

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

Einfluss von Xenonanästhesie auf das sympathische Nervensystem

Dissertation

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

vorgelegt von
Maximilian Sebastian Schäfer

2012

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

gez.:

Dekan Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Korreferent Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld

Meinen Eltern,
meinen Geschwistern
und meinen Freunden

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Cardiovascular Stability and Unchanged Muscle Sympathetic Activity during Xenon

Anaesthesia - Role of Norepinephrine Uptake Inhibition

Martin Neukirchen, Julian Hipp, Maximilian S. Schaefer, Timo Brandenburger, Inge Bauer,

Michael Winterhalter, Peter Kienbaum und Robert Werdehausen

Br J Anaesth. 2012 Dec;109(6):887-896

1. Einleitung	1
1.1. Anästhesieassoziierte Letalität und Kreislaufeffekte von Anästhetika	1
1.2. Xenon	2
1.3. Das sympathische Nervensystem als Vermittler hämodynamischer Stabilität und Ziel relevanter Nebenwirkungen	3
1.4. Fragestellung	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Probanden	9
2.2. Primäre Zielvariable: Direkte Messung der muskelsympathischen Aktivität	10
2.3. Primäre Zielvariable: Spontane sympathische Baroreflexreagibilität	13
2.4. Sekundäre Zielvariablen: Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Angiotensin II	14
2.5. Sekundäre Zielvariablen: Blutgasanalyse	15
2.6. Sekundäre Zielvariablen: Gaszufuhr unter Spontanatmung	15
2.7. Messung der Anästhesietiefe - Narcotrend-Index	16
2.8. Studienprotokoll	17
2.9. Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Xenonanästhesie	21
3.2. Primäre Zielvariable: Muskelsympathikusaktivität	22
3.3. Primäre Zielvariable: Baroreflexreagibilität	24
3.4. Sekundäre Zielvariablen: Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	25
3.5. Sekundäre Zielvariablen: Adrenalin, NA, Renin und Angiotensin II	26
3.6. Sekundäre Zielvariablen: Gaszufuhr unter Spontanatmung und Blutgase	28

4. Diskussion	29
4.1. Ergebniszusammenfassung.....	29
4.2. Einfluss auf sympathisches Nervensystem und Hämodynamik.....	29
4.3. Einfluss auf Renin- und Angiotensinkonzentrationen im Plasma.....	35
4.4. Spontanatmung und Blutgasanalyse	36
4.5. Adverse Events	38
4.6. Methodenkritik und Limitationen	39
4.7. Xenon – ein ideales Anästhetikum?	42
5. Zusammenfassung	46
6. Abkürzungsverzeichnis.....	48
7. Literaturverzeichnis.....	50
8. Danksagung	67

1. Einleitung

1.1. *Anästhesieassoziierte Letalität und Kreislaufeffekte von Anästhetika*

Die Senkung anästhesieassoziiierter Morbidität und Letalität stellt seit der ersten Demonstration einer Allgemeinanästhesie vor über 150 Jahren eine große Herausforderung dar. Durch die Entwicklung moderner Anästhetika sowie die Optimierung perioperativer Strategien im Rahmen intensiver Forschung konnte die anästhesiebedingte Letalität in den vergangenen 50 Jahren annähernd auf ein Zehntel gesenkt werden (1; 2) und beträgt lediglich einen Bruchteil der operationsbedingten Sterblichkeit. Dennoch sollte durch weitere Senkung perioperativer Morbidität und Letalität das operative Behandlungsergebnis weiter optimiert werden. Einen wichtigen Ansatzpunkt bildet hierbei die Assoziation zwischen perioperativer Letalität und intraoperativer arterieller Hypotension (3; 4). Blutdruckabfälle treten als Nebenwirkung bei Anwendung fast aller gebräuchlichen Anästhetika auf und müssen häufig mit Vasopressoren behandelt werden (5). So senken alle halogenierten volatilen Anästhetika sowohl den systemisch vaskulären Widerstand als auch das Herzzeitvolumen und dadurch schließlich den während einer Anästhesie immer gemessenen arteriellen Blutdruck (6-10). Das Injektionshypnotikum Thiopental bewirkt in hypnotischen Dosierungen (4mg/kg KG) (11; 12), Propofol bereits in geringen, lediglich sedierenden Dosierungen (1-2 mg/kg KG/h) (13-16) eine deutliche Blutdruckabnahme. Im Gegensatz hierzu steigen nach Ketamingabe Herzfrequenz (HF) und Blutdruck regelhaft an (17-22). Nur sehr wenige Anästhetika üben keinen relevanten kardiovaskulären Einfluss aus. Hierzu gehört das intravenös verabreichte Etomidat (23-25), welches jedoch aufgrund einer Suppression der Nebennierenrindenfunktion zurückhaltend eingesetzt wird (26).

Das Edelgas Xenon ist ein bisher gering verbreitetes Anästhetikum, welches im Rahmen klinischer Prüfungen an kardiovaskulär gesunden Patienten (27-33) eine wünschenswerte hämodynamische Stabilität zeigt und dadurch den perioperativen Bedarf an Vasopressoren senkt (27). Bei instabiler Kreislaufsituation wie im hämorrhagischen Schock (Verlust von ca.

30% des Blutvolumens) ist die Kompensation, gemessen am mittleren arteriellen Druck unter Xenon schneller und ausgeprägter als unter Isofluran (34). Sogar kardiovaskulär vorerkrankte Patienten sind unter Xenonanästhesie bemerkenswert kreislaufstabil (35-39).

1.2. Xenon

Xenon wurde 1898 von Sir William Ramsay und Morris W. Travers entdeckt (40). Es ist farb- und geruchlos, mit einer Molmasse von 131,3 g/mol mit einer relativen Dichte (in Bezug auf Luft) von 4,56 und bei einer Umgebungstemperatur von 20° gasförmig. Sein Schmelzpunkt liegt bei -112°C, der Siedepunkt bei -108°C. Es ist weder brennbar noch explosiv. Die Gewinnung erfolgt ausschließlich mit Hilfe sogenannter Luftzerleger aus der Atmosphäre. Dort kommt es jedoch nur zu einem sehr geringen Teil vor (8×10^{-9} Vol.-%), was die vergleichsweise hohen Kosten von EUR 15,- pro Liter bedingt (41).

1946 beschrieb eine Forschergruppe um J.H. Lawrence zum ersten Mal seine anästhetische Wirkung bei Mäusen (42), etwas später zeigten Cullen und Gross dies im Versuch an gesunden Probanden (43). Seitdem wurde die Substanz in Hinblick auf ihre anästhetischen Eigenschaften intensiv untersucht (44). Xenons minimale alveoläre Konzentration (MAC_{50}) wurde zunächst anhand kaukasischer Patienten mit 71% ermittelt (45). Spätere Untersuchungen an asiatischen, vorwiegend weiblichen Patienten im Alter von 20-60 Jahren zeigten eine MAC von 63% (46). Weitere Untersuchungen an älteren asiatischen Probanden zeigten eine Geschlechtsabhängigkeit mit einer MAC von 69% für Männer und 51% für Frauen (47).

Xenon ist für die klinische Anwendung in Deutschland seit 2005 bei Patienten mit American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status I-III zugelassen (48).

Der der hämodynamischen Stabilität einer Xenonanästhesie zu Grunde liegende Mechanismus ist bis heute nicht bekannt. Es stellt sich nun die Frage, wie die beobachtete Kreislaufstabilität unter Xenonanästhesie erreicht wird.

1.3. Das sympathische Nervensystem als Vermittler hämodynamischer Stabilität und Ziel relevanter Nebenwirkungen

Sinkt durch exogene Einflüsse wie z.B. Blutverlust oder gefäßerweiternde Medikamente der arterielle Blutdruck, führt dies zu einer verminderten Aktivierung arterieller Dehnungsrezeptoren im Karotissinus und dem Aortenbogen sowie gleichermaßen von Dehnungsrezeptoren im Niederdrucksystem (49-51) (1, Abbildung 1). Hieraus resultiert wiederum eine verminderte Aktivität inhibitorischer neuronaler Afferenzen im Nervus Vagus (2) sowie Nervus Glossopharyngeus und somit über Interneurone (3) im Nucleus tractus solitarii eine konsekutive Enthemmung von Neuronen der caudalen ventrolateralen Medulla oblongata (4). Diese integriert diese Informationen mit denen anderer Afferenzen wie z.B. der Chemorezeptoren des Karotissinus (5) und projiziert in die rostrale ventrolaterale Medulla oblongata (6). Das dort entspringende erste efferente sympathische Neuron (7) projiziert nach Verlauf im Seitenstrang des Rückenmarks im Ganglion des sympathischen Grenzstranges (8) auf das zweite sympathische Neuron (9) mittels des Neurotransmitters Acetylcholin. Dieses zweite, noradrenerge sympathische Neuron innerviert nun entsprechende Effektororgane wie Herz und Gefäßmuskulatur und bewirkt im beschriebenen Fall durch gesteigerte Aktivität eine Erhöhung der HF und Herzauswurfsleistung (52-55) sowie eine periphere Vasokonstriktion mit dem Ziel der Normalisierung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). Die zentrale Rolle spielt unter anderen der Gefäßtonus der Skelettmuskulatur, dessen sympathische Innervation als Muskelsympathikusaktivität (MSA) bezeichnet wird und umgekehrt proportional mit dem arteriellen Blutdruck korreliert (56-59).

