

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Eliminationskinetik von Xenon nach Xenon-basierter Anästhesie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Schneemann

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter/in: PD Dr. med. Erik Schiffner

Freude an der Arbeit lässt das Werk trefflich geraten.
(Aristoteles)

Für Arne, Edita, meine Eltern, meine Schwester.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schaefer MS, Piper T, Geyer H, Schneemann J, Neukirchen M, Thevis M, Kienbaum P, *Xenon elimination kinetics following brief exposure*. Drug Test Anal. 2017;9(5): 666–70

Thevis M, Piper T, Geyer H, Schaefer MS, Schneemann J, Kienbaum P, et al. *Urine analysis concerning xenon for doping control purposes*. Rapid Commun Mass Spectrom. 2015;(October 2014):61–6

Zusammenfassung (deutsch)

Das Edelgas Xenon ist ein modernes Inhalationsanästhetikum mit u.a. Erythropoese- stimulierenden Eigenschaften durch Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF). Während der Olympischen Spiele 2014 wurde es mit Doping in Verbindung gebracht und im selben Jahr von der Welt- Anti-Doping- Agentur (WADA) auf die Liste der im Leistungssport verbotenen Substanzen gesetzt. Die Kenntnis seiner Eliminationskinetik und Zeitraum der Rückverfolgbarkeit nach Inhalation aus Blut und Urin, ist für aussagekräftige Dopingkontrollen essentiell und kann weiterhin Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit verzögerter Anästhesiereaktionen geben.

Sieben normalgewichtigen Patienten mit einem elektiven operativen Eingriff unter Xenon- basierter Anästhesie wurden insgesamt 77 Vollblutproben entnommen. Die angestrebte inspiratorische Xenonkonzentration war 60% (FiXe 60%) in Sauerstoff. Die Dauer der Xenoninhalation betrug im Mittel 155 [110; 239] Minuten. Probeentnahmen erfolgten vor und während Xenoninhalation, sowie 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 und 48 Stunden (h) nach Exposition. Zusätzlich wurden von 5 Patienten insgesamt 50 Sammelurinproben vor und während Xenoninhalation, sowie 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 und 48h nach Exposition entnommen. Für eine Aussage zur Verteilung von Xenon in den Vollblutkomponenten Plasma, Serum, Zellen wurden bei 2 Patienten zusätzlich Blutproben entnommen. Die Xenonkonzentrationen im Blut und Urin wurden mittels Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS) bestimmt. Das Eliminationsverhalten von Xenon aus Vollblut wurde durch lineare Regression log-transformierter Xenon-Blutkonzentrationen, sowie durch nicht-lineare Regression beschrieben.

Während Xenonanästhesie wurde eine mittlere maximale Xenonkonzentration von 1240 [699;1791] nmol/ml im Vollblut und 861 [395;1367] nmol/ml im Sammelurin erreicht. Nach Exposition war Xenon im Vollblut mindestens 24h nachweisbar. Im Sammelurin 16h, in Einzelfällen bis 48h nach Exposition. Das Eliminationsprofil von Xenon im Vollblut war durch ein biphasisches Muster gekennzeichnet, mit einer schnellen Alpha-Phase ($-1,34 \log(c[\text{Xe}])$ pro Stunde, $R^2 = 0,97$, 0h bis 1h nach Exposition), gefolgt von einer langsameren Beta-Phase ($-0,07 \log(c[\text{Xe}])$ pro Stunde, $R^2 = 0,78$), 1h bis 48h nach Exposition). Die Beta-

Phase folgt einer Kinetik erster Ordnung ($c[\text{Xe}] = 69,06 \cdot e^{-0,2574 \cdot x}$, $R^2 = 0,82$) mit einer Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 2,65h. Der bevorzugte Verteilungsraum von Xenon im Vollblut ist das Plasma, gefolgt von Serum und Zellen (Xenonkonzentration intraoperativ in Plasma 1522 [608;2435] nmol/ml, Serum 969 [469; 1470] nmol/ml, Zellen 371 [215;526] nmol/ml). Zusammengefasst kann Xenon nach Exposition im Rahmen einer Vollnarkose mindestens 24h im Vollblut und 16h im Urin nachgewiesen werden, in Einzelfällen sogar bis 48h. Für routinemäßige Dopingkontrollen auf Xenon eignen sich die Matrices Blut und Urin für die Rückverfolgung nach Exposition, sofern Dopingkontrollen zeitnah durchgeführt werden. Verzögerte Effekte von Xenon wie Analgesie oder Übelkeit könnten durch residuale Xenonkonzentrationen bis 48h nach Anästhesie erklärt werden.

Zusammenfassung (englisch)

The noble gas xenon is a modern inhalation anesthetic with, among other things, erythropoiesis-stimulating properties through activation of the hypoxia-inducible factor (HIF). It was associated with doping during the 2014 Olympics and was added to the list of substances banned in competitive sports by the World Anti-Doping Agency (WADA) in the same year. Knowledge of its elimination kinetics and period of traceability after inhalation from blood and urine, is essential for meaningful doping control and can further inform the likelihood of delayed anesthetic responses.

A total of 77 whole blood samples were collected from seven normal weight patients undergoing elective surgery under xenon-based anesthesia. The target inspiratory xenon concentration was 60% (FiXe 60%) in oxygen. The duration of xenon inhalation averaged 155 [110; 239] minutes. Samples were taken before and during xenon inhalation, and 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 48 hours (h) after exposure. In addition, a total of 50 pooled urine samples were collected from 5 patients before and during xenon inhalation, and 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 48 h after exposure. For a statement on the distribution of xenon in the whole blood components plasma, serum, cells, additional blood samples were taken from 2 patients. Xenon concentrations in blood and urine were determined by gas chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry (GC-MS/MS). The elimination behavior of xenon from whole blood was described by linear regression of log-transformed xenon blood concentrations, as well as by nonlinear regression.

During xenon anesthesia, a mean maximum xenon concentration of 1240 [699;1791] nmol/ml was achieved in whole blood and 861 [395;1367] nmol/ml in collected urine. After exposure, xenon was detectable in whole blood for at least 24h. In the collected urine 16h, in individual cases up to 48h after exposure. The elimination profile of xenon in whole blood was characterized by a biphasic pattern, with a rapid alpha phase ($-1.34 \log(c[\text{Xe}])$ per hour, $R^2 = 0.97$, 0h to 1h after exposure) followed by a slower beta phase ($-0.07 \log(c[\text{Xe}])$ per hour, $R^2 = 0.78$, 1h to 48h after exposure). The beta phase follows first order kinetics ($c[\text{Xe}] = 69.06 * e^{-0.2574 * x}$, $R^2 = 0.82$) with an elimination half-life ($t_{1/2}$) of 2.65h. The

preferred distribution space of xenon in whole blood is plasma, followed by serum and cells (xenon concentration intraoperatively in plasma 1522 [608;2435] nmol/ml, serum 969 [469; 1470] nmol/ml, cells 371 [215;526] nmol/ml). In summary, xenon can be detected in whole blood for at least 24h and in urine for 16h after exposure in the context of general anesthesia, and in individual cases for up to 48h. For routine doping controls for xenon, the matrices blood and urine are suitable for post-exposure tracing, provided that doping controls are performed promptly. Delayed effects of xenon such as analgesia or nausea could be explained by residual xenon concentrations up to 48h after anesthesia.

Abkürzungsverzeichnis

[Minimum; Maximum]	Streuwert zu Mittelwerten
%	Prozent
°C	Grad Celsius
5- HT ₃ - Rezeptor	5-Hydroxytryptamin Typ 3- Rezeptor
Aa.	<i>Arteriae</i>
Abb.	Abbildung
ABP	<i>Athlete biological Passport</i>
ASA- Klassifikation	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BIS	Bispektral Index
BMI	Body- Mass- Index
c	Konzentration
Carotis- TEA	Carotis- Thrombendarteriektomie
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
et al.	<i>et alii</i>
EVAR- Intervention	<i>endovascular aortic repair</i> -Intervention
F _{et} O ₂	endtidale Sauerstoffkonzentration
F _i	inspiratorische Fraktion
γ	gamma
GABA	γ- Amino- Buttersäure
GC	Gaschromatographie
GC- MS	Gaschromatographie- Massenspektrometrie

GC-MS/MS	Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIF	Hypoxie- induzierter Faktor
Hkt	Hämatokrit
IMC	<i>Intermediate- Care- Station</i>
insp.	inspiratorisch
intra- OP	intraoperativ
IST	<i>International Standard for Testing</i>
(T)EVAR- Intervention	<i>(thoracic) endovascular aortic repair</i>
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOD	<i>limit of detection</i>
log	Logarithmus
m	männlich
MAC	minimale alveoläre Konzentration
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
N ₂	Stickstoff
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N- Methyl- D- Aspertat
nmol	Nanomol
O ₂	Sauerstoff

Pat.	Patient
pH	<i>potentia hydrogenii</i>
POCD	postoperatives kognitives Defizit
POD	postoperatives Delir
PONV	<i>postoperative nausea and vomiting</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RT	Retentionszeiten
s	Sekunde
s.c.	subkutan
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TASK	<i>TWINK- related alkaline pH- activated K⁺ channel</i>
TEA	Thrombendarteriektomie
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TREK-1	<i>TWINK- related K⁺ channel</i>
TWINK	<i>Tandem of P- domains in a weak inwardly rectifying K⁺ channel</i>
VarK	Variationskoeffizient
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
w	weiblich
WADA	<i>World Anti- Doping Agency</i>
WDR	Westdeutscher Rundfunk
Xe	Xenon
ZVD	zentralen Venendruck
ZVK	zentralen Venenkatheter

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung (deutsch)	I
Zusammenfassung (englisch)	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Physikalische und medizinische Eigenschaften von Xenon	1
1.2 Xenon zur Leistungssteigerung im Spitzensport	6
1.3 Fragestellung	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Studiendesign	9
2.1.1 Patientenkollektiv	9
2.1.2 Xenon- basierte Anästhesie	10
2.1.3 Probenentnahme Vollblut	12
2.1.4 Probenentnahme Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen)	13
2.1.5 Probenentnahme Urin	13
2.2 Analytik der Blut- und Urinproben	14
2.2.1 Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS)	15
2.2.2 GC-MS/MS- Geräteparameter	16
2.2.3 Spezifika der Messmethode nach Thevis 2015	17
2.2.4 Probenaufbereitung und Analyse der Vollblutproben	18
2.2.5 Probenaufbereitung und Analyse der Urinproben	19
2.2.6 Fallabschätzung und statistische Analyse	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Xenonanästhesie	21
3.2 Xenonkonzentration im Vollblut und Dauer der Rückverfolgbarkeit	23
3.3 Ausscheidungsprofil von Xenon im Vollblut	25
3.4 Xenonkonzentration in den Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen)	28
3.5 Xenonkonzentration im Urin und Dauer der Rückverfolgbarkeit	30

4 Diskussion	32
4.1 Ergebniszusammenfassung	32
4.2 Xenonkonzentration im Blut/ Urin und Dauer der Rückverfolgbarkeit	32
4.3 Eliminationsprofil im Vollblut	34
4.4 Verteilung von Xenon in Blutkomponenten	35
4.5 Xenon in der Postanästhesiephase	35
4.6 Xenon im Doping	37
4.7 Methodenkritik/ Adverse Events	41
4.8 Beschränkung/ Limitation	43
4.9 Schlussfolgerung	44
Literaturverzeichnis	45

Danksagung

1. Einleitung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften gehören mit zum Wirkungsprofil einer pharmakologisch wirksamen Substanz. Durch Kenntnis der Eliminationskinetik lässt sich die sichere medizinische Anwendung von Arzneimitteln besser steuern, ebenso wie es die Detektion einer möglicherweise missbräuchlichen Anwendung, wie beispielsweise im Spitzensport, erleichtert. Das gilt auch für Xenon.

1.1. Physikalische und medizinische Eigenschaften von Xenon

Das Edelgas Xenon ist ein inhalatives Anästhetikum mit potenten anästhesiologischen und analgetischen Eigenschaften (1–4). Auf der Suche nach dem idealen volatilen Anästhetikum ist Xenon seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Der niedrige Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, die schnelle Induktion und Erholung nach der Anästhesie (5–7), neuro- und nephroprotektive Effekte (8,9), sowie eine hohe hämodynamische Stabilität (4,10) machen Xenon zu einem nahezu idealen Anästhetikum (1,11).

Xenon (Xe) ist ein farb- und geruchloses Edelgas (12). Es wurde 1898 von Ramsay und Travers entdeckt (13) und kommt als natürliches Element nur in einem sehr geringen Anteil (0,000009%) in der Erdatmosphäre vor. Daher auch der Name, aus dem griechischen *xénos* = Gast; Fremder (14). Xenon ist bei einer Umgebungstemperatur von 20°C gasförmig. Wie alle Edelgase ist Xenon inert. Es besitzt neun stabile Isotope. Im natürlichen Isotopengemisch haben ¹³²Xe (27%), ¹²⁹Xe (26%) ¹³¹Xe (21%) den größten Anteil (15). Xenon ist weder brennbar noch explosiv und zeigt keine umweltschädlichen Effekte im Sinne eines Treibhausgases (16,17). Xenon ist klimaneutral. Die halogenierten Anästhetika sind dafür bekannt, dass sie die Ozonschicht abbauen und ein 2000 Mal größeres Treibhausgaspotenzial als CO₂ aufweisen (6,16). Xenon ist ein natürlich vorkommender Bestandteil der Atmosphäre. Es trägt nicht zum Abbau der Ozonschicht bei. Den ökologischen Vorteilen von Xenon muss jedoch der hohe Energieverbrauch bei der Herstellung gegenübergestellt werden (6,16,17).

Die Xenon- Gewinnung erfolgt durch Tieftemperaturzerlegung von Atmosphärenluft mit dem Linde- Verfahren (15,18).

In einer ersten tierexperimentellen Studie beschrieben Lawrence et al. 1946 die anästhetische Wirkung von Xenon an Mäusen (19). Kurze Zeit später demonstrierten Cullen und Gross 1951 erstmalig die anästhetische Wirkung am Menschen (20). Seitdem haben intensive Forschungsarbeiten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Xenonanästhesie, sowie die anästhesiologischen und analgetischen Eigenschaften des Edelgases untersucht (2–4,6,21,22). Als zugelassenes Anästhetikum wird Xenon in der klinischen Routine in Deutschland seit 2005, in Europa seit 2007 eingesetzt (23).

Xenon verursacht keine maligne Hyperthermie, wirkt nicht teratogen und wird nicht metabolisiert (23–25). Es ist ein ungiftiges Gas und reizt die Atemwege nicht (2,23). Die minimale alveoläre Konzentration (MAC_{50}) von Xenon wurde initial bei kaukasischen Patienten mit 71% beschrieben (26). Untersuchungen an vorwiegend weiblichen asiatischen Probanden zeigten zu einem späteren Zeitpunkt einen MAC von 63% (27). Daraufhin konnten Goto et al. an älteren asiatischen Patienten in einer direkten Vergleichsuntersuchung belegen, dass eine Geschlechterabhängigkeit mit einer MAC von 69% für Männer und 51% für Frauen besteht (28).

Von allen inhalativen Anästhetika weist Xenon den niedrigsten Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von 0,115 auf. Dies zeigt sich in einem sehr schnellen Anfluten mit kurzen Einschlafzeiten und einer raschen pulmonalen Elimination direkt nach Beendigung der Exposition, sowie mit schnellem Erwachen innerhalb weniger Minuten unabhängig von der Narkosedauer (3–7,29–31). In den letzten Jahren wurden unterschiedliche pharmakologische Angriffspunkte und Wirkmechanismen von Xenon identifiziert. Xenon inhibiert die exzitatorische Signaltransduktion am N- Methyl- D- Aspartat (NMDA)- Rezeptor durch kompetitive Hemmung des Koagonisten Glycin an dessen NMDA- Rezeptor-Bindungsstelle. Xenon hat keinen bzw. nur minimalen Einfluss auf γ - Amino-Buttersäure (GABA) – Rezeptoren (32–38). Weitere Untersuchungen zeigen, dass Xenon zudem eine starke Wirkung auf neuronale Hintergrund-

Kaliumkanäle, wie die Zwei-Poren-Domänen-Kaliumkanäle TREK- 1 und TASK, sowie Adenosintriphosphat (ATP)-empfindliche Kaliumkanäle ausübt, die die neuronale Erregbarkeit modulieren (39–42). Im Tiermodell wurde als weiterer Wirkmechanismus die kompetitive Inhibition am 5- Hydroxytryptamin Typ 3 (5-HT₃)- Rezeptor identifiziert (43). Die Wirkung durch Hemmung von NMDA-Rezeptoren erklärt am ehesten das für anästhesiologische Zwecke attraktive pharmakologische Profil von Xenon (Hypnose und Analgesie). Der analgetische Effekt von Xenon wird wahrscheinlich durch die Inhibition der NMDA- Rezeptoren im zentralen Nervensystem und über eine Wirkung im Bereich des Rückenmarks erklärt und scheint von opioidergen und adrenergen Rezeptoren unabhängig zu sein (32,42,44–46). In mehreren klinischen Studien lieferte Xenon durchweg analgetische Wirkung und zum Teil eine deutlich größere analgetische Wirkung als Lachgas oder Propofol (2,22,47–51). Jedoch konnte in einigen Untersuchungen und in einer systematischen Übersichtsarbeit von Law et al. keine signifikante Überlegenheit von Xenon hinsichtlich geringerem intra- und postoperativem Analgetikabedarf im Vergleich zu inhalativen Anästhetika und Propofol beobachtet werden (4,21,52).

