33-44.
9. Schumacher YO. The athlete biological passport: haematology in sports. Lancet Haematol. 2014 Oct;1(1):e8-10.
10. Schumacher YO, Saugy M, Pottgiesser T, Robinson N. Detection of EPO doping and blood doping: the haematological module of the Athlete Biological Passport. Drug Test Anal. 2012 Nov;4(11):846-53.
11. Sottas P-E, Saugy M, Saudan C. Endogenous Steroid Profiling in the Athlete Biological Passport. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Mar;39(1):59-73.
12. Zorzoli M. The Athlete Biological Passport from the perspective of an anti-doping organization. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC. 2011 Sep;49(9):1423-5.
13. Zorzoli M, Pipe A, Garnier PY, Vouillamoz M, Dvorak J. Practical experience with the implementation of an athlete's biological profile in athletics, cycling, football and swimming. Br J Sports Med. 2014 May 1;48(10):862-6.
14. Fellmann N. Hormonal and plasma volume alterations following endurance exercise. A brief review. Sports Med Auckl NZ. 1992 Jan;13(1):37-49.
15. Harrison MH. Effects on thermal stress and exercise on blood volume in humans. Physiol Rev. 1985;65(1):149.
16. Gore CJ, Sharpe K, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Humberstone CE, Robertson EY, et al. Altitude training and haemoglobin mass from the optimised carbon monoxide rebreathing method determined by a meta-analysis. Br J Sports Med. 2013 Dec;47 Suppl 1:i31-9.
17. Bonne TC, Lundby C, Lundby AK, Sander M, Bejder J, Nordsborg NB. Altitude training causes haematological fluctuations with relevance for the Athlete Biological Passport. Drug Test Anal. 2014 Dec 28;
18. Schumacher YO, Garvican LA, Christian R, Lobigs LM, Qi J, Fan R, et al. High altitude, prolonged exercise, and the athlete biological passport. Drug Test Anal. 2015 Jan;7(1):48-55.
19. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Shapiro Y, Green MS. Seasonal changes in red blood cell parameters. Br J Haematol. 1993 Nov;85(3):603-7.
20. Schumacher YO, Jankovits R, Bültermann D, Schmid A, Berg A. Hematological indices in elite cyclists. Scand J Med Sci Sports. 2002 Oct;12(5):301-8.

Orthesen für die funktionelle Behandlung.

ASO® Sport Ankle Brace
Begrenzung des Talus-Vorschubs

Aircast AirGo™

Aircast Short Walker

Rehab-Air

Wir sind Ihr Spezialist!

ALLENSPACH medical

Allenspach Medical AG • Dornacherstrasse 5 • 4710 Balsthal • Tel. 062 386 60 60 • www.allenspachmedical.ch