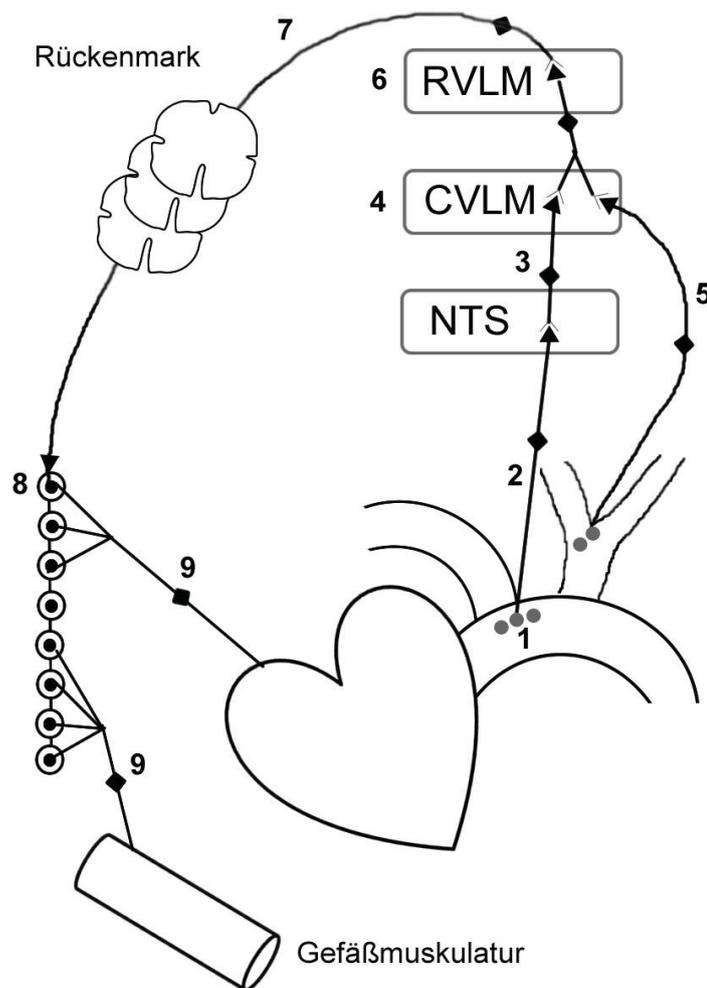


Abbildung 1. Schematische Darstellung des Baroreflexbogens

Erklärung s. Text. NTS: Nucleus tractus solitarii; CVLM: Caudale ventrolaterale Medulla oblongata; RVLM: Rostrale ventrolaterale Medulla oblongata

Dieser als Baroreflex bezeichnete Reflexbogen sowie die MSA in Ruhe stellen die Grundvoraussetzung für eine „Kreislaufhomöostase“ dar.

Die MSA in Ruhe und die sympathische Baroreflexreagibilität sind zentraler Angriffspunkt vieler Anästhetika mit der Konsequenz indirekter Kreislauffekte: So bewirken die halogenierten volatilen Anästhetika neben einer direkten negativ inotropen Wirkung am Herzen (60; 60-65) und einer direkten Relaxation peripherer vaskulärer Muskelzellen (66-68) eine signifikante Beeinträchtigung der Sympathikusaktivität sowie der

Barorezeptorreagibilität (69-84). Dadurch wird der arterielle Blutdruck indirekt gesenkt und eine adäquate Kreislaufreaktion auf Abweichungen des physiologischen Blutdrucks gestört.

Das intravenöse Anästhetikum Propofol senkt effektiv die kardiale Vor- (85; 86), und Nachlast (14; 87; 88) als Ausdruck einer direkten sowie zentralen vasodilatierenden Wirkung (86; 89; 90). Es reduziert die MSA in Ruhe um circa 70%, (13; 16; 91; 92) bei einer 2-10fachen Erhöhung des Blutflusses der Haut und einer moderaten Erhöhung der Durchblutung der unteren Extremität (80; 93). Insbesondere aber unterdrückt Propofol äußerst effektiv die sympathische Baroreflexreagibilität (93-95). Diesen Effekt zeigt auch das Barbiturat Thiopental (96-99), wenn auch in etwas geringerem Maße als Propofol.

Im Gegensatz dazu ist Ketamin ein „kreislaufaktivierendes“ Anästhetikum. Während Ketamin nach Ausschaltung des vegetativen Nervensystems selbst direkt negativ inotrop wirkt (100-106), führten bereits kleinste Mengen racemischen Ketamins, wenn sie bei intakter Kreislaufregulation direkt dem zerebralen Blutstrom zugeführt werden, zu einer starken Erhöhung von Herzfrequenz, Blutdruck und Herzzeitvolumen (107; 108). Diese Beobachtung bei „zentraler“ Applikation des Anästhetikums war Anlass, diesem zentral aktivierende Eigenschaften zuzuordnen (109-111). Spätere Untersuchungen konnten demgegenüber mittels direkter mikroneurographischer Ableitung der MSA am Menschen zeigen, dass racemisches Ketamin in erster Linie mittels Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme eine deutliche Erhöhung der Noradrenalin-Plasmakonzentration bewirkt. Durch den konsekutivem Blutdruckanstieg wird bei erhaltener Baroreflexreagibilität die efferente Sympathikusaktivität reflektorisch gesenkt (112). Das S(+)-Enantiomer (113-115) bewirkt demgegenüber durch Veränderung des Baroreflex- „set points“ eine direkte Erhöhung der MSA trotz begleitendem Blutdruckanstieg (116).

Tabelle 1 fasst die Wirkung auf Kreislauf und MSA der gebräuchlichen Anästhetika vergleichend zusammen.

Medikament	Dosierung	MAD	HF	MSA %	Ref.
Ketamin	2 mg/kg + 39µg/kg*min ⁻¹	+37 ± 19*	+38 ± 26*	-58 ± 26*	(112)
Ketamin	Nach Blutdrucknormalisierung ^a	n.s.	+40 ± 28*	n.s.	(112)
S(+)-Ketamin	670 µg/kg + 15µg/kg*min ⁻¹	+39 ± 21*	+14 ± 9*	+119 ± 43*	(116)
Fentanyl	2µg/kg	-8 ± 7*	n.s.	n.s.	(98)
Fentanyl	5µg/kg	n.s.	n.s.	n.s.	(117)
Thiopental	4mg/kg	+8 ± 6*	+11 ± 11*	-54 ± 65*	(97)
Propofol	2mg/kg + 100µg/kg*min	-27 ± 10*	+11 ± 8*	-66 ± 7*	(80)
Propofol	3mg/kg + 200µg/kg*min	-22 ± 10*	-14 ± 7*	-73 ± 20*	(16)
Etomidat	0,3mg/kg + 15µg/kg*min	+23 ± 10*	n.s.	-13 ± 12*	(16)
N ₂ O	40% N ₂ O in 60% O ₂	n.s.	n.s.	+ 59 ± 18*	(118)

Tabelle 1. MSA nach Applikation von Anästhetika (Übersicht)

Alle Studien untersuchten die Auswirkung einer Monoanästhesie des jeweiligen Anästhetikums am Menschen. Modifiziert nach Neukirchen und Kienbaum (5).

Werte als Mittelwert ± Standardabweichung. MAD: mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg; HF: Herzfrequenz pro min; MSA %: Muskelsympathikusaktivität als prozentualer Anteil vom Ausgangswert; Ref.: Referenz; n.s. statistisch nicht signifikante Änderung

*p<0.05; ^aBlutdrucknormalisierung während Ketaminanästhesie durch Natriumnitropussid auf Ausgangswert

Diese Beobachtungen legen nahe, dass das sympathische Nervensystem hämodynamisch relevante Nebenwirkungen bekannter Anästhetika maßgeblich vermittelt. Es gibt allerdings bisher nur wenige Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von Xenon auf das vegetative Nervensystem (36; 39; 119). Die direkte Messung neuronaler sympathischer Nervenaktivität als „Goldstandard“ ist bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen erfolgt. Somit sind genaue Wirkung auf Sympathikus und autonome sympathische Kreislaufregulation bisher unklar. Wie am Beispiel anderer Anästhetika erläutert, ist dieses Verständnis jedoch von fundamentaler Bedeutung, um Risiken und Interaktionen während einer Xenonanästhesie sicher abschätzen zu können und eröffnet möglicherweise in Zukunft weitere Ansatzpunkte

zur Entwicklung neuartiger, schonenderer Anästhetika. Wenn Kreislaufeffekte von Xenon aufgeklärt werden sollen, könnten MSA und Baroreflexreagibilität primäre Zielvariablen entsprechender Untersuchungen darstellen. Da jedoch neben der efferenten Sympathikusaktivität auch Freisetzung und Wiederaufnahme des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin bzw. des sympathischen Hormons Adrenalin beeinflusst werden könnten, sollten neben der efferenten Sympathikusaktivität immer auch die Katecholaminkonzentrationen im Plasma parallel bestimmt werden. Weiterhin erscheint es sinnvoll, den Einfluss auf Systeme zur mittelfristigen Blutdruckregulation wie das Renin-Angiotensin-System (120) zu quantifizieren, welches ebenfalls zur Blutdrucknormalisierung unter Anästhesie beiträgt (121).

Um klare Rückschlüsse auf Kreislaufwirkungen des Xenons ziehen zu können, ist es essentiell, Interaktionen mit anderen Anästhetika aufgrund deren vielfältiger Wirkungen auf die Hämodynamik und die vegetative Regulation zu vermeiden. Kombiniert man mehrere Substanzen, z.B. eine Prämedikation mit Midazolam mit einer balancierten Anästhesie aus Opioid und volatilem Anästhetikum, wird es stark erschwert, spezifische Wirkungen einer einzelnen Substanz zuzuordnen. Desweiteren können leicht Effekte durch gegenläufige, sich antagonisierende Wirkungen unterschiedlicher Substanzen übersehen werden. Deshalb kann nur eine Monoanästhesie mit Xenon sichere Rückschlüsse auf spezifische Xenonwirkungen liefern.

1.4. Fragestellung

Wir testeten daher die folgenden Hypothesen:

- a. Wie tragen spontane MSA und Baroreflexreagibilität (primäre Zielvariablen) zur Kreislaufstabilität unter Xenonanästhesie bei und welchen Einfluss hat Xenon auf diese Variablen?
- b. Welchen Einfluss hat Xenon auf humorale Parameter wie Katecholamin-, Renin- und Angiotensinkonzentrationen im Blutplasma (sekundäre Zielvariablen)?