Weitere besondere pharmakodynamische Eigenschaften stützen die Aussage, dass Xenon ein ideales inhalative Anästhetikum sein kann. So zeigen zahlreiche Untersuchungen an kardial gesunden und kardial erkrankten Patienten, dass die Hämodynamik unter Xenonanästhesie bemerkenswert stabil bleibt (2–4,6,21,48,53–58). Xenonanästhesie führt im Gegensatz zu anderen volatilen Anästhetika und Propofol lediglich zu einer milden Bradykardie ohne signifikanten Blutdruckabfall. Der periphere Gefäßwiderstand wird erhöht (56). Unter Xenonanästhesie kommt es zu keiner Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität bei Patienten mit und ohne Herzerkrankungen (4,55,57–60). 2012 wiesen Neukirchen et al. erstmalig nach, dass die hohe hämodynamische Stabilität auf der Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmung und der damit verbundenen erhöhten Noradrenalin- Konzentration an neuronalen Zellen und im Plasma beruht. Dabei beeinflusst Xenon die efferente Sympathikusaktivität zur Muskulatur nicht (10).

Xenon hat möglicherweise neuroprotektive Eigenschaften. Das geht aus zahlreichen präklinischen Untersuchungen hervor. Bei fokalen wie globalen ischämischen und/ oder traumatischen Hirnschäden besteht die Pathophysiologie in der exzessiven Stimulation der NMDA-Rezeptoren. Dies löst eine biochemische Kaskade aus, die letztendlich zum neuronalen Zelltod führt. Xenon hemmt als NMDA- Rezeptor- Antagonist diese Kaskade und schützt in Zellkulturen und im Tiermodell neuronale Zellen (33,34,42,61–74). Zwar liefern auch eine Reihe von in- vivo- Studien Hinweise auf die Wirksamkeit von Xenon als Neuroprotektivum, jedoch sind die bis dato festgestellten Auswirkungen beim Menschen gering und zum jetzigen Stand der Forschung nicht signifikant (75–81). Nach tierexperimentellen Studien, in denen das neurokognitive Defizit in der Xenon- Gruppe signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe war, könnten neuroprotektive Effekte des Xenons möglicherweise auch das Risiko für das Auftreten postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) und postoperativem Delir (POD) reduzieren (73). In zahlreichen klinischen Untersuchungen an kardiochirurgischen und nicht- kardiochirurgischen Patientengruppen konnte jedoch keine signifikante Reduktion von POCD und POD durch Xenonanästhesie im Vergleich zu inhalativen Anästhetika und Propofol gezeigt werden (7,82–86). Xenon scheint demnach keinen Einfluss auf die POCD und das POD zu haben.

Beobachtungen zeigten darüber hinaus, dass Xenon die Leber- und Nierenfunktion nicht beeinträchtigt und keine Wirkung auf die Gerinnungs- und Thrombozytenfunktion hat. Es werden sogar kardio- und nephroprotektive Eigenschaften diskutiert (8,50,87–89). Neben seinem günstigen pharmakodynamischen Profil stimuliert Xenon auch die Erythropoetinsynthese (8,90).

Wenige Nebenwirkungen begleiten die Xenonanästhesie. Die vergleichsweise hohe MAC von ca. 63% kann für Patienten, die eine hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration benötigen, von Nachteil sein. Die breite Verwendung von Xenon- Anästhesien wird durch hohe Kosten und einen Mangel an verfügbaren Xenon- fähigen Beatmungsgeräten eingeschränkt. Die hohen Herstellungskosten sind bedingt durch den großen Energiebedarf, der bei der fraktionierten Destillation von Luft aufgewendet werden muss (91). Daraus ergibt

sich ein sehr hoher Preis von ca. €20/ l (92,93). Die Kosten für eine 2- stündige Xenonanästhesie sind etwa 30-mal höher als für inhalative Anästhetika und 15-mal teurer als eine Propofol-Anästhesie (4,11,94,95).

1.2. Xenon zur Leistungssteigerung im Spitzensport

Während der Olympischen Winterspielen in Sochi 2014 trat das Edelgas Xenon im Zusammenhang mit Doping in den Fokus der Öffentlichkeit. Im Britischen Magazin „The Economist“, sowie durch Recherchen des Westdeutschen Rundfunk (WDR) wurde vermutet, dass russische Hochleistungssportler seit Jahren ihre Leistungsfähigkeit durch den Gebrauch von Xenon steigern (35,90,96–100). Es wurde postuliert, dass die leistungssteigernde Wirkung von Xenon auf der Aktivierung des Transkriptionsfaktors Hypoxie-induzierter Faktor (HIF) beruht und damit die endogene Erythropoetinsynthese erhöht (8,101). Zudem sollte die Inhalation von Xenon die Leistungsfähigkeit über die Steigerung der Testosteron- Konzentration im Blut fördern (102). Diesen Effekt konnte die Forschungsgruppe um Stoppe et al. aktuell allerdings nicht belegen (90).



Abb. 1: Piktogramm zum Gebrauch des Xenon-haltigen „Sauerstoff-Cocktail medxenon“ aus dem Manuskript des Atom-Med-Zentrum (АТОМ-МЕД ЦЕНТР), entnommen aus (103).

Aus Dokumenten des russischen Ministeriums für Sport und Verteidigung geht weiterhin hervor, dass der Einsatz von Xenon „mit dem Ziel, die Leistungsfähigkeit der Sportler zu steigern“, auch deshalb empfohlen wird, weil „die Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) das Gas nicht beobachtet“ (97,102,103).

Die russische Forschungseinrichtung Atom-Med-Zentrum (АТОМ-МЕД ЦЕНТР), die sich für die Entwicklung der Methode verantwortlich zeigt, bekannte weiterhin, dass während der Olympischen Spiele 2004 (Athen) und 2006 (Turin) über 70 Prozent der russischen Medaillengewinner den Xenon-haltigen "Sauerstoff-Cocktail" Medxenon (кислородный коктейль) inhalierten (102,103).

Abbildung 1 zeigt einen Ausschnitt aus dem Manuskript des Atom-Med-Zentrum (АТОМ-МЕД ЦЕНТР). Xenon stand zu dem Zeitpunkt der Dopingdiskussion im Februar 2014 noch nicht auf der WADA-Verbotsliste (104). Bereits im April 2014 wurde es jedoch zur Aufnahme in die Verbotsliste empfohlen, und seit dem 1. September 2014 sind Xenon-Sauerstoffgemische zur Inhalation im Abschnitt S2 „Hypoxie-induzierbarer Faktor (HIF)-Aktivatoren“ in der Verbotsliste der WADA gelistet (105).

Bei Aufnahme in die Verbotsliste steht bereits ein neu entwickeltes Nachweisverfahren für Xenon in Dopingkontrolllaboren zur Verfügung. Xenon weist von allen inhalativen Anästhetika den niedrigsten Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten auf (29) und wird praktisch nicht metabolisiert. Dies bedingt eine rasche pulmonale Elimination direkt nach Beendigung der Exposition. Für Routine-Dopingkontrollen stellt das eine Herausforderung dar. Im Rahmen einer Studie der Sporthochschule Köln wurde im Mai 2014 auf Basis von Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung ein Analyseverfahren mit einer Detektionsgrenze für Xenon von 0,5 nmol/ml entwickelt. Thevis et al. zeigen damit, dass Xenon bei einer Einzelperson noch 24 Stunden nach Exposition im Blut nachweisbar ist (106).

1.3. Fragestellung

Über die Pharmakokinetik von Xenon ist bis dato wenig bekannt. Man nimmt an, dass Xenon als inertes Gas direkt abgeatmet wird, keine metabolischen Interaktionen bestehen, und das unmittelbare Erwachen nach Beendigung der Anästhesie aufgrund des niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten mit rascher pulmonaler Elimination erfolgt.

Im Zuge der Diskussion um Xenon als Dopingmittel, zeigten Thevis et al. (106) im Rahmen der Entwicklung eines sehr sensitiven Analyseverfahrens jedoch, dass bei einer Einzelperson Xenon bis zu 24 Stunden nach Exposition im Blut nachweisbar ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Edelgas nach initial rascher Elimination mit Abfall auf subanästhetische Konzentrationen eine zweite, verzögerte Eliminationskinetik aufweist (107). Für das grundlegende Verständnis von Xenon als Anästhetikum gilt es, dieses bisher nicht bekannte Eliminationsprofil zu ermitteln und zu beschreiben.

Für eine effektive Dopingkontrolle im Leistungssport ist das Wissen über die Elimination von Xenon ebenfalls essentiell. Wie lange ist Xenon postexpositionell in den üblichen Dopingkontrollproben - Blut und Urin- sicher nachweisbar und welches Eliminationsprofil weist es auf?

Zur Untersuchung der Fragestellungen erfolgte die Abnahme von Blut- und Urinproben von Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor, während und nach Xenon- basierter Anästhesie mit dem Ziel:

- a) Der Quantifizierung der zeitabhängigen Xenonkonzentration im Blut und im Urin
- b) Ermittlung der Zeit bis zum Erreichen der Xenon- Nachweisgrenze im Blut und im Urin
- c) Erstellen des Eliminationsprofils nach Xenoninhalation und Profilbeschreibung mit einem pharmakokinetischen Modell
- d) Kenntnis über die Verteilung von Xenon in den Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen)

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, nicht- interventionelle Beobachtungsstudie. Sie hat ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf (Studien- Nr. 4635, Votum vom 28.03.2014 und Amendments vom 30.04.2014 und 22.07.2014) erhalten und ist im ClinicalTrials.gov (NCT02105077) registriert.

2.1.1. Patientenkollektiv

Sieben Patienten erhielten im Rahmen Ihres elektiven operativen Eingriffs aus klinischer Indikation eine Xenon- basierte Anästhesie. Wir beschränkten unser Kollektiv auf Patienten mit einem normalen Body-Mass-Index (BMI 20-25) aufgrund der hohen Affinität von Xenon zum Fettgewebe (108), zudem wollten wir die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Sportlern erhöhen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 1,2 mg/dL, Harnstoff > 56 mg/dl) und abnormalen Hämatokritwerten (Hkt) (außerhalb von 37- 45 % bei weiblichen und 42- 50% bei männlichen Patienten) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Um den Einfluss eines erheblichen Blutverlustes während der Operation zu verringern, der das Verteilungsvolumen wesentlich verändern könnte, wurden lediglich Patienten, die sich minimal- invasiven Gefäßoperationen unterzogen, mit einer zu erwartenden Eingriffsdauer von zwei bis vier Stunden, eingeschlossen.

Ausschlusskriterien für die Studie waren ein BMI \geq 25 und multiple Vorerkrankungen (*American Society of Anesthesiologists* (ASA)- Klassifikation \geq ASA III), entsprechend der Zulassung für Xenon in Deutschland (109) (110). Die Patienten wurden nach mündlicher und schriftlicher Information und anschließender schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

Bei den operativen Eingriffen handelte es sich um sechs EVAR- Interventionen (EVAR= *endovascular aortic repair*) und um eine Thrombendarteriektomie der *Arteria carotis communis* (Carotis- TEA). Im Rahmen der EVAR- Intervention kommt es durch Implantation von Gefäßstützen (Stents) zur Stabilisierung der

Aorta bei Stanford B- Dissektionen oder Bauchaortenaneurysmen. Als Zugangsweg dienen die *Arteriae (Aa.) femorales*. Die Carotis-Thrombendarteriektomie führt zu einer Rekanalisierung der *Arteria carotis*, bei Verengung des Gefäßlumen. Die operative Versorgung erfolgte durch das hiesige Team der Gefäß- und Endovaskularchirurgie unter der Leitung des leitenden Oberarztes des Universitätsklinikum Düsseldorf. Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 1: Patientencharakteristika und chirurgische Details.

Patient [Nr.]	Alter [Jahre]	Geschlecht	BMI	präoperativer Hb [g/dl]	Operativer Eingriff
1	50	m	24,2	10,6	EVAR
2	65	w	23,9	11,7	EVAR
3	67	w	19,8	13,1	EVAR
4	76	m	22,1	12,3	EVAR
5	74	m	20,3	14,7	EVAR
6	77	m	24,8	14,1	EVAR
7	79	w	24,3	14,0	Carotis -TEA
Mittelwert	69,7		22,8	12,9	

Abkürzungen: BMI: Body- Mass- Index, Carotis- TEA: Carotis Thrombendarteriektomie, EVAR: endovascular aortic repair, Hb: Hämoglobin, m: männlich, Nr.: Nummer, w: weiblich

2.1.2. Xenon- basierte Anästhesie

Bei allen Patienten wurde für den elektiven operativen Eingriff erfolgreich eine Xenonanästhesie durchgeführt. Vor Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle, eines radialarteriellen Katheters zur invasiven Blutdruckmessung, eines zentralen Venenkatheters (ZVK) und eines transurethralen Dauerkatheters, gemäß Standards der Klinik für Anästhesiologie.

Die Überwachung der Vitalzeichen geschah nach klinikinternem Narkosestandard mit der Ableitung des Elektrokardiogramms (EKG) und der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie, Monitoring des arteriellen Blutdrucks, zentralen Venendrucks (ZVD), der elektrischen

Hirnaktivität mittels Bispectral Index™ (BIS™) Technologie („BIS- Monitoring“), der Körpertemperatur und der Urinmenge.

Zur Narkoseeinleitung mit endotrachealer Intubation wurde:

- als Hypnotikum: Propofol (Disoprivan®) 2mg/ kg KG
- als Muskelrelaxans: Rocuronium (Esmeron®) 0,6 mg/ kg KG
- als Analgetikum: Remifentanil (Ultiva®) 0,1- 0,5 µg/ kg KG/ min

durch den verantwortlichen Anästhesisten eingesetzt.

Nach Narkoseeinleitung wurde die Narkose zunächst mittels intravenöser Propofolgabe (6- 10mg/kg/h) und Remifentanil (0,1- 0,5 µg/ kg KG/ min) aufrechterhalten. Währenddessen erfolgte die Denitrogenisierung der Lunge mit 100% Sauerstoff. Nach erfolgreicher Denitrogenisierung ($F_{et}O_2 > 92\%$) wurde die intravenöse Propofolgabe unterbrochen und kontinuierlich Xenon (LenoXE100%, Air Liquide Deutschland, Düsseldorf, Germany) über das geschlossene Narkosegerät (Felix- Dual, Firma Air Liquide Medical Systems) appliziert. Die kontinuierliche Remifentanilgabe zur Erleichterung der chirurgischen Toleranz bestand intraoperativ weiterhin. Die inspiratorische Xenonkonzentration betrug 60% mit 40% Sauerstoff. Sie wurde kontinuierlich vom Narkosegerät (Felix Dual) aufgezeichnet. Es wurde aus inspiratorischer Xenonfraktion $F_i(\%)$ multipliziert mit der Inhalationszeit (h) der Parameter $F_i(\%)h$ berechnet, sowie letztendlich die Gesamtdosis Xenon zum Narkoseende am Gerät abgelesen. Nach Beendigung der Xenon- Anästhesie konnte die Extubation zeitnah erfolgen. Postoperativ wurden die Patienten auf einer Intensivstation bzw. *Intermediate- Care- Station* (IMC) überwacht.

2.1.3. Probenentnahme Vollblut

Die Blutproben wurden über die einliegenden zentralvenösen Katheter (111) zu definierten Zeitpunkten entnommen:

Vor Xenonexposition, kurz vor Beendigung der Xenonanästhesie (intraoperativ), sowie 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40 und 48 Stunden nach Beendigung der Xenonanästhesie. Abbildung 2 zeigt die Zeitpunkte der Blutprobenentnahme.

Zur Bestimmung der maximalen Xenon- Blutkonzentrationen wurde kurz vor Beendigung der Xenonapplikation (Zeitpunkt intra- OP) eine arterielle Blutprobe über den routinemäßig platzierten arteriellen Katheter entnommen.

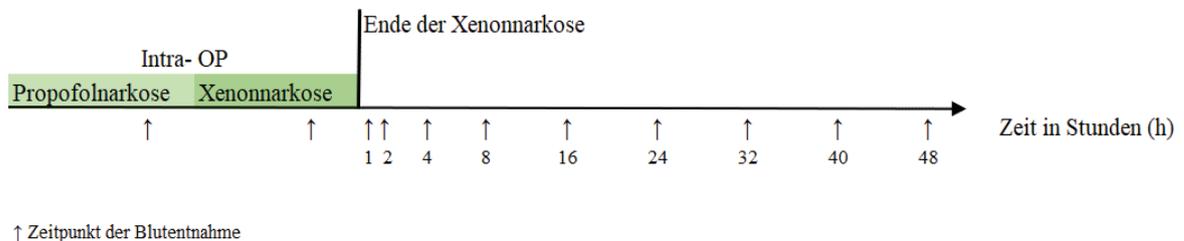


Abb. 2: schematische Darstellung der Vollblutprobe- Entnahmezeitpunkte. h: Stunde, OP: operativ.

Die Vollblutprobenentnahme erfolgte mittels BD Vacutainer® EDTA- Röhrchen 3ml (BD Vacutainer®, Heidelberg, Deutschland). Vor der eigentlichen Probenentnahme wurden 10ml Blut als Spüllösung aus dem Katheterlumen aspiriert, verworfen und im Anschluss die Probenröhrchen mit Vollblut befüllt, sowie unmittelbar danach luftdicht verschlossen. Wie auch bei routinemäßigen Dopingkontrollen wurden die Proben bei +4 bis +8 °C gelagert, die Zeit bis zur Analyse betrug maximal 30 Stunden. Die Probenanalyse fand im Institut für Biochemie der Sporthochschule Köln durch das Team von Univ.- Prof. Dr. M. Thevis statt.

2.1.4. Probenentnahme Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen)

Für die Untersuchung zur Xenonkonzentration in den einzelnen Vollblutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) wurden bei zwei Patienten (Patient Nr. 6 und 7) zu den Zeitpunkten intraoperativ, 4,8,16,24 Stunden zusätzlich eine EDTA- Blutprobe (BD Vacutainer® EDTA- Röhrchen 3ml) und eine Serumblutprobe (BD Vacutainer® Serumröhrchen 5ml) entnommen, das jeweilige Probegefäß befüllt und luftdicht verschlossen. Die Zentrifugation der Serum- und EDTA- Blutproben erfolgte unmittelbar nach Gewinnung mit 2500G (250rpm) bei Raumtemperatur für 10 Minuten (Eppendorf- Zentrifuge 5810R). Aus den Serum- und EDTA-Blutproben konnte der jeweilige Überstand mit einer Kolbenhubpipette der Firma Eppendorf in -mit 1,5ml- befüllte Eppendorfvials (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) abpipettiert werden. Die weitere Handhabung und Analyse erfolgte analog zu den oben beschriebenen Vollblutproben.

2.1.5. Probenentnahme Urin

Urinproben wurden bei Patient Nr. 1 bis 5 abgenommen und aus einem geschlossenen Ablaufbeutelssystem bei einliegendem transurethralen Dauerkatheter gewonnen. Probengefäß: 50ml Schraubverschluss Falcon-Röhrchen® (BD, Heidelberg, Deutschland). Entnahmezeitpunkte: Vor Xenonexposition, kurz vor Beendigung der Xenonanästhesie (intraoperativ), sowie 2, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48 Stunden nach Anästhesieende (Abbildung 3).

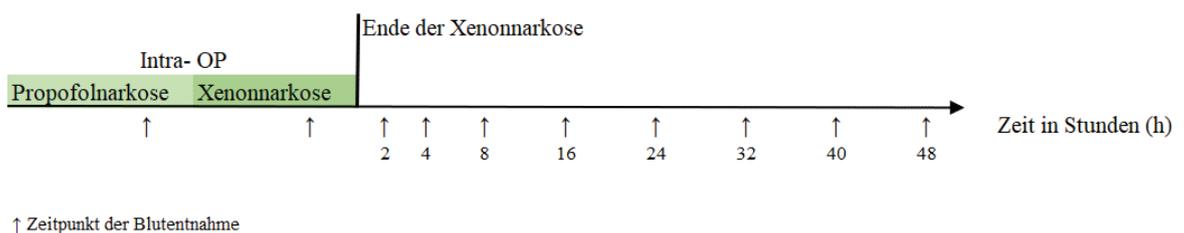


Abb. 3: schematische Darstellung der Urinproben- Entnahmezeitpunkte. h: Stunde, OP: operativ.

Nach jeder Urinprobeentnahme wurde der bis dahin gesammelte Urin aus dem Ablaufbeutelssystem verworfen und bis zum nächsten Entnahmezeitpunkt erneut gesammelt. Die Probengefäße wurden wiederum maximal befüllt und luftdicht

verschlossen. Die weitere Handhabung erfolgte erneut analog zu den oben beschriebenen Vollblutproben und die Probenanalyse fand ebenso im Institut für Biochemie der Sporthochschule Köln durch das Team von Univ.- Prof. Dr. M. Thevis statt.

2.2. Analytik der Blut- und Urinproben

Die Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS) gehört zur Standardausrüstung akkreditierter Dopingkontrolllabore. Aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit und Selektivität hat sie sich zum Goldstandard- Nachweismodus in der Dopingkontrollanalyse entwickelt und wurde hier zur substanzspezifischen Bestimmung der Xenonkonzentration im Blut und im Urin eingesetzt (112,113).

Die grundsätzliche Eignung dieses Analyseverfahrens zur Messung von Xenonkonzentrationen mit einer sehr niedrigen Nachweisgrenze von 0,5 nmol/ml in humanem Blut und Plasma zeigten Thevis et al zuvor (106).

Nach gekühlter Lagerung der Proben bei +4 bis +8 °C erfolgte der Transport der Proben zum Analyselabor. Die Probenanalyse wurde durch das Labor des Instituts für Biochemie der Deutschen Sporthochschule Köln unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Mario Thevis durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Internationalen Standard für Dopingkontrollen (IST) der WADA und den Betriebsrichtlinien für den biologischen Athletenpass (ABP) (114,115) wurden die Vollblutproben innerhalb von 30 Stunden und die Urinproben innerhalb von maximal 48 Stunden nach der Entnahme analysiert. ¹

¹Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.- Prof. Dr. M. Thevis und Herrn Dr. T. Piper, Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Köln für die sorgfältige Durchführung der GC-MS/MS Analysen.

2.2.1. Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS)

Die GC-MS/MS vereint in einem Analysegerät die Fähigkeit der Gaschromatographie zur Trennung in die Gasphase überführter Substanzen und die anschließende - wiederum substanzspezifische- Detektion im Triple-Quadrupol-Massenspektrometer.

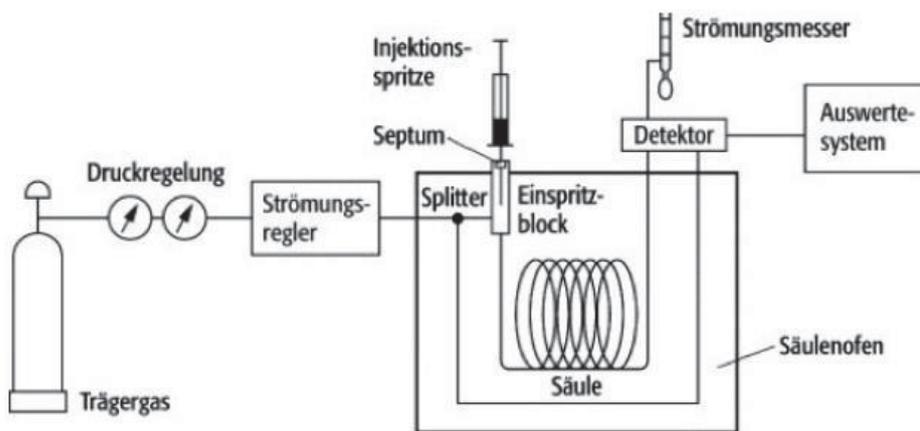


Abb. 4: Schematischer Aufbau eines Gaschromatographen, entnommen aus (116).

Im Gaschromatograph wird der Analyt zunächst bei hoher Temperatur in die Gasphase überführt bzw. direkt als Gas injiziert und mit einem inerten Trärgas bei erhöhter Temperatur über eine relativ lange, mit der stationären Phase beschichtete, Kapillarsäule geführt. Die Trennung des Probengemisches erfolgt aufgrund zeitlich unterschiedlicher Adsorptionsverhalten der Analyten an der stationären Phase und führt schließlich zu verschiedenen Verweilzeiten (= Retentionszeiten, RT) einzelner Komponenten auf der Kapillarsäule. Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau eines Gaschromatographen (GC) und Abbildung 5 den eines Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometers.

Dem Gaschromatograph ist bei der GC-MS/MS ein Triple Quadrupol Massenspektrometer nachgeschaltet. Nach Ionisierung der bereits vortrennten Analyten aus dem GC in der Ionenquelle werden die Substanzen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) in den Quadrupolen nochmals sauber getrennt und die Masse des Zielanalyten schließlich im Detektor als

Spektrum dargestellt. Anhand einer mit „gespickten“ Xenonproben erstellten Kalibrationskurve wird die Menge des Analyten abschließend quantifiziert.



Abb. 5: Schematischer Aufbau eines Triple Quadrupol Massenspektrometers, entnommen aus (117).

Durch die Kopplung mehrerer Quadrupole lässt sich die Sensitivität und Selektivität der Untersuchungsmethode noch einmal entscheidend verbessert. Dies ermöglicht die niedrige Nachweisgrenze für Xenon in unseren Untersuchungen (118–121).

2.2.2. GC-MS/MS- Geräteparameter (107,122)

Die Probenaufbereitung und Analyse erfolgte in Anlehnung an die von Thevis et al beschriebene Methode 2014 (106).

Gerät: Gaschromatograph 7890A gekoppelt mit einem 7000 Triple Quadrupol Massenspektrometer und Trennsystem HP- Ultra Säule, 17 m, 0,2 mm Innendurchmesser, 0,11µm Filmdicke, Fa. Agilent Technologies Deutschland GmbH & Co. KG Hewlett-Packard Str. 8, 76337 Waldbronn

Temperaturprogramm: isotherm 150° C

Injektor- und Säulentemperatur: 300 °C

Injektionsvolumen: 10 µl (Vollblutanalyse); 5 µl (Urinanalyse)

Probenaufgabe: Splitmodus 1 : 5

Trärgas: Helium, 1,1 bar

Einstellung des MS: Pseudo MS/MS Modus

Ionenpaare: Masse- zu Ladungsverhältnis (m/z) Xenon Isotope 129, 131, 132

Kollisionsenergie: 5 eV
Kollisionsgas: Stickstoff produziert im N₂ Generator Fa. cmc Instruments GmbH, 65760 Eschborn
Verweilzeit zur Messung aller Elektronenübergänge: 40 ms
Interner Standard: d₆- Cyclohexanon 98% Reinheit, CDN Isotopes, Vertrieb Fa. EQ Laboratories GmbH 86199 Augsburg,
Ionenpaar des internen Standards: Masse-zu Ladungsverhältnis (m/z) 104 - 57

2.2.3. Spezifika der Messmethode nach Thevis 2015 (122)

Im Rahmen der Urinanalyse wurde durch Thevis et al. 2015 (122) die Nachweisgrenze, die *Intra*- und *Interday* Präzision und die Spezifität der Messmethode mit seriell verdünnten, Xenon gesättigtem Urin und „Leerurinproben“ bestimmt. In Tabelle 2 sind die *Intra*- und *Interday* Präzision, sowie der Variationskoeffizient für die Xenon- Konzentrationsniveaus 0,5, 5, 50 nmol/ml dargestellt.

Tabelle 2: Intra-, Interday Präzision in Anlehnung an Thevis 2015 (122).

Intraday Präzision (n=9)		Interday Präzision (n=18)	
nmol/ml	VarK (%)	nmol/ml	VarK (%)
0,5	10,1	0,5	22,2
5	12,8	5	18,1
50	10,0	50	15,4

Abkürzungen. nmol: Nanomol, ml: Milliliter, VarK: Variationskoeffizient, %: Prozent

Nachweisgrenze: 0,5 nmol/ml (Urin); 0,25 nmol/ml (Vollblut) ;

Spezifität: keine Störpeaks im „Leer“- Urin

Zudem erfolgte im Rahmen der Urinanalyse durch das Team um Univ.- Prof. Dr. M. Thevis vom Institut für Biochemie der Sporthochschule Köln eine Untersuchung zum Einfluss der Aufbewahrungstemperatur und des Öffnen/ Schließen der Urin- Probengefäße auf den Probengehalt (122).

Hierbei zeigte sich, dass die Aufbewahrungstemperaturen +4 °C bzw. -20 °C bis zu 7 Tage nach Probenahme keinen wesentlichen Einfluss auf den Xenongehalt der Urinproben hat und sich sowohl gekühlte als auch gefrorene Lagerung für die Proben eignen, um Xenon in der Urinprobe zu konservieren.

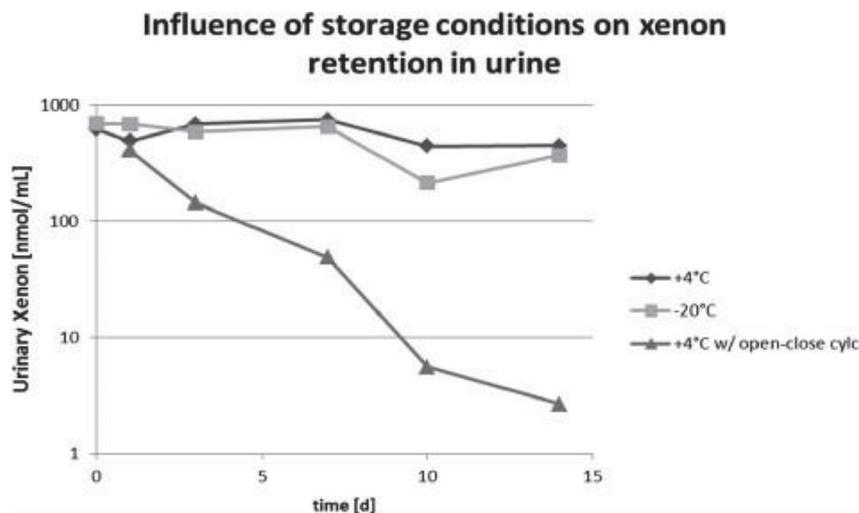


Abb. 6: Grafische Darstellung des Einflusses von Lagerungs- und Handhabungsbedingungen auf die Retention von Xenon in Kontrollurinproben, entnommen aus (122). d: day.

Wiederholtes Öffnen und Schließen der Probengefäße führt jedoch gemäß Abbildung 6 zu einem substantiellen Gehaltverlust. Aus diesem Grund wurden in unserer Untersuchung die Probengefäße unverzüglich nach Gewinnung luftdicht verschlossen und eine Öffnung lediglich zur Probenuntersuchung durchgeführt. Bezüglich Blut als Probenmatrix konnten Kwok et al. 2017 an Pferdeplasma zeigen, dass + 4 °C geeignet ist, um Xenon im Pferdeplasma zu konservieren (123).

2.2.4. Probenaufbereitung und Analyse der Vollblutproben

Von jeder Vollblutprobe wurden 1 ml in ein Autosampler- Fläschchen (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) gegeben, mit 1,8 µmol des internen Standard d₆-Cyclohexanon angereichert, gemischt und 20 Minuten bei 70°C erhitzt. Anschließend wurden 10µl des „Headspace“ im Split- Modus (1:5) in das GC-MS/MS Gerät injiziert. Im Gegensatz zu einer im Vorfeld publizierten Methode

(106) wurde das injizierte „*Headspace*“-Volumen auf 10 µl erhöht, was eine Senkung der Nachweisgrenze von 0,5 auf 0,25 nmol/ml ermöglichte. Zur Erstellung der Kalibrationskurve zur Xenon- Konzentrationsbestimmung wurden „blank“ EDTA- Blutproben, die mit verschiedenen Xenonkonzentrationen (0,5, 5, 50 und 500 nmol/ml) durch serielle Verdünnung angereichert waren, analysiert. Für die Analyse der Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) wurde der abzentrifugierte Überstand der Serum- und EDTA- Blutproben in den Eppendorfvials analog zu den Vollblutproben aufbereitet und analysiert.

2.2.5. Probenaufbereitung und Analyse der Urinproben

Die Aufbereitung und Analyse der Urinproben erfolgte wiederum in Anlehnung an das von Thevis et al. 2014 publizierte Verfahren zur Analyse von Plasma und Blut (106). 1 ml Urin wurde in gasdichte 2,0 ml Autosampler- Fläschchen (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) gegeben, mit 1,8 µmol sechsfach deuteriertem Cyclohexanon (d_6 - Cyclohexanon) als internen Standard angereichert, 5 Sekunden gemischt und 20 Minuten bei 70°C inkubiert.

Injektionsvolumen: 5 µl des „*Headspace*“. Erstellung der Kalibrationskurve zur Xenonkonzentrationsbestimmung: Analyse von durch serielle Verdünnung mit verschiedenen Xenonkonzentrationen (0,5, 5, 50 und 500 µmol/l) angereicherten „Leer“- Urinproben.

2.2.6. Fallabschätzung und statistische Analyse

Nalos et al. (111) bestimmten in Schweinen nach zweistündiger Exposition von 67% Xenon die Xenon- Blutkonzentration mit $70 \pm 9 \mu\text{l/ml}$, entsprechend $63 \pm 8,1 \mu\text{l/ml}$ bei einer inspiratorischen Xenonkonzentration von 60%, was wiederum $2400 \pm 300 \text{ nmol/mL}$ bei $37 \text{ }^\circ\text{C}$ entspricht. Wir nahmen an, dass die Xenonelimination am besten mit einer Exponentialfunktion zu beschreiben ist. Aus vorherigen Pilotuntersuchungen von Thevis et al. war bekannt, dass sich Xenon bis zu 24 Stunden nach Exposition noch nachweisen lässt (106). Mit diesen Annahmen simulierten wir eine hypothetische Exponentialfunktion $c(\text{Xe}) = 2,4 e^{-0,38 h}$ mit $c(\text{Xe}) = \text{Xenonkonzentration}$ und $h = \text{Stunden nach Ende der Exposition}$. Daraus ergibt sich, dass zum Nachweis einer signifikanten Abnahme der Xenonkonzentration bei einem 0,05 Alpha- Niveau mindestens fünf Messergebnisse ($n=5$) pro Abnahmezeitpunkt notwendig sind (107). Zum Ausgleich möglicher Substanzverluste durch Transport, Lagerung oder Verarbeitung der Blutproben, wurde die Stichprobengröße auf sieben Patienten erhöht. Die Rohdaten sind als Mittelwerte [Minimum; Maximum] angegeben. Der Zeitpunkt der Blutentnahme „Stunde 0“ zeigt die intraoperative (intra- OP) Blutentnahme kurz vor Beendigung der Xenonanästhesie mit der maximalen Xenon- Blutkonzentration. Die statistische Analyse und Abbildungen wurden mit dem Programm IBM SPSS (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), sowie SigmaPlot 15.0 (Systat. Software Inc. San José, CA, USA) durchgeführt und weitere Abbildungen mit Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Office Professional Plus 2016) erstellt. Die Xenonkonzentrationen wurden in den Darstellungen teilweise log- transformiert. Eine logarithmische Transformation von 0 ist nicht möglich. Daher wurden Werte unterhalb der Nachweisgrenze auf $0,01 \text{ nmol/ml}$ gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Xenonanästhesie

Sieben Patienten wurden eingeschlossen, bei allen wurde eine Xenonanästhesie durchgeführt. Jedem Patienten wurden zu den vordefinierten Zeitpunkten insgesamt elf Vollblutproben entnommen und analysiert. Bei Patient Nr. 6 und 7 wurden zusätzliche EDTA- und Serumblutproben gewonnen, zentrifugiert und die einzelnen Vollblutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) analysiert.