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische Phase I Studie nach deutschem Arzneimittelgesetz. Testsubstanz ist Xenon-Gas (LENOXe™, Air Liquide Santé, Paris, Frankreich). Sie wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (EudraCT-No: 2009-012449-48) genehmigt und erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Studie Nr. MO-LKP-394, Votum vom 26.10.2009). Es erfolgte eine Registrierung unter www.clinicaltrials.gov (NCT01043419). Die Durchführung stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki 1996 sowie den Good Clinical Practice Leitlinien.

2.1. Probanden

Die Versuchspersonen wurden nach vorangehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung und darauf folgender schriftlicher Zustimmung eingeschlossen. Die Versuche fanden zwischen dem 14. Januar und dem 16. Februar 2010 statt. Kriterien für den Einschluss waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren sowie das Nichtvorhandensein von Vorerkrankungen und eine damit verbundene Einstufung nach ASA in Stufe I. Ausschlusskriterien beinhalteten Schwangerschaft bzw. Stillzeit sowie das Fehlen sicherer Schwangerschaftsverhütung, die Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen, das Vorhandensein von Kontraindikationen gegen die Studienmedikation, eine regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie ein bestehendes Abhängigkeitsverhältnis. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch mündliche und schriftliche Werbung unter Studenten der Universität Düsseldorf.

Acht gesunde freiwillige Probanden (Alter 25 Jahre ± 2 , Body Mass Index $23,5 \text{ kg m}^{-2} \pm 1,8$, Größe $180 \text{ cm} \pm 0,1$) wurden eingeschlossen. Von diesen waren sechs Probanden männlich und zwei Probanden weiblich. Mit Ausnahme der Einnahme oraler Kontrazeptiva nahm kein

Proband zum Zeitpunkt der Studie Medikamente, weder verschreibungspflichtiger noch sonstiger Art, ein. Eine Prämedikation wurde nicht verabreicht. Die Versuche wurden morgens in Räumlichkeiten der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt.

2.2. Primäre Zielvariable: Direkte Messung der muskelsympathischen Aktivität

Die Technik der Mikroneurographie wurde 1966 durch die Neurophysiologen Karl-Erik Hagbarth und Åke Vallbo in Uppsala, Schweden entwickelt und ihre Anwendung seitdem intensiv in der Literatur beschrieben (59; 122). Im Gegensatz zur indirekten Abschätzung sympathischer Aktivität durch Messung von Hautimpedanz oder Herzfrequenzvariabilität (123), bietet diese Technik die Möglichkeit der direkten Ableitung efferenter sympathischer Nervenaktivität und ist somit ein weitaus genaueres und von äußeren Einflüssen unabhängigeres Verfahren. Weiterhin lassen sich mit ihr auch kurzfristige, schnelle Änderungen zuverlässig messen, was sie zu einem potenten Werkzeug zur Quantifizierung sympathischer Aktivität unter wechselnden Einflüssen wie z.B. Allgemeinanästhesie macht.

In peripheren Nerven können 2 unterschiedliche Typen sympathischer Fasern unterschieden werden, die sich anhand spezifischer Charakteristika voneinander differenzieren lassen (124): Zum einen finden sich hautsympathische Nervenfasern, deren Summenaktionspotentiale als hautsympathische Aktivität gemessen werden und die für sympathische Hautreaktionen wie Schwitzen und Hautdurchblutung zuständig sind. Sie entladen sich spontan und unregelmäßig, bewirken eine periphere Vasokonstriktion der Hautgefäße sowie Perspiration und werden provoziert durch mentalen Stress und sensorische Stimuli wie plötzliche, laute Geräusche und Schmerzen. Auf der anderen Seite finden sich muskelsympathische Efferenzen, an denen sich die MSA ableiten lässt. Ihre Summenaktionspotentiale sind rhythmisch, pulssynchron und werden durch Atmung moduliert, z.B. führen längere Unterbrechungen der Atmung zu einer starken Erhöhung ihrer

Frequenz. Ihre Aktivität wird bei Erhöhung des intrathorakalen Drucks, wie z.B. bei Durchführung des Valsalva-Manövers, gesteigert.

Mittels einer Wolframelektrode mit einem Schaftdurchmesser von 200 μ m und einem Spitzendurchmesser von wenigen Mikrometern wurden sympathische Summenaktionspotentiale direkt an efferenten sympathischen Nervenfasern des Nervus peroneus communis gemessen. Dieser Nerv bietet aufgrund seines oberflächlichen Verlaufs am Caput fibulae den Vorteil der leichten Zugänglichkeit. Prinzipiell ist die Ableitung jedoch an jedem oberflächlich verlaufendem peripheren Nerven im Wachzustand möglich. Zunächst wurde mittels einer monopolaren Oberflächenelektrode der Nerv in der Nähe des Fibularköpfchens aufgesucht, indem perkutan Spannungsimpulse von 30-50V und 100-200mA über 2ms appliziert wurden, was Aktionspotentiale efferenter α -Motoneurone induziert und als reaktives Zucken der extensorischen Unterschenkelmuskulatur mit konsekutiver Dorsalextension der Zehen (Musculi extensores digitorum über den Nervus peroneus profundus-Anteil) beobachtet werden konnte. Bei maximaler Muskelkontraktion wurde der Verlauf des Nervs auf der Haut markiert und dieser nun mittels der Wolframelektrode, die als Ableitungselektrode diente, punktiert. Zeitgleich wurde eine Referenz-Nadelelektrode im Abstand von wenigen Zentimetern subkutan platziert und somit die Messung von Spannungsdifferenzen zwischen den beiden Elektroden ermöglicht (Abbildung 2). Das abgeleitete Nervenrohrsignal wurde verstärkt (x60.000-70.000), mittels 500-2.000-Hertz-Band-Pass-Filter gefiltert und durch einen Diskriminator (662C-3 Nerve Traffic Analysis System, University of Iowa, Bioengineering, USA) zur weiteren Filterung von Hintergrundgeräuschen einer akustischen Signalausgabe zugeführt. Das integrierte Signal wird auf einem Oszilloskop dargestellt und diente der direkten Überwachung. Die Speicherung des Signals erfolgte zum einen analog per Magnetband und zum anderen über einen Digitalwandler (Wandlungsfrequenz 200 Hz, DT 3000, Data Translation Bietigheim-Bissingen) an einem IBM-kompatiblen Computer.

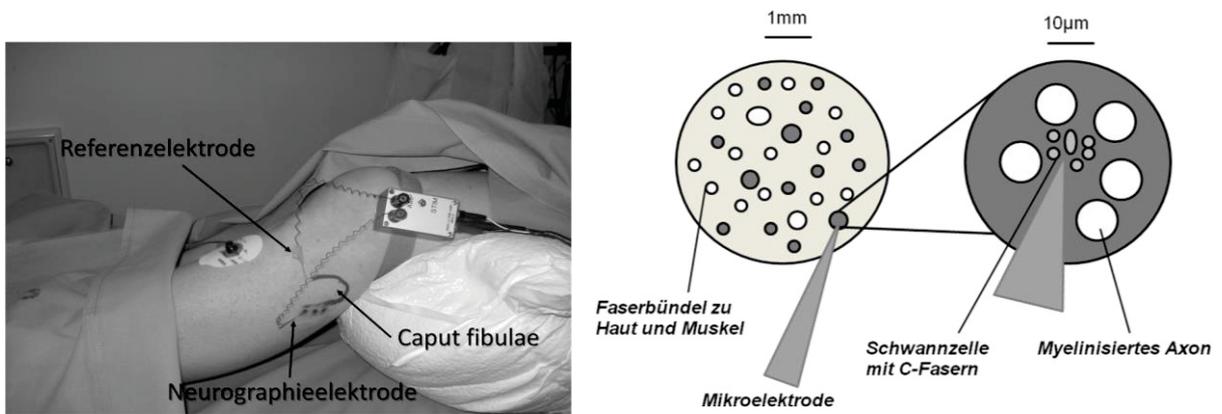


Abbildung 2. Foto des linken Beins eines Probanden mit Elektrodenposition und schematische Darstellung der korrekten intraneuralen Lage innerhalb des N. fibularis communis

Der Nerv enthält Faserbündel zu Haut und Muskel, die jeweils aus Axonen unterschiedlicher Qualität bestehen. Es werden Summenaktionspotentiale sympathischer, unmyelinisierter Klasse-C-Fasern abgeleitet. Angelehnt an Wallin (59)

Anschließend wurden durch elektrische Stimulation über die Ableitungselektrode (0.2-1 V, 100-200mA, 2ms) und entsprechender motorischer Antwort motorische Faszikel im gemischten Nerven aufgesucht und die Nähe zu diesen durch das Auslösen von muskelafferenten Summenaktionspotentialen, die durch passive Muskeldehnung der Fußextensoren oder der Mm. peronei über den Muskelspindelreflex aktiviert wurden, bestätigt.

Häufig findet sich jetzt bereits pulssynchrone Spontanaktivität. Gelegentlich sind minimale Veränderungen der Elektrodenspitzenlage erforderlich, um muskelsympathische Nervenfaszikel zu erreichen und abzuleiten. Spontane muskelsympathische Entladungen ließen sich nun als Summenaktionspotentiale im Elektroneurogramm (sog. „Bursts“) anhand des typischen Erscheinungsbildes (Abbildung 3) und Entladungskarakteristika (siehe oben) identifizieren und quantifizieren. Die Lage der Elektrode wurde akzeptiert, wenn die Signalamplitude der muskelsympathischen Bursts mindestens 2x so groß war wie die Amplitude des Grundrauschens und eine Erhöhung der MSA durch standardisierte

Provokation in Form einer maximalen willkürlichen Apnoe zu beobachten waren. Das so gewonnene Elektroneurogramm wurde über die gesamte Zeit des Versuches aufgezeichnet. Zur Auswertung der MSA wurden die MSA-Bursts gezählt und als mittlere Entladungsfrequenz (Bursts min^{-1}) während einer 3-5minütigen Aufzeichnungsperiode berechnet.