Bei fünf Patienten konnten zu den definierten Zeitpunkten zusätzlich Urinproben entnommen und analysiert werden. Intraoperativ wurde zur Erleichterung der chirurgischen Toleranz 0,41 [0,37;0,51] µg/ kg/ min Remifentanyl intravenös verabreicht. Anästhesiologische und operative Details der in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patientencharakteristika, anästhesiologische und chirurgische Details.

Patient [Nr.]	Alter [Jahre]	Geschlecht	Dauer Xe-inhalation [min]	Xe-Verbrauch [Liter]	angestrebte insp. Xe/ O ₂ -Konzentration [%]	Blutverlust [ml]	Operativer Eingriff
1	50	m	152	22,9	60/ 40	80	EVAR
2	65	w	153	23,0	60/ 40	50	EVAR
3	67	w	239	25,5	60/ 40	100	EVAR
4	76	m	126	22,3	60/ 40	100	EVAR
5	74	m	188	23,5	60/ 40	50	EVAR
6	77	m	110	19,0	60/ 40	50	EVAR
7	79	w	117	18,6	60/ 40	80	Carotis - TEA
Mittelwert	69,7		155	22,1	60/ 40	72,9	

Abkürzungen: BMI: Body- Mass- Index; Carotis- TEA: Carotis Thrombendarteriektomie; EVAR: endovascular aortic repair; Hb: Hämoglobin; insp.: inspiratorisch, m: männlich; w: weiblich; ml: Milliliter; min: Minute; Nr.: Nummer, O₂: Sauerstoff, Xe: Xenon

Die Dauer der Xenoninhalation betrug im Mittel 155 [110; 239] Minuten, mit einer mittleren inhalativen Xenonkonzentration (F_iXe %) von 54 [52;55].

In Abbildung 7 wird der zeitliche Verlauf der gemessenen, inspiratorischen Xenonkonzentration für alle sieben Patienten dargestellt.

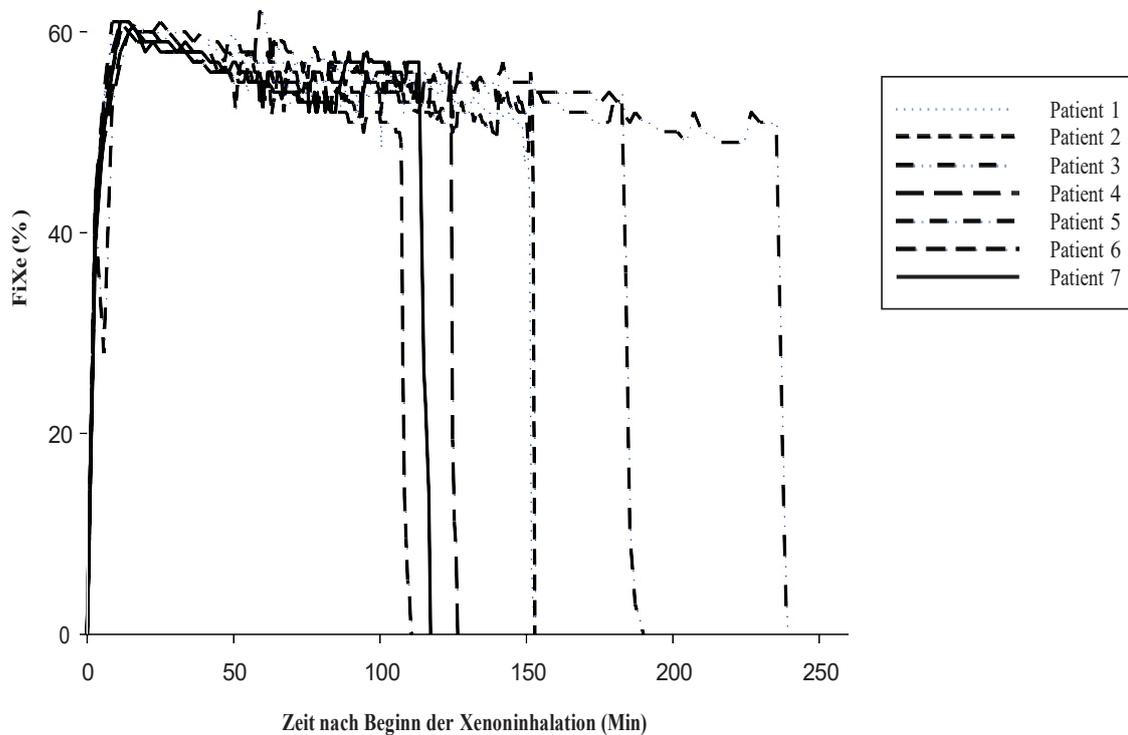


Abb. 7: Zeitlicher Verlauf der intraoperativen inspiratorischen Xenonkonzentration (F_{iXe}) bei allen 7 Patienten. Min: Minuten.

Kurz vor Ende der Xenon- Anästhesie, bei Entnahme der arteriellen Proben, lagen die inspiratorischen Xenonkonzentrationen durch Stickstoffbeimischungen im Mittel bei 52 [50; 57] F_{iXe} %.

3.2. Xenonkonzentration im Vollblut und Dauer der Rückverfolgbarkeit

Vor Exposition war in allen Vollblutproben kein Xenon nachweisbar (Nachweisgrenze: 0,25 nmol/ml). Bei Patient 7 fehlen die Messwerte für die Abnahmezeitpunkt 1 h, 32 h, 40 h, 48 h. Um die Ergebnisse der nachfolgenden statistischen Analysen (Regression, Korrelation) nicht unnötig zu verzerren, wird auf die multiple Imputation von Daten verzichtet und der Datensatz von Patient 7 nicht in die weiteren statistischen Auswertungen für die Vollblutproben einbezogen. Die Rohdaten der Xenonkonzentration im Vollblut von allen sieben Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Rohdaten der Xenonkonzentrationen im Vollblut während (0h) und Stunden (h) nach Beendigung der Xenonanästhesie bei allen 7 Patienten.

c (Xe) während (0h) und nach Anästhesieende (nmol/ml)	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
0 h	699,36	1790,53	1341,24	925,55	1212,82	1471,23	2609,67
1 h	50,09	37,21	65,22	48,7	69,54	58,42	
2 h	23,37	33,79	76,71	33,26	45,5	26,48	9,20
4 h	13,07	21,58	29,55	39,11	26,6	7,56	4,16
8 h	4,22	6,63	28,97	9,05	13,27	4,56	2,02
16 h	1,89	2,29	11,07	2,15	1,96	2,39	1,20
24 h	0,67	0,47	0,82	0,74	0,37	2,94	2,58
32 h	0,67	1,46	0,43	0,34	0	7,21	
40 h	0,75	0	0,25	0	0	3,27	
48 h	0	0	0	0	0	1,98	

Abkürzungen: c: Konzentration, h: Stunde, nmol: Nanomol, ml: Milliliter Pat.: Patient, Xe: Xenon

Während Xenonanästhesie wurde bei Patient 1 bis 6 eine mittlere maximale Xenonkonzentration von 1240 [699;1791] nmol/ml im Vollblut erreicht. Nach Beendigung der Exposition fiel die Xenonkonzentration im zentralvenösen Blut der Patienten 1 bis 6 innerhalb der ersten Stunde nach Absetzen der Inhalation auf 55 [37; 69] nmol/ml.

Bei einem Patienten war Xenon 48 Stunden lang nachweisbar, bei drei Patienten 40 Stunden, bei insgesamt fünf Patienten 32 Stunden und 24 h bei allen Patienten (107).

Den zeitlichen Verlauf der Xenonkonzentration im Vollblut aller sieben Patienten von intraoperativen (Stunde 0) bis 48 Stunden nach Xenonanästhesie zeigt Abbildung 8.

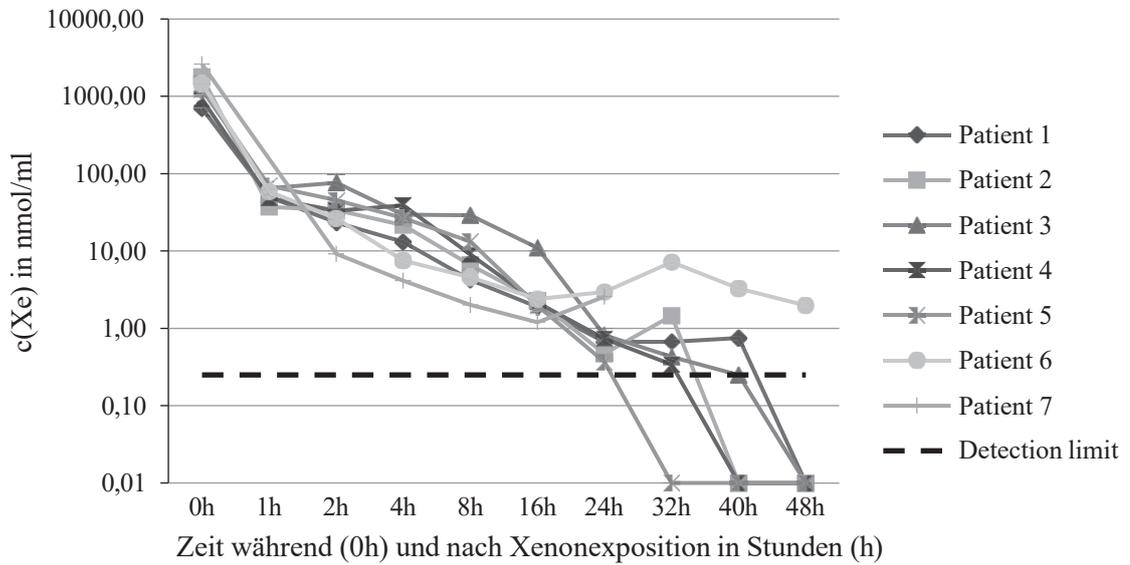


Abb. 8. Zeitlicher Verlauf der Xenonkonzentration (c(Xe)) im Vollblut aller 7 Patienten.

3.3. Ausscheidungsprofil von Xenon im Vollblut

Bei visueller Betrachtung der Konzentrationsverläufe in Abbildung 8 deutet sich eine biphasische Konzentrationsabnahme mit einer schnellen Anfangsphase und einer langsameren Konzentrationsabnahme im weiteren zeitlichen Verlauf an.

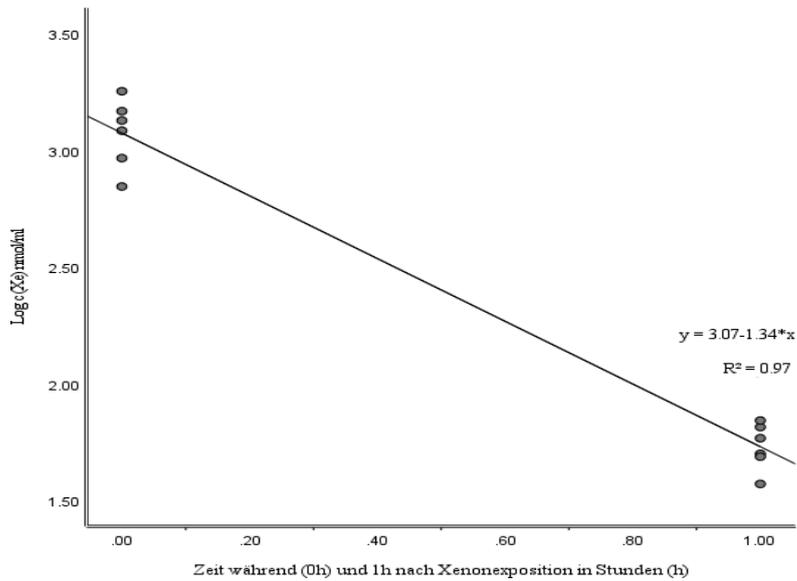


Abb. 9: Lineare Regression log-transformierter Xenonkonzentrationen ($\log c(\text{Xe})$) zur Stunde 0 (intraoperativ) und 1 Stunde nach Xenonexposition incl. Funktionsgleichung und R^2 . h: Stunde.

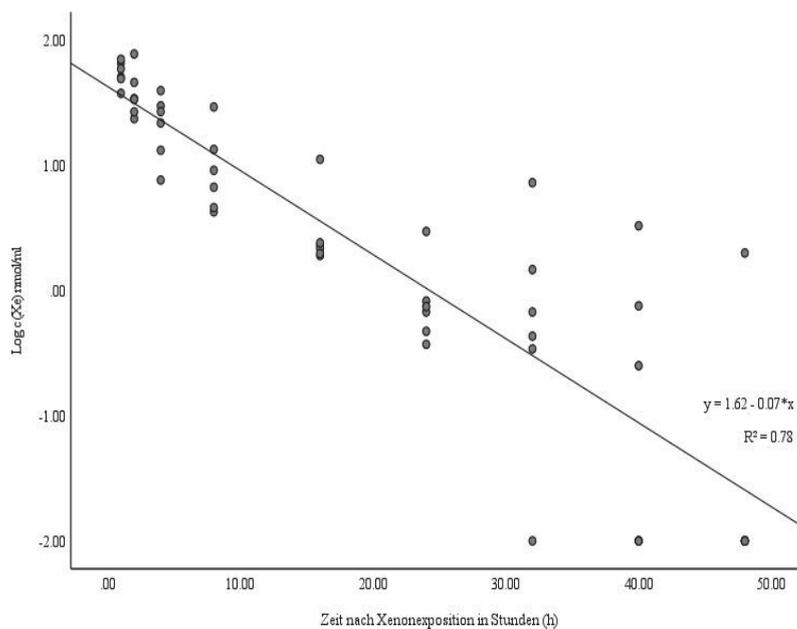


Abb. 10: Lineare Regression log-transformierter Xenonkonzentrationen ($\log c(\text{Xe})$) von Stunde 1 bis 48 nach Xenonexposition (β -Elimination) incl. Funktionsgleichung und R^2 . h: Stunde.

Die Log- Transformation der Xenonkonzentrationen im Vollblut der sechs Patienten führt einerseits zur Normalverteilung der Messwerte (Shapiro- Wilk- Test $p > 0,05$) und belegt andererseits dieses biphasische Muster: Ein steiles Abfallen der Xenonkonzentrationen innerhalb der ersten Stunde ($-1,34 \log(c[\text{Xe}])$ pro Stunde, $R^2 = 0,97$) (Abbildung 9), gefolgt von einer anschließenden langsameren Abnahme ($-0,07 \log(c[\text{Xe}])$ pro Stunde, $R^2 = 0,78$) (Abbildung 10).

Abbildung 11, in der diese schnelle α -Phase und die langsamere β -Phase der Xenonelimination zusammen dargestellt sind, verdeutlicht, dass das Eliminationsprofil von Xenon im Vollblut mit einem zweiphasigen Verlauf zu beschreiben ist.

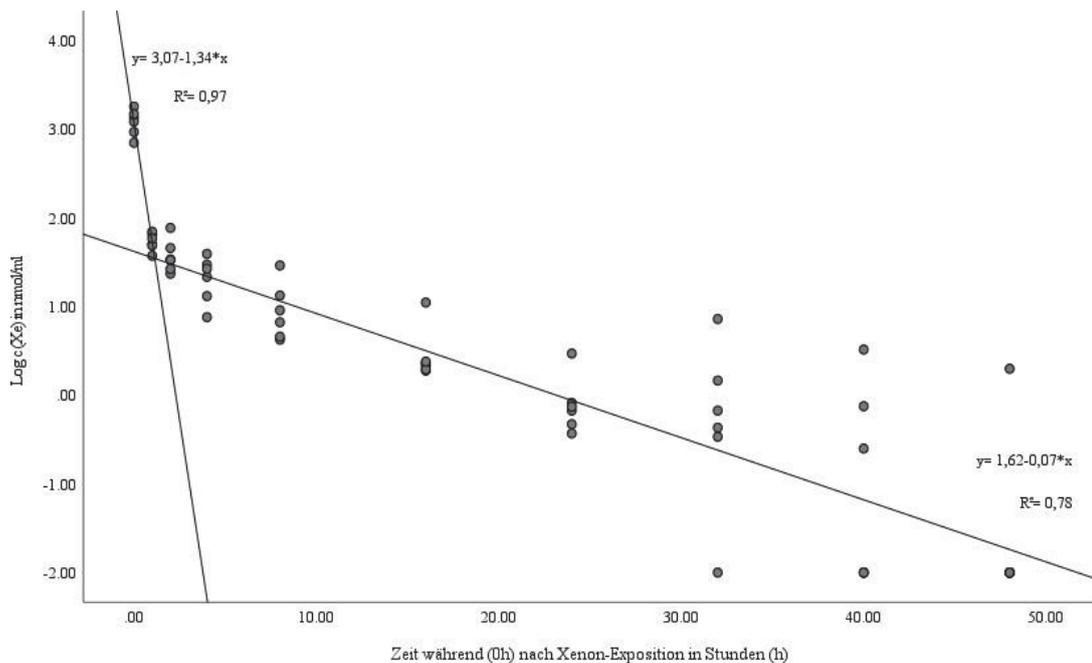


Abb. 11: Log-Transformation der Xenonkonzentrationen ($\log c(\text{Xe})$) Stunde 0 (intraoperativ) und nach Xenonexposition mit linearer Regressionsanalyse mit einem zweiphasigen Eliminationsprofil. h: Stunde.

Bereits die hohe Anpassungsgüte der linearen Regression ($R^2 = 0,78$) der log-transformierten Xenonkonzentrationen in Abbildung 10 weist auf eine Kinetik erster Ordnung der β -Elimination hin. Dieser Befund wird durch den deutlichen e-funktionalen Zusammenhang ($y = 69,06 * e^{-0,2574 * x}$, $R^2 = 0,82$) zwischen Abnahme der Xenonkonzentration und der Zeit nach Xenonexposition, dargestellt in Abbildung 12, nochmals verdeutlicht. Die Anwendung von Doppalexponential- und Multifaktor Funktionen erhöhte die Anpassungsgüte nicht. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der β -Elimination wurde grafisch mit 2,65 h ermittelt.

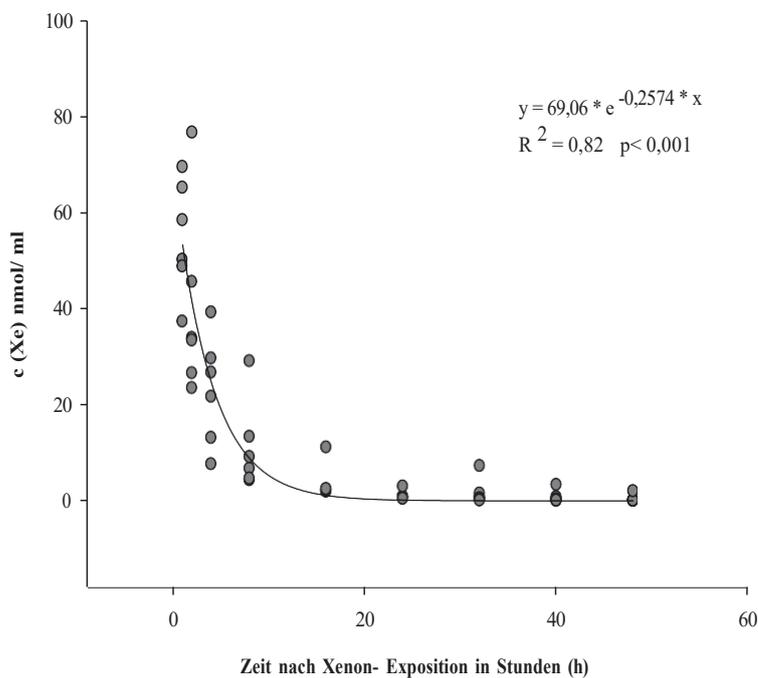


Abb. 12: Nicht- lineare Regression der nicht- transformierten Xenonkonzentrationen (c(Xe)) der zweiten (beta-) Eliminationsphase (Stunde 1 bis 48) und der Zeit nach Xenonexposition. h: Stunde.

3.4. Xenonkonzentration in den Blutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen)

Für eine genauere Betrachtung der Xenonkonzentration in den einzelnen Vollblutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) wurden bei den Patienten 6 und 7 zusätzlich jeweils eine Serum- und EDTA- Blutprobe entnommen und analysiert. Die Entnahmezeitpunkte waren intraoperativ (0h), sowie 4, 8, 16, 24 Stunden nach Anästhesieende.

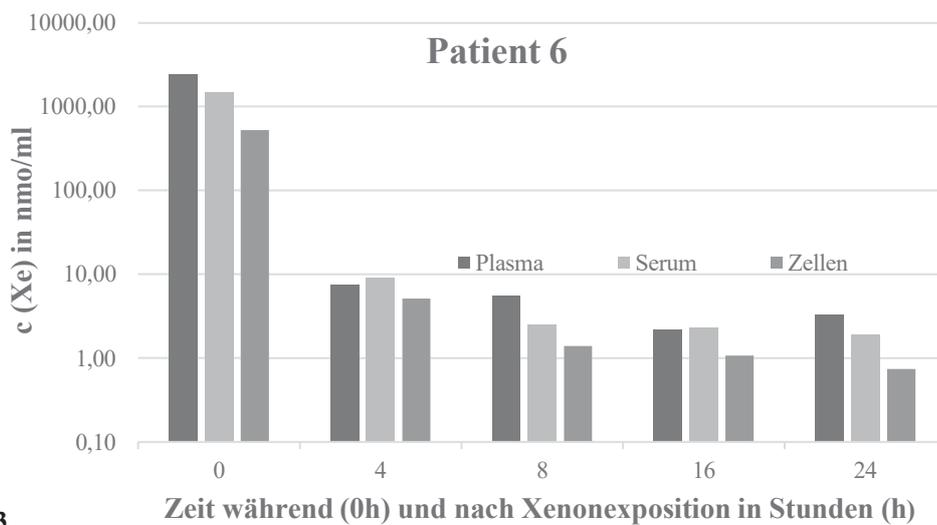


Abb. 13

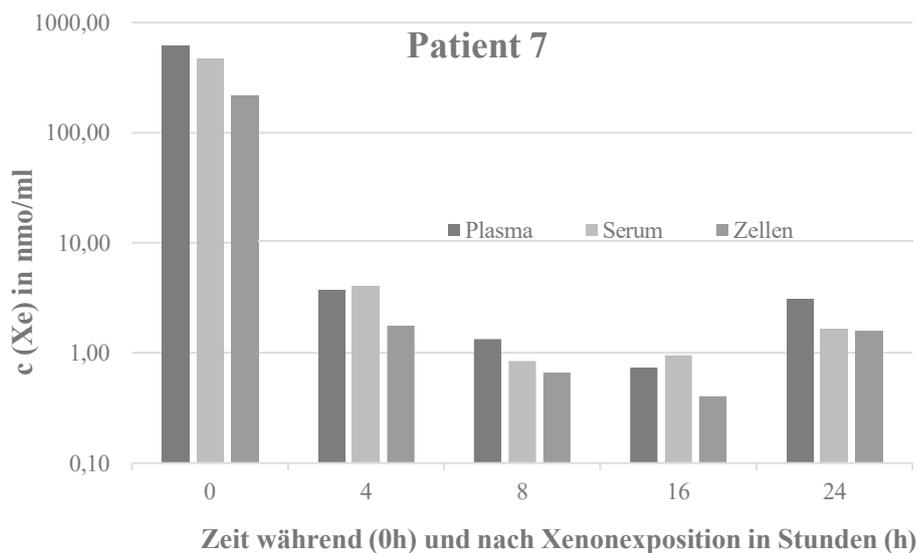


Abb. 14

Abb. 13 und 14: Xenonkonzentration (c(Xe)) in den Vollblutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) intraoperativ (0h) und nach Xenonexposition in Stunden (h) bei Patient 6 und 7. h: Stunde.

In Abbildungen 13 und 14 sind die Xenonkonzentration in den einzelnen Vollblutkomponenten (Plasma, Serum, Zellen) zu den Entnahmezeitpunkten bei Patient 6 und 7 dargestellt. Xenon ist über 24 Stunden im Plasma, Serum und den Zellen nachweisbar. Analog zum Vollblut fällt die Konzentration nach Beendigung der Xenonexposition steil ab und, wie zu erwarten, deutet sich erneut ein exponentieller Konzentrationsabfall über die Zeit an.

Der bevorzugte Verteilungsraum für Xenon ist das Plasma, gefolgt vom Serum und den Zellen, wie in Abbildung 15 noch einmal für den Zeitraum intraoperativ separat dargestellt ist. Diese Rangfolge bleibt über den gesamten Eliminationszeitraum von 24 Stunden im Wesentlichen gleich (Abbildung 13,14).

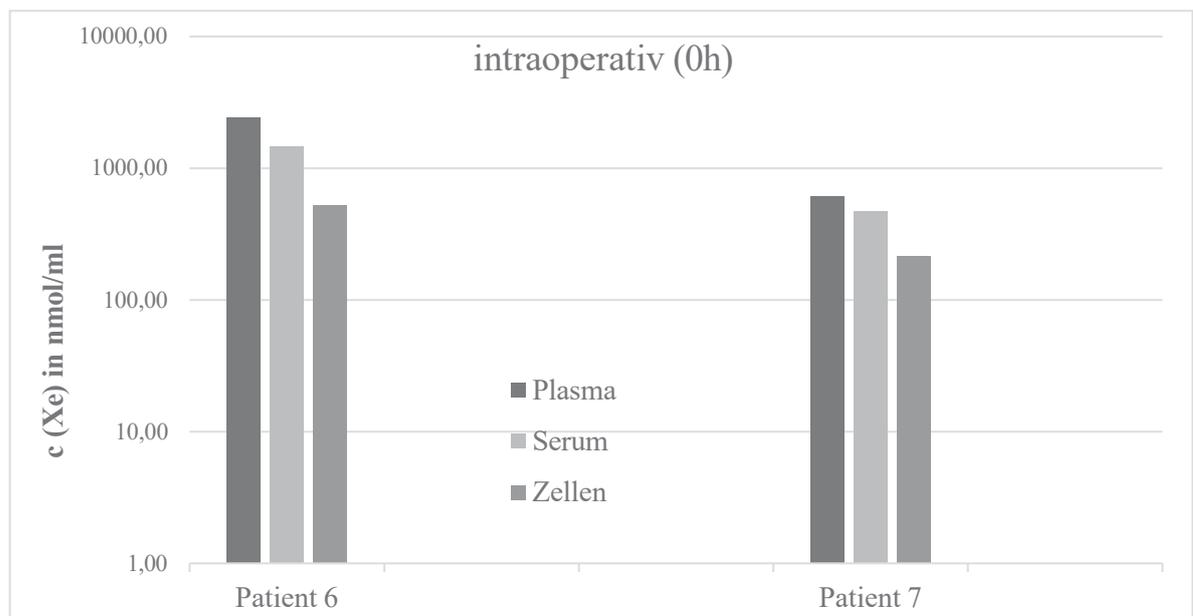


Abb. 15: Xenonkonzentration ($c(\text{Xe})$) zum Zeitpunkt „intraoperativ (0h)“ in den Vollblutkomponenten Plasma, Serum, Zellen von Patient 6 und 7. h: Stunde.

Patient 6: Xenonkonzentration Zeitpunkt „intraoperativ“, Plasma 2435 nmol/ml, Serum 1469 nmol/ml, Zellen 526 nmol/ml.

Patient 7: Xenonkonzentration Zeitpunkt „intraoperativ“, Plasma 608 nmol/ml, Serum 469 nmol/ml, Zellen 215 nmol/ml.

3.5. Xenonkonzentration im Urin und Dauer der Rückverfolgbarkeit

Vor Xenonexposition lag die Xenonkonzentration bei allen Urinproben unterhalb der Nachweisgrenze (*limit of detection*= LOD) von 0,5 nmol/ml. Bei Patient 4 fehlt der Messwerte für den Abnahmezeitpunkt 2 h aufgrund einer Undichtigkeit des Probengefäßes.

Tabelle 5: Rohdaten der Xenonkonzentrationen im Urin während (0h) und Stunden (h) nach Beendigung der Xenonanästhesie bei den ersten 5 Patienten.

c (Xe) während (0h) und nach Anästhesieende (nmol/ml)	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5
0 h	474,55	394,62	1367,35	1122,97	944,67
2 h	235,4	33,32	4,85		444,96
4 h	52,78	3,74	13,67	64,97	43,16
8 h	26,53	2,81	14,24	21,21	9,06
16 h	21,21	1,62	8,08	8,14	4,49
24 h	0,44	0,56	1,32	1,6	0,89
32 h	0,26	0,62	0,65	0,57	0,01
40 h	0,01	0,35	0,54	0,01	0,01
48 h	0,01	0,01	0,41	0,01	0,01

Abkürzungen: c: Konzentration, h: Stunde, nmol: Nanomol, ml: Milliliter Pat.: Patient, Xe: Xenon

Die Rohdaten der Xenonkonzentration im Urin von allen fünf Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt. Proben, in denen kein Xenon mehr nachweisbar ist (Ergebnis 0,00 nmol/ml), werden wegen der logarithmischen Darstellung auf der y- Achse auf 0,01 nmol/ml gesetzt. Deren Zeitverlauf während und nach Xenonanästhesie zeigt Abbildung 16.

Die gemessenen Xenon- Urinkonzentrationen kurz vor Beendigung der Xenonanästhesie betragen im Mittel 861 [395;1367] nmol/ml. Bei allen fünf Patienten war der Xenonnachweis bis 16 Stunden nach Exposition mit Konzentrationen deutlich oberhalb der Nachweisgrenze von 0,5 nmol/ml sicher möglich.

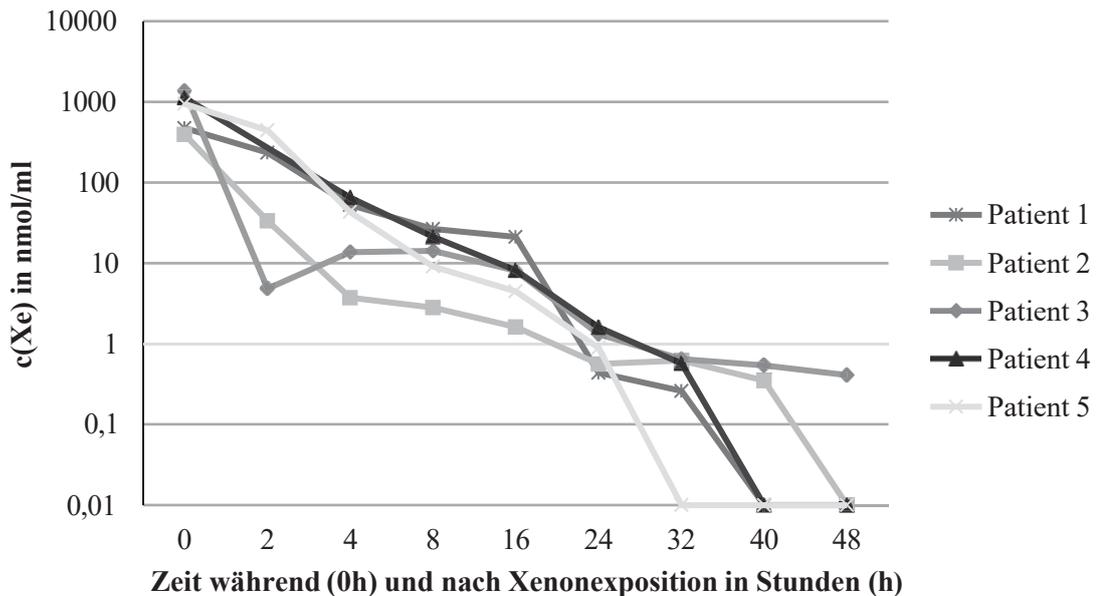


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Xenonkonzentration ($c(\text{Xe})$) im Urin aller 5 Patienten. h: Stunde.

Bei Patient 1 lag die gemessene Konzentration mit 0,44 nmol/ml knapp unterhalb der Nachweisgrenze, bei den vier anderen Patienten lag sie erneut deutlich darüber. Bei drei Patienten war Xenon noch 32 Stunden und bei einem Patienten noch 40 Stunden nach Exposition mit einer Konzentration oberhalb der Nachweisgrenze detektierbar (122).

4. Diskussion

4.1. Ergebniszusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass während einer Xenonanästhesie mit 60% Xenon eine maximale Xenonkonzentration im arteriellen Blut von im Mittel 1240 [699;1791] nmol/ml erreicht wird. Nach Beendigung der Anästhesie ist das Eliminationsprofil von Xenon im Vollblut durch ein biphasisches Muster gekennzeichnet, mit einer schnellen Alpha- Phase (Stunde 0 bis Stunde 1 nach Exposition), gefolgt von einer langsameren Beta- Phase (Stunde 1 bis Stunde 48 nach Exposition). Die Beta-Phase folgt einer Kinetik erster Ordnung ($c[\text{Xe}] = 69,06 * e^{-0,2574 * x}$, $R^2 = 0,82$) mit einer Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 2,65 h.

Xenon konnte mindestens noch 24 h im Vollblut nachgewiesen werden, und war bei einem von sieben Patienten sogar bis zu 48 Stunden detektierbar. In den untersuchten Vollblutkomponenten Plasma, Serum und Zellen ist Xenon bis 24 Stunden nach Exposition nachweisbar. Nach unseren Messdaten kann die höchste Konzentration von Xenon im Plasma nachgewiesen werden, gefolgt vom Serum und den zellulären Bestandteilen des Blutes. Diese Rangfolge bleibt über den gesamten Eliminationszeitraum von 24 Stunden im Wesentlichen unverändert.

Während einer Xenonanästhesie wird im Sammelurin eine maximale Xenonkonzentration von im Mittel 861 [395;1367] nmol/ml erreicht. Mindestens 16 Stunden nach Exposition ist Xenon im Sammelurin noch sicher nachweisbar und war bis 40 Stunden danach bei einem von fünf Patienten detektierbar.

4.2. Xenonkonzentration im Blut/ Urin und Dauer der Rückverfolgbarkeit

Unsere Untersuchungen zeigen, dass Xenon nach Xenon- basierter Anästhesie mit Hilfe der hochsensitiven Gaschromatographie- Triple Quadrupol Tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS) im Blut 24 Stunden und im Urin 16 Stunden zuverlässig nachweisbar ist (107,122). Unser Ergebnis zur Matrix Blut sichert einen Erstbefund aus der *Proof-of-Concept*- Untersuchung zur Eignung der Blutanalyse ab, in der Xenon bei einem Patienten nach Xenonanästhesie ebenfalls noch 24 Stunden nach Exposition nachweisbar war (106). Somit lässt

sich postulieren, dass Xenon in einem realistischen Zeitfenster aus Vollblut und auch Urin nachgewiesen werden kann. Mehr als 24 Stunden (Blut) bzw. 16 Stunden (Urin) nach Exposition kann Xenon nicht mehr sicher bei allen Patienten detektiert werden. Spätestens 48 Stunden nach Exposition ist Xenon in beiden Matrices, bis auf Spuren im Einzelfall, praktisch nicht mehr nachweisbar (124).

Die breite Streuung der Xenon Blut- und Urinkonzentrationen, bei hoher *Intra-* und *Interday* Präzision der Messmethode, weist allerdings auf Störfaktoren hin. Die atmosphärische Xenonkonzentration von 87 ppb (nl Xenon pro l Luft) liegt deutlich unterhalb der instrumentellen Nachweisgrenze. Weder in Voruntersuchungen noch in unseren Leerproben (blank) von Patientenblut bzw. Patientenurin erweist sich diese als Störquelle (106).