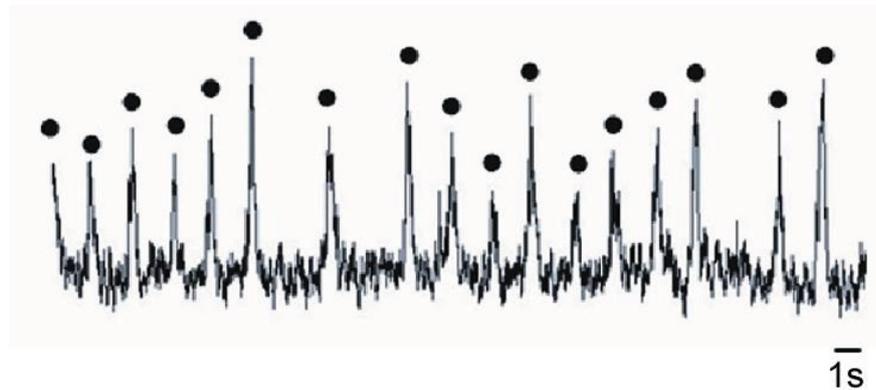


Abbildung 3. Repräsentative Darstellung muskelsympathischer Bursts (Punkte) im Elektroneurogramm bei korrekter Elektrodenlage

2.3. Primäre Zielvariable: Spontane sympathische Baroreflexreagibilität

Zur Quantifizierung des Einflusses der Xenonanästhesie auf die Baroreflexfunktion wurde die Baroreflexreagibilität während spontaner Blutdruckschwankungen bestimmt (56; 125; 126). Hierzu wurden während einer 3-5minütigen Periode alle kontinuierlich invasiv gemessenen diastolischen Blutdruckwerte eines Probanden mit ihren jeweils korrespondierenden MSA-Bursts aufgezeichnet, wobei eine Verzögerung des Baroreflexes von 1,2-1,6 Sekunden berücksichtigt wurde. Anschließend wurden die Blutdruckwerte unabhängig ihres zeitlichen Auftretens in 2mmHg-Schritten gruppiert. Da jeder Blutdruckwert einen Herzzyklus repräsentiert, konnte nun der Anteil an Herzzyklen innerhalb jeder Gruppe, der mit einem Burst assoziiert war, berechnet und als Burst-Inzidenz (Bursts pro 100 Herzschläge) gegen die jeweils zugehörigen mittleren diastolischen Blutdrücke aufgetragen werden. Zur Quantifizierung der Zunahme an Burst-Inzidenzen mit abnehmendem diastolischem

Blutdruck wurde mittels linearer Regressionsanalyse eine Regressionsgerade erstellt und anschließend die Baroreflexreagibilität mittels der Steigung der Regressionsgeraden quantifiziert. Eine schwach negative Steigung repräsentiert also eine nur geringe Zunahme der Burstinzidenz mit abnehmendem diastolischem Blutdruck. Wird die Steigung bei demselben Probanden durch beispielsweise ein Medikament gesenkt (d.h. weniger negativ), weist dies auf eine geringere Reagibilität der Baroreflexe und somit auf eine Beeinträchtigung dieser durch das Medikament hin. Zur graphischen Veranschaulichung wurde der jeweils niedrigste gemessene diastolische Blutdruck in das Regressionsmodell eingefügt und entsprechende Burst-Inzidenzen berechnet (linksseitiger Pol der Regressionsgeraden). Ebenso konnte mittels Extrapolation der diastolische Blutdruck, der mit einer totalen Unterdrückung der MSA (Burst-Inzidenz = 0) assoziiert war, berechnet werden (rechtsseitiger Pol der Regressionsgeraden).

2.4. Sekundäre Zielvariablen: Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Angiotensin II

Die Blutproben wurden mittels einer arteriellen Verweilkanüle, über die auch eine direkte invasive Blutdruckmessung erfolgte, gewonnen und unmittelbar nach Entnahme mittels Eis in einem Styroporbehälter gekühlt. Anschließend wurde die Probe bei 10.000 Umdrehungen min^{-1} über 10 Minuten zentrifugiert, das so gewonnene Plasma aliquotiert und in flüssigem Stickstoff schockgefroren.

Die Konzentrationsbestimmung der Katecholamine im Plasma erfolgte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie durch ein zertifiziertes Labor (Dr. Limbach, Heidelberg) bei einem unteren Erfassungslimit von 10 pg ml^{-1} für beide Substanzen sowie einem Normwertintervall von 165 - 480 pg ml^{-1} für Noradrenalin (NA) und 30 - 90 pg ml^{-1} für Adrenalin. Renin und Angiotensin II wurden durch dasselbe Labor mittels Radioimmuno-

Assay bestimmt (Normbereiche 20 - 40 pg ml⁻¹ für Angiotensin II sowie 1,5 - 18 pg ml⁻¹ für Renin).

2.5. Sekundäre Zielvariablen: Blutgasanalyse

Die Blutproben für die Blutgasanalyse wurden ebenfalls über die arterielle Verweilkanüle entnommen. Die heparinisierte Probenspritze (PICO50, Radiometer, Willich) wurde entlüftet und mittels Eis gekühlt. Anschließend wurden arterieller pH-Wert (Messbereich 6,3 – 8,0, Normbereich 7,35 – 7,45), HCO₃⁻ (Berechnung aus pH und pCO₂), Base Excess (Berechnung aus pH und HCO₃⁻) sowie Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke (pO₂: Messbereich 0 – 800 mmHg, Normbereich 83 – 108 mmHg; pCO₂: Messbereich 5,0 - 250 mmHg, Normbereich 32 – 45 (weiblich) bzw. 35 – 48 mmHg (männlich)) mittels Standardblutgasanalyse bestimmt (ABL 555 bzw. ABL 800 Flex, Radiometer, Willich).

2.6. Sekundäre Zielvariablen: Gaszufuhr unter Spontanatmung

Die Zuführung von Sauerstoff und Xenon in gasförmigem Zustand (LENOXe™, Air Liquide Santé, Paris, Frankreich) erfolgte über eine geschlossene Beatmungsmaske (Classic Star®, Dräger Medical Deutschland, Lübeck), die mittels zweier Gurte über den Hinterkopf über Mund und Nase gezogen wurde. Diese Maske wurde an ein Standard-Beatmungsgerät für Xenonanästhesien (Tangens 2C mobile 12, EKU Elektronik, Leiningen) angeschlossen, über das die inspiratorische Sauerstofffraktion gewählt sowie in- und expiratorische Sauerstofffraktion gemessen werden konnten (Messbereich 0 – 100 Vol.-%, Genauigkeit ± 1 Vol.-%, Auflösung 1 Vol.-%). Über das Gerät wurde weiterhin der Einwaschvorgang des Xenons gesteuert und die endexpiratorische Xenonkonzentration gemessen (Messbereich 0 - 100 Vol.-%, Genauigkeit ± 5 Vol.-% Auflösung 1 Vol.-%). Desweiteren fanden Messungen von in- und expiratorischer CO₂-Konzentration (Messbereich 0 – 10 Vol.-%, Genauigkeit ±

0,5 Vol.-%, Auflösung 0,1 Vol.-%), Atemfrequenz (AF, Messbereich 3 – 150 min⁻¹, Genauigkeit ± 1 min⁻¹, Auflösung 1 min⁻¹), und Atemminutenvolumen (AMV, Messbereich 0 – 99 l*min⁻¹, Genauigkeit ± 8 %) statt. Aus den Messwerten für AMV und AF wurde zusätzlich das Tidalvolumen (Atemzugvolumen, V_t) nach der Formel [AMV = AF x V_t] errechnet.

Die gemessenen Daten wurden direkt im Gerät gespeichert und nach Abschluss des jeweiligen Experimentes über eine USB-Schnittstelle ausgelesen.

2.7. Messung der Anästhesietiefe - Narcotrend-Index

Zur Beurteilung der Tiefe der Anästhesie wurde der Narcotrend Elektroenzephalogramm (EEG)-Index verwendet (Narcotrend[®], Drs. B.+A. Schulz, Hannover). Während hinsichtlich der Validität des BIS-Monitorings, eines dem Narcotrend[®] ähnlichen Verfahrens, unter Xenonanästhesie widersprüchliche Untersuchungen existieren (127; 128), besitzt das Narcotrend[®]-Verfahren hierbei ausreichende Validität (129). Der Index berechnet sich aus einem EEG-Rohsignal, welches zunächst gefiltert und dann unter Verwendung eines speziellen, nicht-veröffentlichten multivariablen Algorithmus zur Berechnung von Stadien der Anästhesietiefe verwendet wird (130). Diese wird auf einer Skala von 0-100 angegeben, wobei ein Wert über 90 dem Wachheitszustand und ein Wert unter 65 einer Allgemeinanästhesie entspricht (131) (Tabelle 2). Die hierzu nötige EEG-Ableitung wurde mittels 3 Oberflächenelektroden durchgeführt, die auf die Stirn des Probanden geklebt (2 laterale Elektroden mit jeweils 8cm Abstand und 1 mediane Elektrode) und mit dem oben genannten Ventilatorsystem verbunden wurden, welches die Berechnung durchführte und speicherte.

	Morphologisches Stadium nach Schultz et al (131)	Narcotrend Index
Wach	A-B ₀	90 – 100
Sedierung	B ₁₋₂	80 – 89
Leichte Anästhesie	C ₀₋₂	65 – 79
Allgemeinanästhesie	D ₀₋₂	37 – 64
Allgemeinanästhesie mit tiefer Hypnose	E ₀₋₂	13 – 36
Allgemeinanästhesie mit erweiterter Burst Suppression	F ₀₋₁	1 – 12

Tabelle 2. Anästhesiestadien und korrespondierende Narcotrend®-Indizes

2.8. Studienprotokoll

Bei Ankunft wurde dem nüchternen Probanden abermals der Versuchsaufbau und Versuchsablauf erklärt, bevor dieser sich auf den Untersuchungstisch in auf dem Rücken liegender Position begab. Nach Positionierung des Probanden wurde, nach Geräteanschluss für Elektrokardiogramm (EKG), Sauerstoffsättigung, Narcotrend und periphere Sauerstoffsättigung die Mikroelektroden zur MSA-Ermittlung wie beschrieben positioniert und ihre korrekte Lage validiert. Anschließend wurde die arterielle Verweilkanüle unter Lokalanästhesie (Lidocain 1%) in der linken Arteria radialis platziert, über welche auch eine direkte invasive Blutdruckmessung erfolgte. EKG, periphere Sauerstoffsättigung, arterieller Blutdruck, Narcotrend sowie die später ermittelten Werte für AMV, AF und expiratorischem CO₂-Gehalt wurden kontinuierlich aufgezeichnet (Abbildung 4). Zur Auswertung wurden später die zu den jeweiligen MSA/Baroreflexreagibilitätsmessungen zeitlich korrespondierenden Werte dieser Parameter herangezogen.