Der hoch volatile Analyt Xenon erfordert jedoch einen besonderen Umgang mit den Probengefäßen. Nach Stabilitätsuntersuchungen im Zusammenhang mit der Analyse, der in Dopingkontrollgefäßen abgefüllten Urinproben, führte die Lagerung der ungeöffneten Gefäße bei +4 °C und -20 °C innerhalb 7 Tage zu keinem wesentlichen Substanzverlust; erst das wiederholte Öffnen und Schließen (122). In Übereinstimmung mit dem WADA Internationalen Standard für Dopingkontrollen (IST) und dem Biologischen Athletenpasses (ABP) wurde in der vorliegenden Untersuchung eine Probenlagerungszeit bis zu 30 Stunden bei +4 °C erlaubt (114,115). In der *Proof-of-Concept*-Analyse (106) betrug der Xenonverlust aus dem bei +4 °C aufbewahrten Vacutainer® -Probengefäßen allerdings etwa 35%. Große Bedeutung für eine sensitive Analytik und eine geringere Streuung der Messwerte haben somit ein gasdichtes Dopingkontroll-Probengefäß für Blut- und Urinproben, Lagerung bei +4 °C, kein zwischenzeitliches Öffnen/ Schließen des Probengefäßes.

Frapas et al. (125) befassten sich 2018 ebenfalls mit den kritischen Lagerungsbedingungen für Xenon- haltige Blutproben. Bei -20 °C gefrorene Proben führten innerhalb von 15 Tagen zu einem Lagerungsverlust von lediglich 2%, bei +4 °C, sowie Lagerung bei Raumtemperatur betrug dieser 61% bzw. 77%. Die mit sinkender Temperatur zunehmende Löslichkeit des Gases in der Matrix (126–128) lässt diese Ergebnisse zunächst plausibel erscheinen.

Einschränkend muss zur Höhe der Lagerungsverluste der nicht gefrorenen Proben jedoch erwähnt werden- und so geben es die Autoren auch an- dass es sich bei den verwendeten Proben in ihrer Untersuchung um Probenröhrchen handelte, die bereits in einer Studie 2015 verwendet wurden (101). Die Röhrchen waren im Vorfeld bereits geöffnet, die Gummisepten der Blutröhrchen durchstoßen und damit vermutlich nicht vollständig dicht für den sehr volatilen Analyt.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, die Aufbewahrungstemperaturen +4 °C/ -20°C in gasdichten Gefäßen sind geeignet zur Lagerung Xenon- haltiger Blut- und Urinproben bis zu ihrer Analyse.

4.3. Eliminationsprofil im Vollblut

Das biphasische Eliminationsprofil von Xenon aus Vollblut ist durch eine sehr schnelle Alpha- Phase, gefolgt von einer deutlich langsameren Beta- Phase –die sich mit einer Kinetik erster Ordnung gut beschreiben lässt- gekennzeichnet. Dieses Eliminationsprofil ist typisch für Substanzen (z.B. Inhalationsanästhetika), die in mehreren Körperkompartimenten gespeichert werden (23).

Xenon hat von den volatilen Anästhetika den niedrigsten Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,115 (29). Dies führt in der Alpha- Phase zu einer sehr schnellen Elimination aus dem Blut durch Abatmung, was sich klinisch wiederum in der sehr kurzen Aufwachzeit niederschlägt.

Nach der initialen schnellen Elimination über die Lunge folgt die langsame Beta-Elimination des im Körper verbliebenen Xenon durch Freisetzung aus „tieferen Kompartimenten“. Die Gewebeeaffinität spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle. Bereits 1980 ermittelten Chen et al., dass die Löslichkeit von Xenon im Fettgewebe von allen Geweben am Höchsten ist (108). Xenon wird vom Körper nicht verstoffwechselt und der größte Teil über die Lunge ausgeschieden (109). Katz et al. zeigten mit ihrem physiologisch basierten pharmakokinetischen Modell, dass Xenon mit dem Fett/ Blut-Verteilungskoeffizienten von 9,2, gegenüber ca. 1 in anderen Geweben, am längsten im Körperfettkompartiment verbleibt (129).

Basierend auf diesen Erkenntnissen ist die Zeit der Rückverfolgbarkeit von Xenon nach Exposition sicherlich vom Körperfettgehalt des Individuums abhängig. Nach Katz scheinen auch die Dauer einer einzelnen Xenonexposition, sowie wiederholte Expositionen und damit die Sättigung der „tieferen Kompartimente“ einen Einfluss auf die Rückverfolgbarkeit zu haben (129). Bei Spitzensportlern mit einem geringen Körperfettanteil ist die Rückverfolgbarkeit demnach sicherlich verkürzt.

4.4. Verteilung von Xenon in Blutkomponenten

Nach den vorliegenden Daten verteilt sich Xenon im Blut im Plasma, gefolgt vom Serum und den Zellen als weitere Verteilungsräume. Diese Rangfolge bleibt über den gesamten Eliminationszeitraum von 24 Stunden im Wesentlichen gleich. Bereits 2008 untersuchten Seto et al. computergestützt die Bindungsstellen von humanem Albumin mit Edelgasen und stellten fest, dass Xenon an die Enfluran-Bindungsstelle von humanem Serumalbumin bindet (130). Die Vermutung, dass sich Xenon primär im Plasma aufhält und wahrscheinlich an Proteine (Albumin) gebunden ist, bestätigten Woloszyn et al. 2014 mit ihren Untersuchungen zur Xenon- Albumin- Bindung in bovinem Albumin (131).

4.5. Xenon in der Postanästhesiephase

Xenon inhibiert den 5-Hydroxytryptamin Typ 3 (5- HT₃)- Rezeptor, der Übelkeit und Erbrechen während Chemotherapie und postoperativ nach Vollnarkose (PONV) vermittelt (43). Xenon zeigte weiterhin in mehreren klinischen Studien eine analgetische Wirkung (2,22,47–51).

Im Widerspruch zu der erhofften antiemetogenen Wirkung von Xenon als Antagonist am 5- HT₃- Rezeptor, beobachtet man bei Xenon im Vergleich zu volatilen Anästhetika oder Propofol ein vermehrtes klinisch relevantes Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen, was typischerweise innerhalb von 24h nach Anästhesie auftritt (4,132,133). Auch Coburn et al. (134) stellten 2008 in ihren Untersuchungen fest, dass entgegen der Erwartung – aufgrund der 5- HT₃ Rezeptor-antagonistischen Xenoneigenschaft– das Auftreten von PONV nach Xenonanästhesie im Vergleich zur Propofol- basierten total intravenösen

Anästhesie (TIVA) deutlich erhöht war. Der postoperative Opioidbedarf war in der Xenongruppe ebenfalls erhöht. Die Autoren mutmaßten bereits, aufgrund des niedrigen Xenon Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und dem raschen Erwachen nach Xenonanästhesie, eine Erklärung für die höhere PONV- Rate: Nicht Xenon selber ist die Ursache, sondern das Anästhesieverfahren (134). Nun könnte man ergänzen, dass aufgrund der sehr schnellen Xenonelimination in der α -Phase (107) und daraus resultierender nachlassender Xenon- vermittelter Anästhesie, der postoperative Bedarf an Opioiden, die selber wiederum bedeutende Induktoren von PONV sind, steigt, und diese daher ursächlich für die höhere PONV- Rate sind.

Diese Betrachtung steht jedoch im Gegensatz zu einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zur Xenonanästhesie von Law et al. (4) aus 2016, wonach der postoperative Opioidbedarf nach Xenonanästhesie im Vergleich zu TIVA und anderen inhalativen Anästhetika nicht signifikant erhöht war. Zudem zeigen einige Untersuchungen, dass unter anderem der postoperative Opioidbedarf nach Xenonanästhesie geringer ausfällt, als in Vergleichsgruppen mit volatilen Anästhetika oder Propofol (3,51,135). Hat Xenon selber also doch ein PONV- Potential? Schäfer et al. (132) betrachteten hierzu hochspekulativ verschiedene Mechanismen auf molekularer Ebene. In ihrer umfangreichen PONV- Studie identifizierten die Autoren nach Xenon- basierter Anästhesie als wesentliche Risikofaktoren für PONV das weibliche Geschlecht, geringeres Alter und die Dauer der Anästhesie (132). Ein Zusammenhang dieser Prädiktoren mit der Xenon- Eliminationskinetik lässt sich hier allerdings nicht erkennen.

Möglicherweise stehen verzögerte Effekte von Xenon (PONV und reduzierter Opioidbedarf *post* Xenonanästhesie) in Einklang mit der langsamen β - Elimination des Edelgas, dass aus tieferen Kompartimenten verzögert über Stunden freigesetzt wird (107,122). Letztlich verbleibt jedoch weiterhin die Ursache der erhöhten PONV- Rate nach Xenonanästhesie im Unklaren.

4.6. Xenon im Doping

Doping wird allgemein beschrieben als die „Verwendung von Substanzen aus den verbotenen Wirkstoffgruppen und die Anwendung verbotener Methoden zur künstlichen Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ (136). Eine Methode zur Verbesserung der sportlichen Leistung ist die Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch Blutdoping (137).

Während der Olympischen Spiele in Sotschi 2014 wurde die Verwendung von Xenon mit Doping in Verbindung gebracht (96,97). Sehr schnell danach nahm die WADA Xenon im Abschnitt S2. Erythropoetine (EPO) und Erythropoese-beeinflussende Substanzen, Hypoxie- induzierbarer Faktor (HIF)-Aktivatoren, in die Liste der verbotenen Substanzen auf (105).

Das Edelgas Xenon erhöht den HIF und stimuliert damit die endogene Erythropoetinsynthese. Daraus resultiert eine Steigerung der endogenen Erythropoese mit konsekutiver Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität (137–139). In in-vitro Modellen und im Tiermodell ist dieser pathophysiologische Zusammenhang überzeugend nachgewiesen (8,138,140,141). Ma et al. demonstrierten beispielsweise 2009, dass nach Xenonexposition der HIF- 1- Spiegel und die nachgeschalteten Effektoren- unter anderem Erythropoetin- in menschlichen Nierenzellen und im Tiermodell erhöht sind (8). 2016 zeigten Stoppe et al. darüber hinaus in vivo an gesunden Freiwilligen, dass nach Inhalation subanästhetischer Xenondosierungen (FiXe 30%) die Erythropoetinkonzentration im Blut ansteigt (101). Der Zusammenhang, dass Xenoninhalation den HIF erhöht und damit die Erythropoetin- Synthese stimuliert, ist mittlerweile unumstritten. Allerdings wurden in den letzten Jahren Stimmen laut, die die aus diesem pathophysiologischen Grundverständnis heraus gefolgerte körperliche Leistungssteigerung in Frage stellen.

Bereits im Oktober 2014, also kurz nach Aufnahme von Xenon in die WADA-Verbotsliste im September 2014, publizierte W. Jelkmann (142) in der Deutschen Zeitschrift für Sportmedizin einen Beitrag mit dem Titel: „Xenon Missbrauch im Sport – Vermehrung von Hypoxie- induzierbaren Faktor und Erythropoetin oder nur „heiße Luft?“. Sgrò et al. 2017 werteten in einer systematischen

Übersichtsarbeit klinische Studien der Jahre 1991 bis 2016 aus, in denen der Einfluss von Erythropoetin auf die körperliche Leistungsfähigkeit untersucht wurde und stellten fest, dass Erythropoetin in klinischen Dosierungen die maximale aerobe Kapazität um 6-8% verbessern kann (143).

Es wird also derzeit nicht in Frage gestellt, dass Erythropoetin die aerobe Kapazität verbessert. Ob sich diese verbesserte aerobe Kapazität jedoch in einer nachweislich verbesserten sportlichen Leistung niederschlägt, ist noch Gegenstand der Diskussion. Atkinson postulierte dazu 2019 provokativ: „Was nützt eine verbesserte Sauerstofftransportkapazität, wenn sie nicht zum Sieg führt?“ (137). Zur Klärung dieser Fragestellung führten Heuberger et al. 2017 eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Untersuchung durch, in der sie gesunden, gut trainierten, aber nicht- professionellen männlichen Radfahrern im Alter von 18 bis 50 Jahren in 2 Gruppen entweder Erythropoetin oder NaCl s.c. einmal wöchentlich für acht Wochen verabreichten und die Trainingsleistungen aufzeichneten. Interessanterweise ist zwar die mittlere Hämoglobin-Konzentration, die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$) und die maximale Leistungsabgabe in der Erythropoetin- Gruppe höher, jedoch wird die klinisch relevantere submaximale sportliche Leistung und die Straßenrenn-Leistung durch die alleinige EPO- Gabe im Vergleich zur Placebo- Gruppe nicht signifikant verbessert (144).

2019 analysierten Dias et al. in einem aufwendigen Studiendesign erstmalig jeden Schritt in der Kaskade eines möglichen Xenondoping- Inhalationsregime (145). Insgesamt 22 gesunde Freizeitsportler wurden in drei Phasen untersucht. In der ersten Phase inhalierten die Studienteilnehmer einmalig subanästhetische Xenonkonzentration ($F_i\text{Xe}$ 30% für 20 Min, $F_i\text{Xe}$ 50% für 5 Min und $F_i\text{Xe}$ 70% für 2 Min). Die Erythropoetinkonzentration im Blut der Teilnehmer wurde zu Beginn, während und nach der Xenoninhalation gemessen. Um die chronische Auswirkung von Xenon- Inhalationen zu sehen, inhalierten in der zweiten Studienphase die Studienteilnehmer an sieben aufeinanderfolgenden Tagen Xenon ($F_i\text{Xe}$ 70%) für 2 Minuten. Erythropoetin, sowie das Blut- und Plasmavolumen wurden mehrfach gemessen. In der dritten Phase erfolgte bei den Teilnehmern nach einer zufälligen Zuweisung eine 4- wöchige Xenon- ($F_i\text{Xe}$

70% für 2 Minuten, 3 x wöchentlich) oder entsprechende Placebogas-Inhalation. Erythropoetin, das Gesamtblut- und Plasmavolumen, die maximale Sauerstoffaufnahme und die Zeit für einen 3 km Sprint vor und nach der 4-wöchigen Inhalation wurden neben weiteren physiologischen Parametern ausgewertet. In der ersten Phase verursachte die akute Exposition subanästhetischer Xenondosen einen leichten Anstieg des Serum-Erythropoetin. In der zweiten Phase führte die chronische Inhalation von Xenon an sieben aufeinanderfolgenden Tagen ebenfalls zu einem leichten EPO-Anstieg sowie zu einer signifikanten Vergrößerung des Blut- und Plasmavolumens. Diese physiologische Reaktion schien jedoch nur vorübergehend zu sein, denn in der dritten Phase bewirkte die 4-wöchige Xenoninhalation keinen Anstieg des Blut-/ Plasmavolumens oder der Erythropoese und es war –das zeigte diese Untersuchung erstmals- kein leistungsbezogener Vorteil auf der 3 km Sprintstrecke in der Xenongruppe erkennbar, sodass Dias et al.- trotz der Einschränkung, dass es sich in Ihrer Untersuchung um freizeitrainierte Personen und nicht um Spitzensportler handelt- postulierten, dass diese Ergebnisse nicht für die Verwendung von Xenon als Erythropoese- modulierendes, leistungsförderndes Mittel im Sport sprechen (145).

Beide Untersuchungen weisen deutlich in die Richtung, dass Xenoninhalation oder Erythropoetin alleine bei Sportlern die submaximale sportliche Leistung nicht signifikant erhöhen, auch wenn einige leistungsbezogene physiologische Parameter sich vorübergehend verbessern.

Ist also der Verbleib von Xenon auf der WADA- Verbotsliste weiterhin gerechtfertigt (146)? Gemäß dem Welt Anti- Doping Code der WADA wird eine Substanz oder Methode in die Verbotsliste aufgenommen, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

- 1) sie hat das Potenzial, die sportliche Leistung zu steigern oder zu verbessern;
- 2) sie stellt ein tatsächliches oder potenzielles Gesundheitsrisiko für den Athleten dar;
- 3) sie verstößt gegen den Geist des Sports (115).

Dias et al. (2019) und Lawley et al. (2019) ermittelten in ihren Xenon-Untersuchungen eine Nebenwirkungsrate von bis zu 18%, deren Folgen bei fehlender fachmedizinischer Begleitung von ihnen teilweise als lebensbedrohend eingestuft wurden. Die Xenon- Inhalation, auch in den subanästhetischen Dosierungen verursacht Sedierung, was mit der Selbstbedienung eines Atemgerätes lebensgefährlich sein kann (147). Zudem können sich durch die Erhöhung von Erythropoetin und seinen Effekten bei gesunden, nicht anämischen Personen die Blutviskosität, sowie der Blutdruck erhöhen und damit einhergehende kardiovaskuläre und thromboembolische Komplikationen (z.B. Myokardinfarkt, Apoplex) entstehen.

Selbst wenn eine körperliche Leistungssteigerung nur vermutet wird, stellt die Verwendung von Xenon darüber hinaus immer noch einen Verstoß „gegen den Geist des Sports“ (115) dar, so dass die WADA mindestens 2 Verbotskriterien als erfüllt erachtet und Xenon weiterhin auf der aktuellen Verbotsliste der WADA belässt (146).

Dass die Verbotsliste der WADA dynamischen Prozessen unterliegt und die WADA nach Bewertung neuerer wissenschaftlicher Kenntnisse im zeitlichen Verlauf auch ihre Verbote zurücknimmt, zeigt das Beispiel Argon. 2020 wurde das Edelgas Argon, das keine anästhetische Wirkung hat, aus der Gruppe der HIF- Aktivatoren wieder herausgenommen, weil nach dem neuen Stand der Wissenschaft die Kriterien für einen Verbleib auf der Verbotsliste nicht mehr erfüllt waren (148).

Kritische Stimmen stellen jedoch auch das grundsätzliche Vorgehen der WADA und deren Entscheidung zum Substanzverbot zur Diskussion. Der Kritikpunkt lautet: Es mangelt an wissenschaftlicher Evidenz zum Beleg der leistungssteigernden Wirkung der verbotenen Substanzen (142,149,150). So postuliert Heuberger 2019, dass für die Mehrzahl der Substanzklassen auf der Verbotsliste der WADA keine überzeugende Evidenz für die behauptete Leistungssteigerung vorliegt und bezieht Erythropoetine (EPO) und Erythropoese- beeinflussende Substanzen, Hypoxie- induzierbarer Faktor (HIF)-Aktivatoren- wie Xenon- in seine Beurteilung mit ein. Lediglich für 5 von 23 Substanzklassen sieht er eine ausreichende Evidenz für den Beleg gewisser

leistungssteigender Eigenschaften, für die Steigerung von Ausdauerleistung erkennt er keinerlei „robusten Beweis“ (149).

Bezuglov, Department of Sports Medicine, Medical University of Moscow, kritisiert 2022 in einem noch nicht peer- reviewed Preprint das WADA- Verbot der Verwendung von Xenon im Sportumfeld sehr deutlich (150). Er regt sogar an darüber nachzudenken, vor der Aufnahme in die WADA-Verbotsliste „klare Richtlinien, zum Beispiel für die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien (RCT)“, zu erstellen (150).

Grundsätzlich muss hier jedoch die Frage erlaubt sein, ob der Anspruch solch einer Beweisführung nicht unrealistisch ist, erst dann eine Substanz/ Methode verbieten zu können, wenn RCT- Studien vorliegen, die den Zusammenhang von Substanz/ Methode und Leistungssteigerung beweisen. Verbotene Leistungssteigerung objektiv und allgemeingültig wissenschaftlich für alle Sportarten abzubilden ist schwer und scheint nicht realistisch. Im Sportumfeld wird es immer Fälle geben, in denen anhand von Wissen über Physiologie/ Pathophysiologie, Wirkung einer Substanz oder Methode und der Schlussfolgerung, dass diese eine potentiell leistungssteigernde Wirkung haben kann, eine Verbotsentscheidung abgeleitet werden muss.

Die Diskussion um die Stellung von Xenon im Spitzensport, zu der wir mit unseren Untersuchungen zur Eliminationskinetik und Nachweisbarkeit in den Matrices Blut und Urin einen Beitrag geleistet haben, ist sicherlich noch nicht beendet, und es bleibt zu beobachten, wie sich die WADA in Zukunft zum Xenondoping positioniert.

4.7. Methodenkritik/ Adverse Events

Bei Patient 7 fehlen die Messwerte für die Abnahmezeitpunkt 1h, 32h, 40h, 48h. In den vorliegenden Auswertungen wird auf die multiple Imputation von Daten verzichtet, um die Ergebnisse der statistischen Analysen nicht mit einer weiteren Varianz zu belegen. Der Datensatz von Patient 7 ist hier nicht in die statistischen Auswertungen für die Vollblutproben einbezogen. Beim Vergleich der Kernaussagen, die hier auf Basis von sechs Patienten gewonnen werden, mit denen in unserer Veröffentlichung auf Basis von allen sieben Patienten (107)

zeigt sich, dass aus dem Verzicht auf Datenimputation kein wesentlicher Unterschied resultiert: Der biphasische Verlauf der Elimination, sowie die zugehörigen Parameter der Funktionsgleichungen sind praktisch gleich, ebenso wie die ermittelten Eliminationshalbwertzeiten $t_{1/2}$ mit 2,65 h (6 Pat.) bzw. 2,67 h (7 Pat.).

Bei den Urindaten fehlt aufgrund einer Undichtigkeit des Probengefäßes bei Patient 4 der Messwert zum Abnahmezeitpunkt 2h. Die Messwerte zum Urin werden lediglich als lineare Darstellung über die Zeit interpretiert und statistisch nicht weiter aufbereitet. Darüber hinaus traten keine *Adverse Events* auf.

4.8. Beschränkung/ Limitation

Allein zu Studienzwecken Xenon- Anästhesien an Spitzensportlern durchzuführen ist natürlich unethisch. Daher haben wir in unserer Studie Patienten inkludiert, die sich einer Xenon- basierten Anästhesie im Rahmen ihrer Grunderkrankung unterziehen mussten. Dies gilt es bei der Übertragung unserer Untersuchungsergebnisse auf den Spitzensport zu berücksichtigen. Patienten, wie im vorliegenden Fall solche mit gefäßchirurgischen Operationen, unterscheiden sich in vielerlei Aspekten von Spitzensportlern, was wiederum die Xenon- Speicherung im Körper und damit die Dauer der Xenon- Ausscheidung beeinflusst. Zur Erhöhung der Vergleichbarkeit inkludierten wir in unser Patientenkollektiv jedoch nur Patienten mit einem normwertigen BMI, normwertigem Hämatokrit, sowie einer normwertigen Nierenfunktion und wählten minimal invasive operative Eingriffe mit sehr geringem Blutverlust.

Die vorliegenden Daten beschreiben den Verlauf der Xenonkonzentrationen über die Zeit nach einer Xenonnarkose mit hohen, sedierenden inspiratorischen Xenonkonzentrationen (F_iXe 60%). Es bleibt zu klären, wie Xenonkonsumformen im Doping (Anwendung von subnarkotischem Xenon-/ Sauerstoff-Gasgemischen, kurze Expositionszeiten von wenigen Minuten, Wiederholungszyklen) die Xenonkonzentration und damit die Nachweisfenster für Dopingkontrollen im Blut und Urin beeinflussen (100,103). Dieser Fragestellung widmeten sich drei Jahre nach unseren Untersuchungen Lawely et al. 2019. Nach drei verschiedene Xenon- Inhalationsregimen (F_iXe 30%= 20 min; F_iXe 50%= 5 min; F_iXe 70%= 2 min) haben sie bei gesunden Probanden bis 48 Stunden nach Exposition die Xenonkonzentrationen im Vollblut und Urin mittels GC- MS/MS gemessen. Nach allen drei Inhalationsregimen, selbst nach F_iXe 70% = 2 min, war Xenon mit Ausnahme eines Probanden, bis zu drei Stunden nach Verabreichung nachweisbar. Eine längere Inhalationsdauer ging einher mit längerer Nachweisbarkeit, im Einzelfall bis 24 Stunden (147). Basierend auf diesen Erkenntnissen bedeutet dies für die praktische Umsetzung von Dopingkontrollen, dass Xenon in subanästhetischen Dosierungen nachgewiesen werden kann, das Zeitfenster für einen „positiv“- Nachweis nach Exposition jedoch kurz ist.

4.9. Schlussfolgerung

Zusammengefasst kann Xenon nach Exposition im Rahmen einer Vollnarkose mindestens 24h im Vollblut und 16h im Urin nachgewiesen werden, in Einzelfällen sogar bis 48h. Für routinemäßige Dopingkontrollen auf Xenon eignen sich die Matrices Blut und Urin für die Rückverfolgung nach Exposition, sofern Dopingkontrollen zeitnah durchgeführt werden. Verzögerte Effekte von Xenon wie Analgesie oder Übelkeit und Erbrechen könnten durch residuale Xenonkonzentrationen bis 48h nach Anästhesie erklärt werden.

Literaturverzeichnis

1. Bertram-Ralph E, Amare M. *Inhalational anaesthesia*. *Anaesth Intensive Care Med*. 2022;23(1):60–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.10.003>
2. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, van Daal GJ, et al. *Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic*. *Lancet*. 1990;335(8703):1413–5.
3. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. *Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery*. *Anesthesiology*. 2003;98(1):6–13.
4. Law LSC, Lo EAG, Gan TJ. *Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–97.
5. Goto, T.; Saito H. *Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide- sevoflurane or nitrous oxide- isoflurane*. *Anesthesiology*. 1997;1273–8.
6. Sanders RD, Maze M. *Xenon: From stranger to guardian*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(4):405–11.
7. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, et al. *Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: A double-blinded randomized controlled trial*. *Br J Anaesth*. 2007;98(6):756–62.
8. Ma D, Lim T, Xu J, Tang H, Wan Y, Zhao H, et al. *Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1alpha activation*. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:713–20.
9. Esencan E, Yuksel S, Tosun YB, Robinot A, Solaroglu I, Zhang JH. *XENON in medical area: emphasis on neuroprotection in hypoxia and anesthesia*. *Med Gas Res*. 2013;3(1):4. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3626616&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Neukirchen M, Hipp J, Schaefer MS, Brandenburger T, Bauer I, Winterhalter M, et al. *Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: Role of norepinephrine uptake inhibition*. Br J Anaesth. 2012;109(September):887–96.
11. Brücken A, Coburn M, Rex S, Rossaint R, Fries M. *Aktuelle Entwicklungen in der Xenonforschung: Stellenwert für die Anästhesie und Intensivmedizin*. Anaesthesist. 2010;59(10):883–95.
12. AIR LIQUIDE Medical GmbH. *Gebrauchsinformation Xenon pro Anaesthesia 100% (v/v)*. 2017 p. 1–6.
13. Ramsay SW. The nobel prize, Nobel Lecture, *The rare gases of the Atmosphere*. 1904. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1904/ramsay/lecture/>. Abgerufen am 19.02.2023.
14. Grandinetti F. *Noble Gas Chemistry: Structure, Bonding, and Gas- Phase Chemistry*. First Edit. Wiley- VCH Verlag; 2018. 259 p.
15. Wiberg E. *Lehrbuch der anorganischen Chemie*. Göschen'sche Verlagshandlung. Walter de Gruyter & Co; 1960. 32 ff. und 71-79.
16. Gadani H, Vyas A. *Anesthetic gases and global warming: Potentials, prevention and future of anesthesia*. Anesth Essays Res. 2011;5(1):5.
17. Weber B, Weber J, Eberhart L, Knoth S. *Nar CO₂ se und Umwelt Klimabilanzen und Problemstellungen*. Anästhesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie. 2020;55:720–30.
18. Linde AG. *Patent zur Xenongewinnung* * EP001308680A1 *. EP1308680A1, 2003. p. 1–14.
19. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. *Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils*. J Physiol. 1946;105(3):197–204.
20. Cullen SC, Gross EG. *The Anesthetic Properties of Xenon in Animals and Human Beings, with Additional Observations on Krypton*. Science (80-). 1951;113(2942):580–2.

21. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, et al. *Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia*. Br J Anaesth. 2005;94(2):198–202.
22. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshiya I. *Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: Comparison with nitrous oxide*. Br J Anaesth. 1995;74(6):670–3.
23. Tonner P. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer Verlag GmbH; 2011. 60 ff.
24. Lane G. *Anesthetics as Teratogens : Nitrous Oxide Is Fetotoxic , Xenon Is Not*. Science (80-). 1980;(1):899–902.
25. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, et al. *Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine*. Anesthesiology. 1999;91(4):1047–52.
26. S. Cullen, E. Eger BC. *Observation in the Anesthetic Effect of the Combination of Xenon and Halothane*. Anesthesiology. 1969;31(4):305–9.
27. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, et al. *Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans*. Anesthesiology. 2001;94(4):611–4.
28. Goto T, Nakata Y, Morita S. *The Minimum Alveolar Concentration of Xenon in the Elderly Is Sex-dependent*. Anesthesiology. 2002;97(5):1129–32.
29. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S. *The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted*. Br J Anaesth. 1998;80(2):255–6.
30. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. *Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia*. Br J Anaesth. 1997;79(5):595–9.
31. Nakata Y, Goto T, Morita S. *Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane*. Acta Anaesthesiol Scand. 1997;41(9):1157–61.

32. Franks NP, Dickinson R. *How does xenon produce anaesthesia*. Nature. 1998;396(November):1998.
33. Franks NP. *General anaesthesia : from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal*. Nature. 2008;9:370–86.
34. Banks P, Franks NP, Dickinson R. *Competitive inhibition at the glycine site of the n-methyl-d-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia*. Anesthesiology. 2010;112(3):614–22.
35. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JCS, Valenzuela CA, et al. *Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: Evidence from molecular modeling and electrophysiology*. Anesthesiology. 2007;107(5):756–67.
36. Liu LT, Xu Y, Tang P. *Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations*. J Phys Chem B. 2010;114(27):9010–6.
37. Salmi E. *Xenon Does Not Affect Gamma -Aminobutyric Acid Type A Receptor Binding in Humans*. Anesth Pharmacol. 2008;106(1):129–34.
38. Yamakura T, Harris RA. *Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels*. Anesthesiology. 2000;93(4):1095–101.
39. Ehling P, Bittner S, Meuth SG, Budde T. *TASK, TREK & Co: Eine wandelbare Kalium-Kanalfamilie für diverse Aufgaben im Gehirn*. Neuroforum. 2015;(21):43–52.
40. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP. *Two-Pore-Domain K⁺ Channels Are a Novel Target for the Anesthetic Gases Xenon, Nitrous Oxide, and Cyclopropane*. Mol Pharmacol. 2004;65(2):443–52.
41. Bantel C. *Noble Gas Xenon Is a Novel Adenosine Triphosphate-sensitive Potassium Channel Opener*. Anesthesiology. 2010;(112):623–30.
42. Dickinson R, Franks NP. *Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection*. Crit Care. 2010;14(4):1–12.

43. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. *The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in Xenopus oocytes.* *Anesthesiology.* 2002;96(3):699–704.
44. Miyazaki Y, Adachi T, Segawa H, Utsumi J, Shichino T. *Xenon Has Greater Inhibitory Effects on Spinal Dorsal Horn Neurons than Nitrous Oxide in Spinal Cord Transected Cats.* *Anesth Analg.* 1999;(11):893–7.
45. Ohara A, Mashimo T, Zhang P, Inagaki Y, Shibuta S, Yoshiya I. *A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats.* *Anesth Analg.* 1997;85(4):931–6.
46. Watanabe I. *Xenon suppresses nociceptive reflex in newborn rat spinal cord in vitro; comparison with nitrous oxide.* *Eur J Pharmacol.* 2004;496(1–3):71–6.
47. Nakata Y, Goto T, Terui K, Morita S. *Plasma Concentration of Fentanyl with Xenon to Block Somatic and Hemodynamic Responses to Surgical Incision.* *Anesthesiology.* 2000;(4):1043–8.
48. Boomsma F. *Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia.* *Anaesthesia.* 1990;45(September 1989):273–8.
49. Froeba G, Georgieff M, Linder EM, Fohr KJ, Weigt HU, Holstrater TF, et al. *Intranasal application of xenon: Describing the pharmacokinetics in experimental animals and the increased pain tolerance within a placebo-controlled experimental human study.* *Br J Anaesth.* 2010;104(3):351–8.
50. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JPH. *Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care.* *Crit Care Med.* 2003;31(10).
51. Giacalone M, Abramo A, Giunta F, Forfori F. *Xenon-related Analgesia A New Target for Pain Treatment.* *Clin J Pain.* 2013;29(7):639–43.
52. Luginbühl M. *Xenon does not reduce opioid requirement for orthopedic surgery.* *Can J Anesth.* 2005;52(1):38–44.
53. Ishiguro Y. *Cardiovascular Effects of Xenon.* *Int Anesthesiol Clin.* 2001;39(2):77–84.

54. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. *Clinical efficacy of xenon versus propofol*. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10758.
55. Luttrupp B. *Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia*. *Anaesthesia*. 1993;48(May):1045–9.
56. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, et al. *Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery*. *Anaesthesia*. 2001;56:829–35.
57. Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. *Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia*. *Anaesthesia*. 2004;59:1178–83.
58. Baumert J, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. *Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery*. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):605–11.
59. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH. *Multicenter Randomized Comparison of Xenon and Isoflurane on Left Ventricular Function in Patients Undergoing Elective Surgery*. *Anesthesiology*. 2007;(3):463–71.
60. Baumert J. *Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:743–9.
61. Coburn, M., Maze, M., Franks N. *The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury*. *Neurol Crit care (London, England)*. 2008;36(2):588–95.
62. Fries M. *Combining xenon and mild therapeutic hypothermia preserves neurological function after prolonged cardiac arrest in pigs*. *Neurol Crit care (London, England)*. 2012;40(4):1297–303.
63. Dingley J, Bch MB, Tooley J, Uk M, Porter H, Chb MB, et al. *Xenon Provides Short-Term Neuroprotection in Neonatal Rats When Administered After Hypoxia-Ischemia*. *Stroke*. 2006;37(2):501–6.
64. Harris K, Sc B, Armstrong SP, Sc M, Campos-pires R, Kiru L, et al. *Neuroprotection against Traumatic Brain Injury by Xenon, but Not Argon,*

- Is Mediated by Inhibition at the N-Methyl-d-Aspartate Receptor Glycine Site.* *Anaesthesiology.* 2013;(5):6–8.
65. Campos- Pires R. *Xenon improves long- term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice.* *Br J Anaesth.* 2019;123(1):60–73.
66. Roehl A, Roissaint R, Coburn M. *Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside.* *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):16–20.
67. Liang M, Ahmad F, Dickinson R. *A preclinical systematic review and meta-analysis of the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury.* *Br J Anaesth.* 2022;129(2):200–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.04.016>
68. Choi DW, Koh -y. J, Peters S. *Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: Attenuation by NMDA antagonists.* *J Neurosci.* 1988;8(1):185–96.
69. Lipton S. *Excitatory amino acids as a final common pathwa for neurologic disorders.* *N Engl J Med.* 1994;330(9):613–22.
70. Bullock R. *Evidence for prolonged release of excitatory Amino Acids in severe human head trauma.* *Ann N Y Acad Sci.* 1995;290–7.
71. Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. *Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury.* *Anesthesiology.* 2002;96(6):1485–91.
72. Ma D, Wilhelm S, Maze M, Franks NP. *Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon.* *Br J Anaesth.* 2002;89(5):739–46.
73. Ma D, Ph D, Yang H, Lynch J, Franks NP, Ph D, et al. *Xenon Attenuates Cardiopulmonary Bypass – induced Neurologic and Neurocognitive Dysfunction in the Rat.* *Anesthesiology.* 2003;(3):690–8.
74. Ma D. *Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia.* *Ann Neurol.* 2005;58(2):182–93.