Im Folgenden hielt der Proband eine 30-minütige Ruhephase ein, in der eine Gewöhnung an die Umgebung mit der Intention einer stabilen Aufzeichnung der MSA stattfand.

Im Anschluss wurde die Gesichtsmaske platziert und dem Probanden Gelegenheit gegeben, sich an die Maske zu gewöhnen. Gleichzeitig wurde eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) von über 90% über die Maske appliziert und eine 20minütige Ruheperiode eingehalten. Die letzten 5 Minuten dieser Periode wurden zur Ermittlung der Ausgangswerte von MSA und Baroreflexreagibilität verwendet. Weiterhin wurden Blutproben über die arterielle Verweilkanüle zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Adrenalin, NA, Renin und Angiotensin II sowie für die Blutgasanalyse entnommen.

Nach Erhebung der Parameter unter Maskenatmung wurde mittels des Tangens 2C-Ventilatorsystems das Xenon-Gas langsam dem inspiratorischen Gasgemisch hinzugefügt. Die Konzentration an Xenon wurde somit sukzessive bis zu einem inspiratorischem Gehalt von 70% in 30% O_2 ($FiO_2 = 0,3$) erhöht. Nach Erreichen eines Steady-States mit inspiratorischen Xenonkonzentrationen von 60-70% wurden erneut arterielle Blutproben entnommen und MSA und Baroreflexreagibilität während einer 3-5minütigen Aufnahmeperiode bestimmt. Im Anschluss wurde die Xenonzufuhr unterbrochen und die Probanden erwachten. Abbildung 4 stellt den Studienablauf graphisch dar.

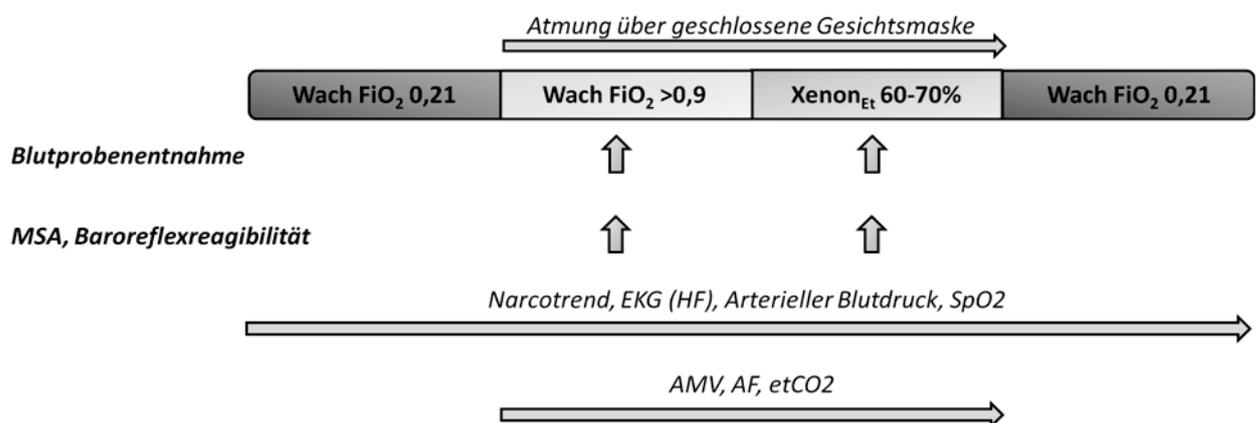


Abbildung 4. Studienablauf

Das Protokoll gliederte sich in 4 unmittelbar aufeinanderfolgende Phasen (Erklärung s. Text). FiO_2 : Inspiratorische Sauerstofffraktion; MSA: Muskelsympathikusaktivität; EKG: Elektrokardiogramm; HF: Herzfrequenz

Nach Abschluss der Untersuchungen und Entlassung des Probanden wurde ein telefonisches Follow-up 3h nach Entlassung, am folgenden Tag sowie nach 3-7 Tagen durchgeführt und die Probanden wurden zu *Adverse Events* wie Kreislaufreaktionen (Schwindel, Müdigkeit, Herzrasen, Kopfschmerzen, Ohrensausen), Übelkeit und Erbrechen, Schwitzen, Zittern sowie Auffälligkeiten der Einstichstellen (Rötung, Schmerzen) befragt. Die Studie endete somit am 8. Tag nach der Intervention.

2.9. Statistik

Alle kontinuierlichen Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die Primäranalyse bestand im Vergleich der Ausgangswerte von MSA, Baroreflexreagibilität, Vitalparameter und Plasmakonzentrationen unter Sauerstoffatmung mit denen unter Xenonanästhesie. Die Phase der Sauerstoffinhalation diente somit für jeden Probanden und für jeden Zeitpunkt als Kontrollphase, was eine Analyse aus zwei voneinander abhängigen Gruppen bedeutet. Die Alternativhypothese wurde zweiseitig formuliert (s.u.). Es wurde also bei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen ein zweiseitiger, gepaarter t-Test verwendet. Für nicht normalverteilte, gepaarte Variablen wurde der Wilcoxon signed-rank-Test verwendet.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (α) wurde mit 0,05 gewählt und somit ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Berechnungen erfolgten mit der kommerziell erhältlichen Software R Version 2.9.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und STATA 10.1 (StataCorp LP, Texas, USA).

Nullhypothese H_0 : Es gibt keinen Unterschied in der spontanen MSA, gemessen als Burstfrequenz, zwischen Xenonanästhesie und Ausgangswert

Alternativhypothese H_1 : Es gibt einen Unterschied in der spontanen MSA (zweiseitig), gemessen als Burstfrequenz, zwischen Xenonanästhesie und Ausgangswert

3. Ergebnisse

3.1. Xenonanästhesie

Bei allen Probanden wurde erfolgreich eine Xenonmonoanästhesie mit einer endtidalen Xenonkonzentration von $63\% \pm 6$ durchgeführt, wobei es bei jedem Probanden zum Bewusstseinsverlust ohne Reaktion auf verbale oder Berührungstimuli zwischen 40 und 50% endtidaler Xenonkonzentration kam. Der Narcotrend®-EEG-Index verminderte sich von 98 ± 1 im wachen Zustand auf 46 ± 10 , entsprechend einem Anästhesiestadium D_{0-2} (vgl. Tabelle 2).

Zwei Probanden erfuhren Übelkeit in Verbindung mit einmaligem Erbrechen unmittelbar im Anschluss an die Anästhesie. Die Übelkeit dauerte $2 \frac{1}{2}$ bzw. 7h an. Weitere *Adverse Events* im Zusammenhang mit der Xenonanästhesie sowie Reaktionen an Einstichstellen der MSA-Elektroden oder Auftreten von Nervenausfällen, besonders im Bereich des Nervus peroneus communis, wurden nicht beobachtet. 2 Probanden wiesen kleinere Hämatome im Bereich der Einstichstelle des arteriellen Katheters auf, die jedoch nach maximal 7 Tagen abgeklungen waren.

3.2. Primäre Zielvariable: Muskelsympathikusaktivität

Xenonanästhesie änderte im Vergleich zur Phase der Sauerstoffinhalation die spontane MSA nicht ($p=0,97$; Abbildung 5).

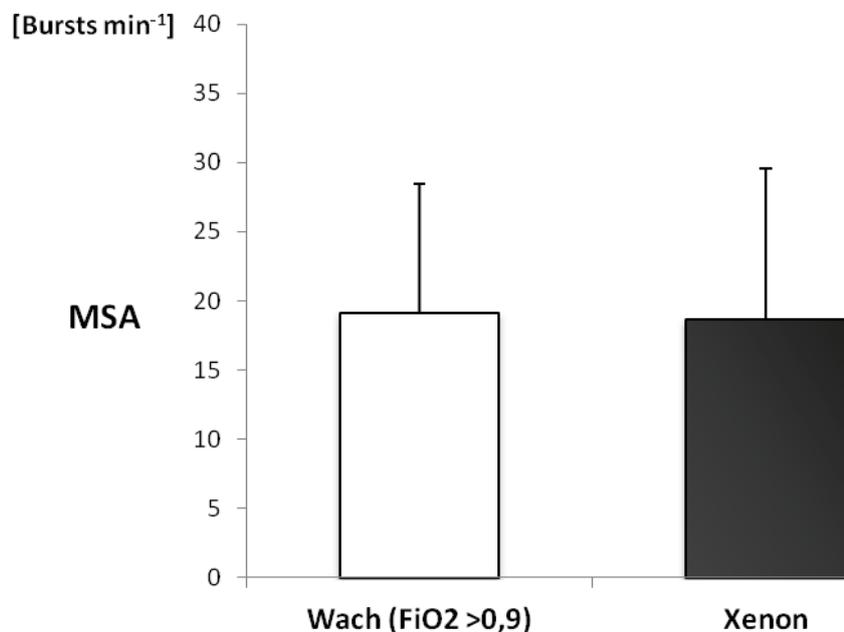


Abbildung 5. Verlauf der Muskelsympathikusaktivität

Dargestellt ist die MSA im Ausgangszustand unter Sauerstoffatmung über die geschlossene Gesichtsmaske ($FiO_2 = 0,9$; $n = 8$) und unter Xenonanästhesie ($n = 8$). Fehlerindikatoren zeigen Standardabweichung. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Zeitpunkten. MSA: Muskelsympathikusaktivität; FiO_2 : Inspiratorische Sauerstofffraktion

Abbildung 6 zeigt repräsentative Originalaufzeichnungen der Neurogramme jedes einzelnen Probanden während der Sauerstoffinhalation und unter Xenonanästhesie sowie korrespondierende Werte für MSA und Noradrenalinplasmakonzentrationen.

Durch spontane Bewegungen während der Xenonanästhesie kam es zum Abbruch der MSA-Aufzeichnungen bei 5 von 8 Probanden. Dies geschah allerdings erst, nachdem die Messungen unter Xenonanästhesie vollständig abgeschlossen waren und beeinträchtigte somit nicht die Hauptanalyse. Der Mittelwert der verbleibenden 3 Messungen in wachem

Zustand betrug $17 \text{ SAP min}^{-1} \pm 4$ und unterschied sich somit ebenfalls nicht vom Ausgangswert unter Sauerstoffinhalation ($p=0,59$).

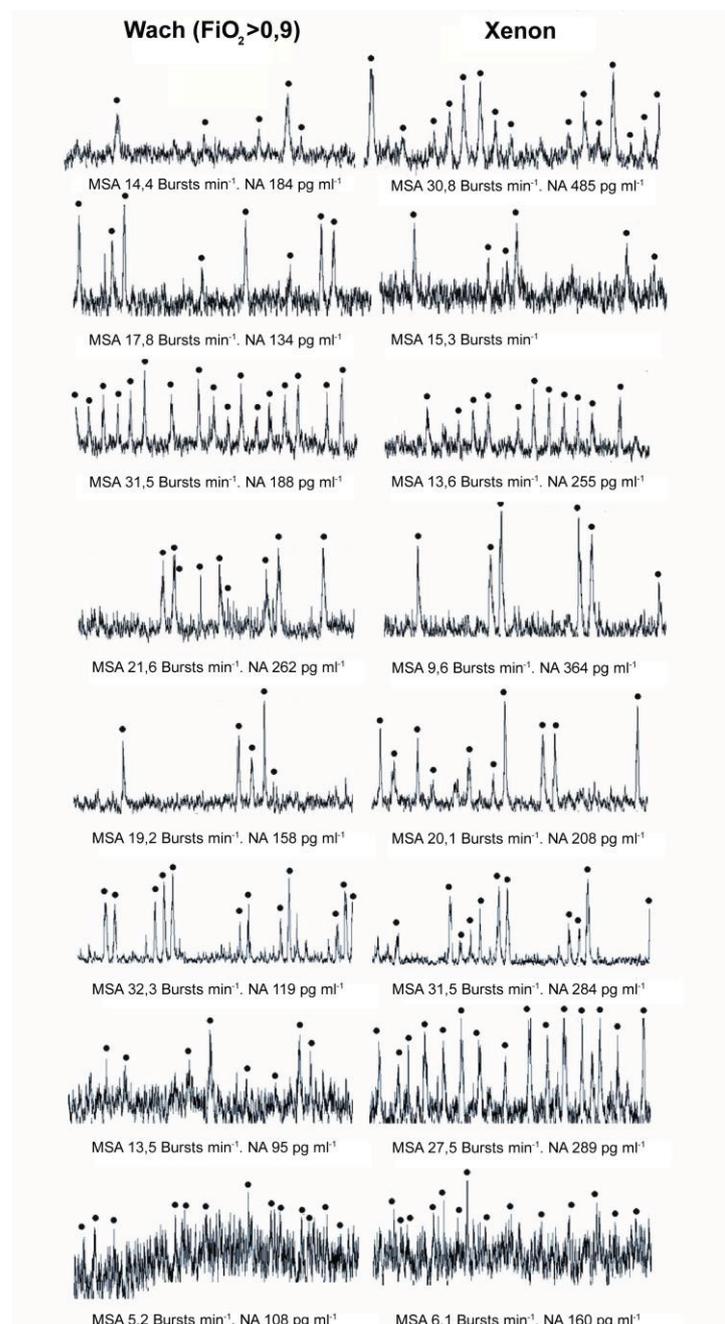


Abbildung 6. Originalaufzeichnungen der mikroneurographischen Messungen

Gezeigt sind repräsentative Ausschnitte für jeden Probanden unter Sauerstoffinhalation und Xenonanästhesie. Die Beschriftung gibt die MSA sowie korrespondierende Plasmakonzentrationen von NA an. Berücksichtigte MSA-Bursts sind mit einem Punkt markiert. Wegen akzidenteller Entfernung des arteriellen Katheters fehlt die NA-Messung bei Proband 2.

MSA: Muskelsympathikusaktivität; NA: Noradrenalin

3.3. Primäre Zielvariable: Baroreflexreagibilität

Analog zur MSA veränderte Xenon die Baroreflexreagibilität während spontaner arterieller Blutdruckfluktuationen trotz eines höheren Blutdruckniveaus unter Xenon im Vergleich zur Phase der Sauerstoffinhalation nicht ($p=0,28$). Somit wurde lediglich der „set point“ zu höheren Blutdrucken verschoben.

Abbildung 7 zeigt die gemittelten Regressionsgeraden für die Sauerstoffinhalationsphase sowie die Xenonanästhesie mit Standardabweichungen für die errechneten Burst-Inzidenzen der jeweils niedrigsten ermittelten diastolischen Blutdruckwerte (linker Pol der Regressionsgeraden) sowie Standardabweichung für die diastolischen Blutdruckwerte, bei denen rechnerisch eine Burst-Inzidenz von 0 zu erwarten wäre (Schnittpunkt mit der Abszisse).

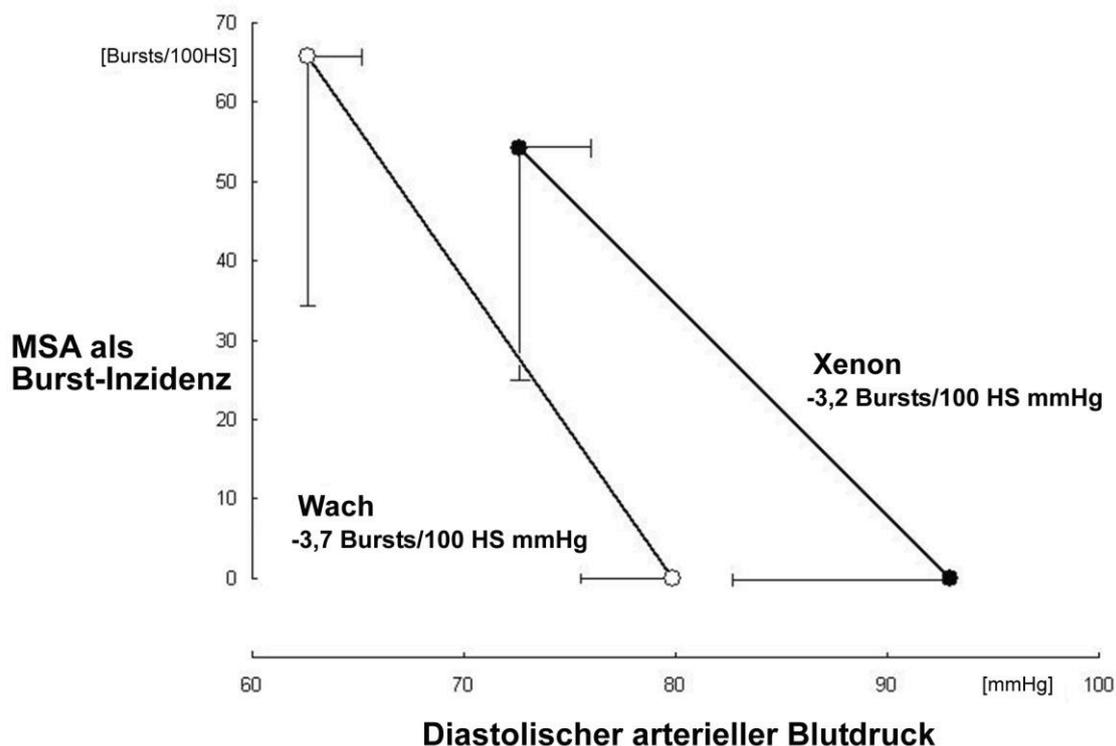


Abbildung 7. Baroreflexreagibilität unter Sauerstoffinhalation und unter Xenonanästhesie

Die Steigung der Regressionsgeraden quantifiziert die Baroreflexreagibilität. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten. Fehlerindikatoren zeigen die Standardabweichung. MSA: Muskelsympathikusaktivität; HS: Herzschläge

3.4. Sekundäre Zielvariablen: Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz

Xenon bewirkte eine signifikante Erhöhung des systolischen (+7%), mittleren (+14%) und diastolischen (+15%) Blutdrucks ohne signifikante Veränderung der HF ($p=0,12$; Abbildungen 8 und 9). Nach Beendigung des Auswaschvorganges von Xenon normalisierten diese sich und zeigten keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert unter Sauerstoffinhalation (Daten nicht gezeigt).

Im Gegensatz hierzu änderte Xenonanästhesie die Herzfrequenz nicht ($p=0,12$, Abbildung 9).