75. Dingley AJ, Tooley J. *Xenon Ventilation During Therapeutic Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: A Feasibility Study*. *Pediatrics*. 2014;133(5):809–18.
76. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-edwards G, Deierl A, et al. *Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia: a proof-of-concept , open-label , randomised controlled trial*. *Lancet Neurol*. 2016;15:145–53.
77. Arola O. *Feasibility and Cardiac Safety of Inhaled Xenon in Combination With Therapeutic Hypothermia Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest*. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2116–24.
78. Laitio R. *Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out- of- Hospital Cardiac Arrest*. *JAMA*. 2016;315(11):1120–8.
79. Maze M, Laitio T. *Neuroprotective Properties of Xenon*. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):118–24.
80. Maze M. *Preclinical neuroprotective actions of xenon and possible implications for human therapeutics : a narrative review*. *Can J Anesth J Anest*. 2016;63:212–26.
81. van Hese L Van, Al L, Devroe S, Sanders RD, Fieuws S, Rex S. *Neuroprotective properties of xenon in different types of CNS injury*. *Br J Anaesth*. 2018;121(6):1365–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.08.014>
82. Höcker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, Meybohm P, Hanss R, Scholz J, et al. *Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study*. *Anesthesiology*. 2009;110(5):1068–76.
83. Cremer J, Stoppe C, Fahlenkamp A V., Schälte G, Rex S, Rossaint R, et al. *Early cognitive function, recovery and well-being after sevoflurane and xenon anaesthesia in the elderly: A double-blinded randomized controlled trial*. *Med Gas Res*. 2011;1(1):1–10.

84. Stoppe C, Fahlenkamp A V., Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, et al. *Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: A randomized controlled pilot study.* Br J Anaesth. 2013;111(3):406–16.
85. Al tmimi L, Verbrugghe P, Van de Velde M, Meuris B, Meyfroidt G, Milisen K, et al. *Intraoperative xenon for prevention of delirium after on-pump cardiac surgery: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial.* Br J Anaesth. 2020;124(4):454–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.11.037>
86. Coburn M, Sanders RD, Maze M, Nguy M, Garrigues B, Carbonell JA, et al. *The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium : a multicentre , randomized clinical trial.* Br J Anaesth. 2018;120:127–37.
87. Hou B, Ms FL, Ms SO, Ms LY, Zhou S. *Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics : systematic review and meta-analysis.* J Clin Anesth. 2016;29:65–74.
88. Reinelt H, Marx T, Kotzerke J, Topalidis P, Luederwald S, Armbruster S, et al. *Hepatic function during xenon anesthesia in pigs.* Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(6):713–6.
89. Horn NA, Hecker KE, Bongers B, Baumert HJ, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. *Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane.* Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45(5):634–8.
90. Stoppe C. *Elevated serum concentrations of erythropoietin after xenon anaesthesia in cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial.* Oxford J. 2015;114(4):700–1. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/bja/aev059>
91. Hanne P, Marx T. *Xenon : Uptake and Costs.* Int Anesthesiol Clin. 2001;39(2):43–61.

92. Stoppe C, Rimek A, Rossaint R, Rex S, Stevanovic A, Schälte G, et al. *Xenon consumption during general surgery: a retrospective observational study*. Med Gas Res. 2013;3(1):12.
93. Sanders RD, Ma D, Maze M. *Xenon: Elemental anaesthesia in clinical practice*. Br Med Bull. 2004;71:115–35.
94. Höcker J, Grünewald M, Bein B. *Xenonnarkosen - Klinische Besonderheiten, Vor- und Nachteile sowie mögliche Einsatzgebiete*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie. 2012;47(6):374–80.
95. Baumert J. *Xenon-based anesthesia : theory and practice*. Open Access Surg. 2009;2:5–13.
96. Breath it in, *An obscure gas improves athletes' performance*. The Economist. 2014. Available from: <https://www.economist.com/science-and-technology/2014/02/08/breathe-it-in>. Abgerufen am 19.02.2023.
97. Xenon- systematisches Doping ohne Spuren. WDR, Sport inside. 2014. Available from: https://presse.wdr.de/plounge/tv/wdr_fernsehen/2014/02/20140214_sport_inside.html. Abgerufen am 19.02.2023.
98. Seppelt H. *Geheimsache Doping- Wie Russland seine Sieger macht*. 2014. Available from: <https://www.sportschau.de/investigativ/geheimsachedoping/video-geheimsache-doping-wie-russland-seine-sieger-macht-sp-100.html>. Abgerufen am 19.02.2023.
99. Koh B, Neef M. *Xenongas als leistungssteigerndes Medikament: Doping oder nur heiße Luft?*. cyclingtips. 2014. Available from: <https://cyclingtips.com/2014/03/xenon-gas-as-a-performance-enhancing-drug-doping-or-just-hot-air/>. Abgerufen am 19.02.2023.
100. Bukhtiyarov I, Kalmanov A. *Studying of Xenon adaptability within training process for functional state correction of sportsmen*. PhysTherSportsMed. 2010;6(78):22–9.

101. Stoppe C, Ney J, Brenke M, Goetzenich A, Emontzpohl C, Schälte G, et al. *Sub-anesthetic Xenon Increases Erythropoietin Levels in Humans: A Randomized Controlled Trial*. *Sport Med*. 2016;46(11):1753–66.
102. Weinreich J. *Russischer "Sauerstoffcocktail" mit Xenon im Hochleistungssport*. *Das olympische Bildungsmagazin- Sport and Politics*. 2014; Available from: <https://www.jensweinreich.de/2014/02/25/dokumente-zum-russischen-sauerstoff-cocktail-mit-xenon-im-hochleistungssport-doping-sochi2014/>. Abgerufen am 19.02.2023.
103. Atom- Med Zentrum (ATOM-МЕД ЦЕНТР). *Erfahrungen im Umgang mit einem Gemisch aus Inertgasen, Anweisungen zu Xenon*. 2014. Available from: www.medxenon.ru. Abgerufen 15.09.2016.
104. World Anti-Doping Agency. *The World Anti-Doping Code THE 2014 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL Standard. Vol. 0*, Wada September 2013. 2013.
105. World Anti-Doping Agency. *The World Anti-Doping Code THE 2014 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL Standard 2.0 Version. Vol. 0*, Wada May 2014. 2014.
106. Thevis M, Piper T, Geyer H, Thomas A, Schaefer MS, Kienbaum P, et al. *Measuring xenon in human plasma and blood by gas chromatography/mass spectrometry*. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2014;28(April):1501–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861600>
107. Schaefer MS, Piper T, Geyer H, Schneemann J, Neukirchen M, Thevis M, et al. *Xenon elimination kinetics following brief exposure*. *Drug Test Anal*. 2017;9(5):666–70.
108. Chen R, Fan F, Syngcuk K. *Tissue-blood partition coefficient for xenon : temperature and hematocrit dependence*. *J Appl Physiol Respir Env Exerc Physiol*. 1980
109. AIR LIQUIDE Medical GmbH. *Fachinformation Xenon Pro Anaesthesia 100 %*. 2013. Available from: <https://imedikament.de/xenon-pro-anaesthesia-100-v-v/fachinformation>

110. AIR LIQUIDE Medical GmbH. *Air Liquide erhält Zulassung für Xenon in Deutschland*. Pressemitteilung Air Liquide. 2005. p. 1–2.
111. Nalos M, Wachter U, Pittner A, Georgieff M, Radermacher P, Froeba G, et al. *Arterial and mixed venous xenon blood concentrations in pigs during wash-in of inhalational anaesthesia*. Br J Anaesth. 2001;87(3):497–8.
112. Nicoli R, Guillarme D, Leuenberger N, Baume N, Robinson N, Saugy M, et al. *Analytical Strategies for Doping Control Purposes: Needs, Challenges, and Perspectives*. Anal Chem. 2016;88(1):508–23.
113. Schänzer W, Thevis M. *Human sports drug testing by mass spectrometry*. Mass Spectrom Rev. 2017;36(1):16–46.
114. WADA Laboratory. *International Standard for Testing*. wada-ama.org. 2012. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_IST_2012_EN.pdf
115. World Anti-Doping Agency. *The World Anti-Doping Code ATHLETE BIOLOGICAL PASSPORT OPERATING GUIDELINES*. wada-ama.org. 2012. p. 1–52. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-ABP-Operating-Guidelines_v3.1-EN.pdf
116. *Gaschromatograph schematisch*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg. 1998. Available from: <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/gaschromatographie/5544>. Abgerufen am 19.02.2023.
117. Bächer S. *Massenspektrometrische Methoden in der Labormedizin*. Ludwig- Maximilians- Universität München; 2014.
118. Harris DC. *Lehrbuch der quantitativen Analyse*. 8. Auflage. Springer Spektrum. Springer Spektrum; 2014.
119. Gruber L, Gruner A. *Grundlagen und Verfahren der Massenspektrometrie*. In: Medizintechnik. Springer-Verlag; 2015.
120. Gross JH. *Massenspektrometrie, Ein Lehrbuch*. Springer Spektrum; 2013.

121. Matissek R, Fischer M. *Lebensmittelanalytik 7. Auflage*. Springer, editor. Springer Spektrum; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63409-7>
122. Thevis M, Piper T, Geyer H, Schaefer MS, Schneemann J, Kienbaum P, et al. *Urine analysis concerning xenon for doping control purposes*. Rapid Commun Mass Spectrom. 2015;(October 2014):61–6.
123. Kwok WH, Choi TLS, So PK, Yao ZP, Wan TSM. *Simultaneous detection of xenon and krypton in equine plasma by gas chromatography-tandem mass spectrometry for doping control*. Drug Test Anal. 2017;9(2):317–22.
124. Piper T, Thevis M. *Measuring xenon in blood and urine for doping control purposes*. Recent Adv doping Anal Sport Strauß. 2015;23:224.
125. Frampas C, Ney J, Coburn M, Augsburger M, Varlet V. *Xenon detection in human blood: Analytical validation by accuracy profile and identification of critical storage parameters*. J Forensic Leg Med. 2018;58:14–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.04.005>
126. Steward, A.; Allott PR. *Solubility Coefficients For Inhaled Anaesthetics For Water, Oil And Biological Media*. Br J Anaesth. 1973;45:282.
127. Weathersby PK HL. *Solubility of inert gases in biological fluids and tissues: a review*. Undersea Biomed Res. 1980;7(4):277–96.
128. Yeh SY, Peterson RE. *Solubility of krypton and xenon in blood, protein solutions, and tissue homogenates*. J Appl Physiol. 1965;20(5):1041–7.
129. Katz I, Murdock J, Palgen M, Pype J, Caillibotte G. *Pharmacokinetic analysis of the chronic administration of the inert gases Xe and Ar using a physiological based model Inert gases*. Med Gas Res. 2015;5(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13618-015-0029-z>
130. Seto T. *Noble Gas Binding to Human Serum Albumin Using Docking Simulation : Nonimmobilizers and Anesthetics Bind to Different Sites*. Anesth Analg. 2008;107(4):1223–8.

131. Woloszyn L, Ilczyszyn M, Ilczyszyn MM. *Experimental evidence on interaction between xenon and bovine serum albumin*. Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc. 2014;124:349–56.
132. Schaefer MS, Apfel CC, Sachs H-J, Stuttmann R, Bein B, Tonner PH, et al. *Predictors for postoperative nausea and vomiting after xenon-based anaesthesia*. Br J Anaesth. 2015;1–7. Available from: <http://bj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/bja/aev115>
133. Fahlenkamp A V., Stoppe C, Cremer J, Biener IA, Peters D, Leuchter R, et al. *Nausea and vomiting following balanced xenon anesthesia compared to sevoflurane: A Post-Hoc explorative analysis of a randomized controlled trial*. PLoS One. 2016;11(4):1–16.
134. Coburn M, Kunitz O, Apfel CC, Hein M, Fries M, Rossaint R. *Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia*. Br J Anaesth. 2008;100(6):787–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen077>
135. Abramo A, Di Salvo C, Foltran F, Forfori F, Anselmino M, Giunta F. *Xenon anesthesia improves respiratory gas exchanges in morbidly obese patients*. J Obes. 2010;2010:1–5.
136. Schänzer U-P (em) DW. Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Biochemie, *Was ist Doping?*. Available from: <https://www.dshs-koeln.de/institut-fuer-biochemie/doping-substanzen/was-ist-doping/was-ist-doping/>. Abgerufen am 19.02.2023.
137. Atkinson TS, Kahn MJ. *Blood Doping: Then and Now. A narrative review of the history, science and efficacy of blood doping in elite sport*. Blood Rev. 2019;39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100632>
138. Goetzenich A, Hatam N, Preuss S, Moza A, Bleilevens C, Roehl AB, et al. *The role of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in late-phase preconditioning with xenon, isoflurane and levosimendan in rat cardiomyocytes*. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;18(December 2013):321–8.

139. Frampas C, Augsburger M, Varlet V. *Xenon: From medical applications to doping uses*. *Toxicol Anal Clin*. 2017;29(3):309–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2017.03.121>
140. Rizvi M, Jawad N, Li Y, Vizcaychipi MP, Maze M. *Effect of noble gases on oxygen and glucose deprived injury in human tubular kidney cells*. *Exp Biol Med*. 2010;235:886–91.
141. Zhao H, Luo X, Zhou Z, Liu J, Tralau-stewart C, George AJT, et al. *Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats*. *Kidney Int*. 2014;85(1):112–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.334>
142. Jelkmann W. *Xenon Misuse in Sports – Increase of Hypoxia-Inducible Factors and Erythropoietin, or Nothing but „Hot Air“?* *Dtsch Z Sportmed*. 2014;2014(10):267–71.
143. Sgrò P, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Di Luigi L. *Effects of erythropoietin abuse on exercise performance*. *Phys Sportsmed*. 2017;46(1):105–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00913847.2018.1402663>
144. Heuberger JAAC, Rotmans JI, Gal P, Stuurman FE, van't Westende J, Post TE, et al. *Effects of erythropoietin on cycling performance of well trained cyclists: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. *Lancet Haematol*. 2017;4(8):e374–86.
145. Dias KA, Lawley XJS, Gatterer XH, Howden EJ, Sarma S, Cornwell WK, et al. *Effect of acute and chronic xenon inhalation on erythropoietin , hematological parameters , and athletic performance*. *J Appl Physiol*. 2019;127(6):1503–10.
146. WADA World Anti- Doping Agency. *PROHIBITED LIST 2023, World Anti-Doping Code. 2022*.
147. Lawley JS, Gatterer H, Dias KA, Howden EJ, Sarma S, Cornwell WK, et al. *Safety, hemodynamic effects, and detection of acute xenon inhalation: Rationale for banning xenon from sport*. *J Appl Physiol*. 2019;127(6):1511–8

148. NADA. *Prohibited List 2020 – Verbotsliste 2020*. 2020.
149. Heuberger JAAC, Cohen AF. *Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects*. *Sport Med*. 2019;49(4):525–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-018-1014-1>
150. Bezuglov, E.; Morgans R. *Effect of xenon and argon inhalation on erythropoiesis and steroidogenesis: a systematic review*. medRxiv. 2022

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herr Prof. Dr. Peter Kienbaum, danke ich für die Bereitstellung des Themas, den stets wertschätzenden Kontakt, seine Unterstützung und die immer zeitnahe Beantwortung meiner Anliegen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Maximilian Schäfer für die ausgezeichnete Betreuung und engagierte Unterstützung bei der klinischen Durchführung meiner Untersuchungen, sowie seine fachlichen und persönlichen Anregungen während der Durchsicht dieser Arbeit- auch über den Atlantik und mehrere Zeitzonen hinweg.

Herr Prof. Dr. Benedikt Pannen ermöglichte mir die Durchführung meiner Arbeit in seiner Klinik. Auch dafür sage ich Danke. Die Patienten, die sich vertrauensvoll in unsere Obhut begeben haben und ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese Studie zu realisieren, schließe ich besonders in meine Danksagung ein. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Univ.- Prof. Dr. Mario Thevis und Herrn Dr. Thomas Piper, Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Köln für die unkomplizierte Zusammenarbeit und die sorgfältige Durchführung der GC- MS/MS- Analysen.

Arne, meinem Lebenspartner, danke ich von Herzen für die Liebe, den Glauben an mich und mein Tun, seine Motivation, sein Verständnis, das „Rücken freihalten“, das wirklich gute Essen, das miteinander Lachen und die erholsame Zerstreuung nach Phasen besonderer Belastung. Unserer Tochter Edita danke ich für ihre Zufriedenheit, ihre strahlenden Augen und die vielen Stunden, in denen sie friedlich schlief und ich an meiner Dissertation arbeiten konnte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Anna und Hubert Schneemann, durch deren bedingungsloses Vertrauen und Unterstützung in jeglichen Belangen meine medizinische Ausbildung erst möglich war. Zudem möchte ich meinen Eltern, sowie Christiane und Raimund Müller für die liebevolle zwischenzeitliche Betreuung unserer Tochter Edita danken. Das schaffte zusätzliche Freiräume für die Vollendung meiner Arbeit. Abschließend danke ich meiner Schwester Friederike für das „promovierte Vorbild sein“ und die Wette, die mich zusätzlich zu der Vollendung meiner Dissertation antrieb.