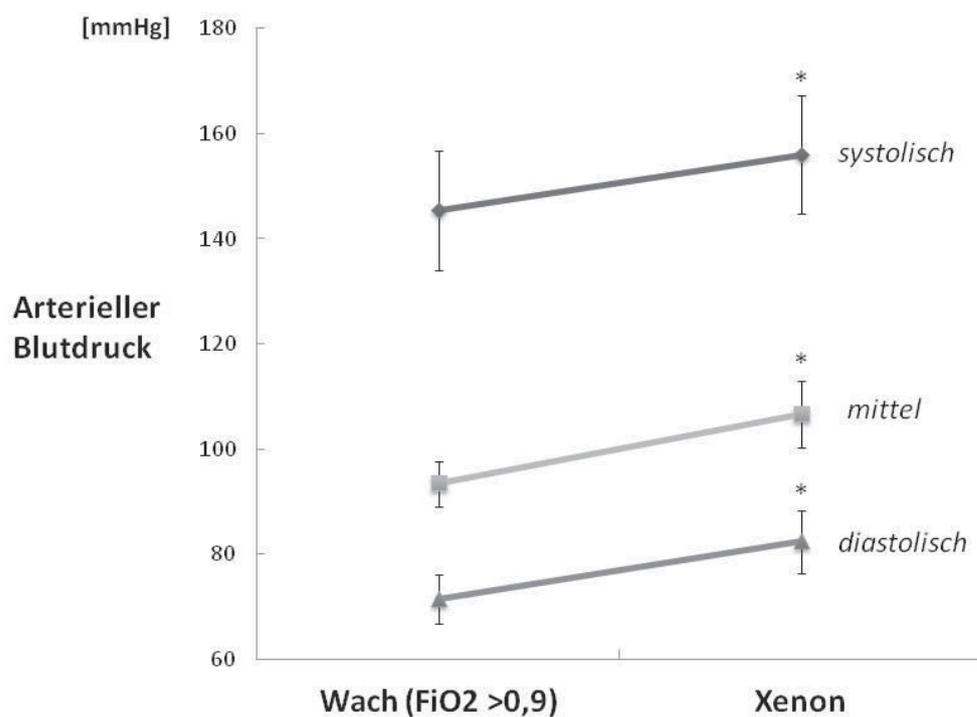


Abbildung 8. Verlauf von systolischem, mittlerem und diastolischem Blutdruck

Fehlerindikatoren zeigen Standardabweichung.

* $p < 0,01$ im Vergleich zur Sauerstoffatmung (FiO₂ > 0,9). FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion;

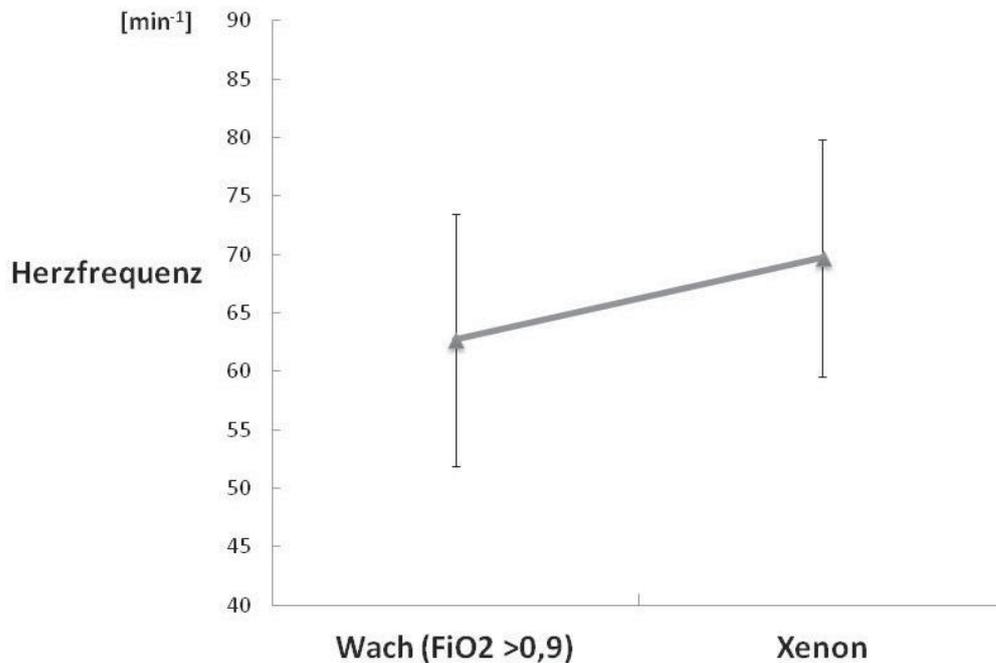


Abbildung 9. Verlauf der Herzfrequenz

Fehlerindikatoren zeigen Standardabweichung. FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion

3.5. Sekundäre Zielvariablen: Adrenalin, NA, Renin und Angiotensin II

Durch Verlust der arteriellen Verweilkanüle bei einem Probanden während der Xenonanästhesie konnten bei diesem keine Blutproben in dieser Phase gewonnen werden. Somit wurden zum Ausgangszeitpunkt (in wachem Zustand unter Sauerstoffinhalation) 8 und unter Xenonanästhesie 7 arterielle Blutproben entnommen.

Xenonanästhesie erhöhte die Konzentrationen der beiden Katecholamine Adrenalin und NA in starkem Ausmaß auf das doppelte (NA) bzw. 6-fache (Adrenalin). Diese Unterschiede waren für beide Substanzen signifikant ($p = 0,007$ bzw. $0,017$, respektive).

Auf die Plasmakonzentrationen von Renin und Angiotensin II hingegen zeigte Xenon jedoch keinen Einfluss ($p=0,9$ und $0,8$, respektive).

Abbildung 10 stellt die Mittelwerte der gemessenen Plasmakonzentrationen zu den beiden Zeitpunkten grafisch dar.

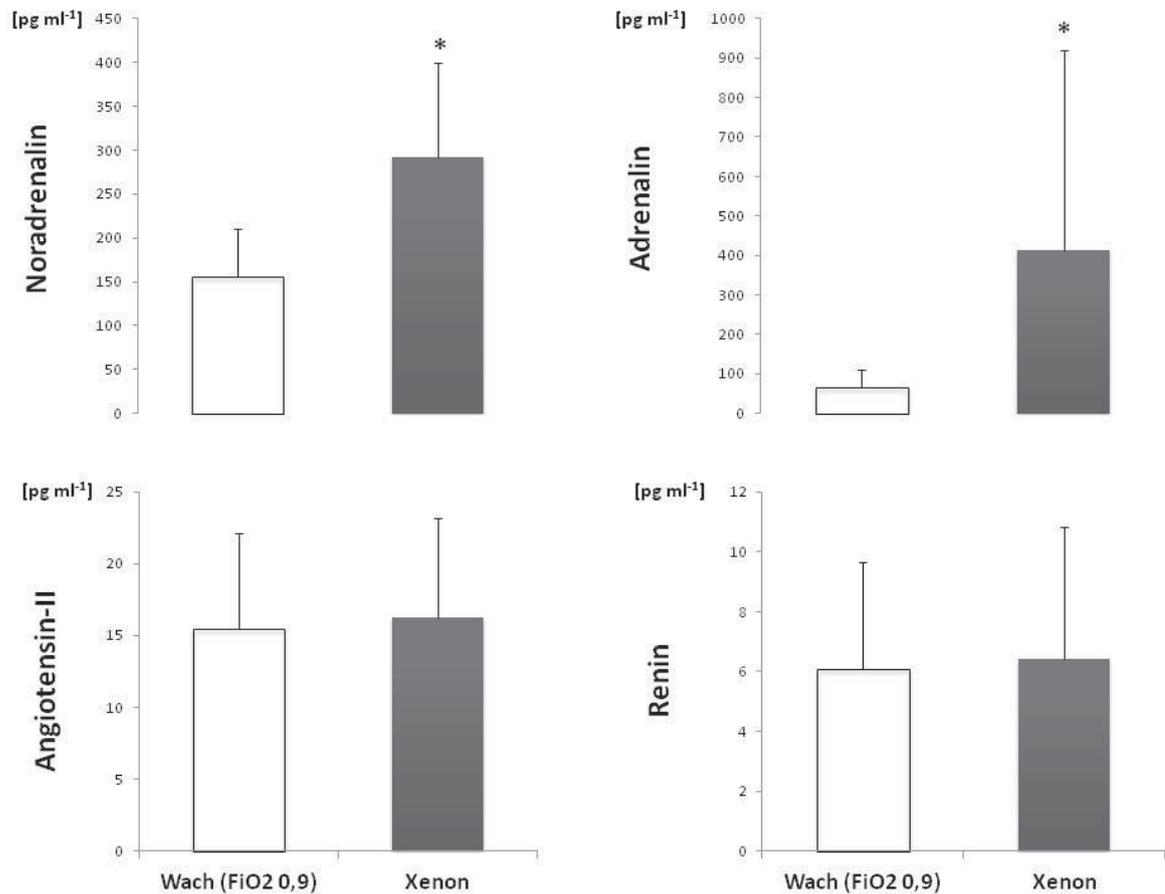


Abbildung 10. Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, Angiotensin II und Renin

Gezeigt sind die Werte unter Sauerstoffatmung (n = 8) und unter Xenonanästhesie (n = 7).

* $p < 0,01$. Fehlerindikatoren zeigen die Standardabweichung. NA: Noradrenalin; AT-II: Angiotensin II

3.6. Sekundäre Zielvariablen: Gaszufuhr unter Spontanatmung und Blutgase

Erwartungsgemäß fiel der arterielle Sauerstoffpartialdruck unter Xenon, konkordant zu der protokollgemäßen Verminderung der FiO_2 , deutlich ab. Weiterhin steigerte Xenonanästhesie die AF auf annähernd das Doppelte, was mit einer fast ebenso ausgeprägten Erhöhung des AMV einherging. Das für jeden Probanden errechnete Tidalvolumen zeigte keine signifikante Änderung ($560 \text{ ml} \pm 158$ sowie 520 ± 200 , $p=0.8$). Parallel führte Xenonanästhesie zu einer leichten, jedoch statistisch nicht signifikanten Erhöhung des der arteriellen CO_2 -Partialdrucks ($p = 0,075$). Base Excess und pH änderten sich hingegen nicht.

Tabelle 3 zeigt die Aufschlüsselung der mittels Respirator und Blutgasanalyse ermittelten respiratorischen Variablen.

	Wach ($\text{FiO}_2 > 0,9$)	Xenon
pO₂ [mmHg]	471 ± 29	173 ± 19 **
pH	7,41 ± 0,02	7,43 ± 0,04
pCO₂ [mmHg]	40 ± 3	45 ± 6
Base Excess [mmol/l]	1,0 ± 1,1	1,3 ± 1,6
Atemfrequenz [min⁻¹]	12,1 ± 2,4	23,1 ± 7,6 *
Atemminutenvolumen [l*min⁻¹]	6,9 ± 2,0	10,9 ± 2,1 *

Tabelle 3. Blutgasanalyse und Spontanatmung

Werte sind dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. pO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

4. Diskussion

4.1. *Ergebniszusammenfassung*

Xenonanästhesie bewirkte eine signifikante Blutdruckerhöhung, die mit einer annähernden Verdopplung der NA-Plasmakonzentration vergesellschaftet war. Demgegenüber blieben Muskelsympathikusaktivität und sympathische Baroreflexreagibilität trotz leichter Erhöhung des arteriellen Drucks unbeeinflusst.

4.2. *Einfluss auf sympathisches Nervensystem und Hämodynamik*

Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass Xenonmonoanästhesie zu einem Blutdruckanstieg führt, der mit erhöhten Plasmakonzentrationen von NA und Adrenalin assoziiert ist ohne Veränderung der MSA. Dies erklärt die hämodynamische Stabilität sowie den verminderten Bedarf exogener Katecholamine in klinischen Prüfungen (27). Es stellt sich daher konsequenterweise die Frage, wie es zu der Erhöhung der NA-Konzentration im Plasma kommen konnte.

Obwohl das sympathische Nervensystem mehrere Kompartimente besitzt, die unabhängig voneinander aktiviert werden können (57; 132-134), korreliert die im Unterarm gemessene, venöse NA-Plasmakonzentration in Ruhe gut mit der MSA (135-138). Dies liegt zum einen daran, dass der Muskel selbst für etwa 20% des Gesamt-NA-Spillovers verantwortlich ist (133; 134), zum anderen an der Korrelation der MSA mit kardialem (in Ruhe) (139) und renalem (138) NA-Spillover, die zusammen weitere 20% des Gesamtspillovers ausmachen (133). Bei körperlicher Aktivität sowie mentalem Stress erhöht sich der kardiale Spillover, der in Ruhe lediglich einen Anteil von 3% besitzt, auf das bis zu 2-10fache (139; 140). An dieser Stelle kommt es jedoch zu einer verminderten Korrelation mit der MSA. Diese erhöht sich zwar konkordant mit, jedoch in geringerem Ausmaß als der NA-Spillover, mit der Folge, dass

sich der Quotient aus MSA und kardialen Spillover bei Betätigung und Stress verändert (139). Es könnte also durch die Xenonanästhesie zu einer Stressreaktion der Probanden gekommen sein, die ebenfalls die Erhöhung der AMV, nicht jedoch das in der Tendenz sogar leicht ansteigende $p\text{CO}_2$ erklären kann, da aufgrund der direkten Beziehung zwischen alveolärem und arteriellem $p\text{CO}_2$ (in der gesunden Lunge) bei direkter zentraler Stimulation des Atemantriebes ein Abfall zu erwarten gewesen wäre (141). In diesem Fall wäre dann auch mit einem Anstieg der MSA zu rechnen, die nicht beobachtet wurde. Selbst Probanden mit einer Verminderung der MSA zeigten eine Erhöhung der Plasma-NA-Konzentrationen. Desweiteren waren in der Phase der Sauerstoffinhalation, die zur Erhebung der Ausgangswerte diente, die äußeren Bedingungen mit denen unter Xenon hochstandardisiert und nahezu identisch. Einerseits atmeten die Probanden bereits über die geschlossene Maske, für dessen Gewöhnung sie ausreichend Zeit hatten, noch änderten sich sonstige äußere Umstände. Zusammengenommen kann somit eine exogene Stressinduktion ausgeschlossen werden und es ist unwahrscheinlich, dass diese Effekte auf eine durch Xenon verursachte Stressreaktion zurückzuführen sind.

Dies führt wiederum zu der Frage, wie es zu der beobachteten Entkopplung von MSA und Katecholaminkonzentrationen im Plasma gekommen sein kann. Da die MSA wie beschrieben weitgehend die systemische NA-Ausschüttung reflektiert, ist bei erhöhtem NA-Gehalt, aber gleichbleibender Sekretion eine Hemmung der neuronalen NA-Wiederaufnahme vorstellbar. Lediglich 10-20% des sezernierten NA finden sich im Blut wieder, der Rest wird direkt über neuronale und extraneuronale Transporter wieder aufgenommen (142-144). Somit vermag eine Wiederaufnahmehemmung, beispielsweise durch Reserpin, die Gesamtnoradrenalin-Konzentration signifikant zu erhöhen (145), da die nicht aufgenommenen Moleküle die systemische Zirkulation erreichen. Ketamin erhöht die NA-Plasmakonzentration (112; 146-148) mittels direkter oder indirekter Interaktion mit dem Desipramin-sensitiven Noradrenalintransporter (149-151). Zusätzlich ist Ketamin ein potenter NMDA-Rezeptor-Antagonist (152). Xenon übt seinen narkotischen Effekt ebenfalls mittels Hemmung zentraler NMDA-Rezeptoren aus (153), indem es kompetitiv dessen

Glycinbindungsstelle blockiert (154) und könnte somit auf die gleiche Weise die NA-Konzentration erhöhen. In einer kürzlich erschienenen Studie beobachteten Yoshida und Kollegen im Rattenmodell einen vermehrten NA-Gehalt im präfrontalen Cortex unter 60% Xenoninkubation (155). Die Autoren postulierten eine Sekretionserhöhung, zogen jedoch nicht eine mögliche Wiederaufnahmehemmung in Betracht.

Wir möchten somit spekulieren, dass Xenon analog zu Ketamin eine Hemmung der NA-Wiederaufnahme verursacht, was die hier dargestellten Beobachtungen gut erklärt. Da der Desipramin-sensitive Noradrenalintransporter auch Adrenalin transportiert, lässt sich die ebenfalls gezeigte Erhöhung der Adrenalinplasmakonzentration erklären (156). Die geringere Affinität des Transporters zu Adrenalin im Vergleich zu NA könnte ein Grund für die beobachteten interindividuellen Unterschiede der arteriellen AdrenalinKonzentrationen unter Xenonanästhesie sein. Neben der Möglichkeit der vermehrten Sekretion und Wiederaufnahmehemmung muss jedoch auch an eine verminderte Elimination der Substanzen gedacht werden.

Eine zentrale Rolle hinsichtlich der im Blut zirkulierenden Katecholamine spielt die Leber, in der eine Konversion zu Vanillinmandelsäure, die über den Urin ausgeschieden wird, stattfindet (142; 157). Es konnte gezeigt werden, dass Xenon die portalvenöse Leberperfusion beeinträchtigt (158) und somit eine Verminderung der Katecholamin-clearance bewirken könnte. Die arterielle Leberperfusion wird jedoch nicht vermindert und zumindest beim gesunden Probanden erscheint dieser Mechanismus als Grund für die Erhöhung der Katecholamine sehr unwahrscheinlich. Auch eine direkte Hemmung des Katecholaminmetabolismus z.B. durch Enzymhemmung ist denkbar. Es sind somit weitere Untersuchungen notwendig, um Aussagen über eventuelle Beeinträchtigungen der Katecholamin-clearance durch Xenon zu treffen.

Die Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma bei gleich bleibender MSA ist somit ein plausibler Grund für die beobachtete Kreislaufstabilität unter Xenonanästhesie. Selbst bei Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion oder koronar

Herzkrankheit werden Herzfunktion und arterieller Blutdruck nicht beeinflusst (35-39). Die Nichtbeeinflussung der Baroreflexreagibilität bietet eine Erklärung für Beobachtungen zu instabilen Bedingungen wie im hämorrhagischen Schock, bei denen die Kreislaufantwort unter Xenon schneller und ausgeprägter war als unter Isofluran (34; 159). Somit bleibt im Gegensatz zu anderen Anästhetika wie Halothan, Sevofluran, Isofluran, und besonders Propofol dem Organismus die Möglichkeit erhalten, auf Blutdruckveränderungen über die beschriebene Baroreflexschleife adäquat zu antworten. Demgegenüber wird möglicherweise durch eine gesteigerte Konzentration von Noradrenalin im Zentralnervensystem (155) der „set-point“ des Baroreflexes zu höheren Blutdruckniveaus verschoben. Somit bleibt trotz erhöhtem arteriellem Blutdruck die Reagibilität des blutdruckkontrollierenden Systems erhalten.

Der Einfluss von Xenon auf die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und NA wurde bereits in früheren Studien untersucht. Xenon und Pentobarbital verminderten im Schweinmodell konzentrationsabhängig die Plasmakonzentrationen (160). Hingegen führte eine mit Remifentanyl kombinierte Xenonanästhesie bei Hunden zu einer 4fachen (NA) bzw. 12fachen (Adrenalin) Erhöhung der Konzentrationen dieser beiden Hormone (161), die nicht bei Isofluran plus Remifentanyl bzw. Isofluran plus N₂O beobachtet wurde. Dieselbe Arbeitsgruppe reproduzierte diese Beobachtung später im Rahmen einer anderen Studie (162).

Boomsma und Kollegen (29) verglichen Xenon mit N₂O an ASA I und II Patienten während im Mittel einstündiger Operationen und konnten im Vergleich mit N₂O signifikant höhere NA-Konzentrationen unter Xenon feststellen. Dennoch waren diese im Vergleich zum Ausgangswert vermindert, was sich durch die intraoperative Verabreichung von Fentanyl erklären lässt, welches eigene Wirkungen auf die Katecholaminkonzentrationen besitzt. Bei spontanatmenden Probanden induziert Fentanyl nach Applikation eine dosisabhängige Erhöhung der NA- und Adrenalinplasmakonzentrationen (163), während Opiate generell MSA und Baroreflexsensitivität vermindern (92). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden,

dass die Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma durch Fentanyl beim spontan atmenden Patienten durch die opioidinduzierte Atemdepression und nicht durch direkte Effekte des Fentanyls zustande kommt (5). Bei anästhesierten und normoventilierten Hunden bewirkt Fentanyl eine Verminderung der renalen sympathischen Aktivität sowie der Katecholaminkonzentrationen im Plasma (164).

Die opioidinduzierte Verminderung der MSA und Baroreflexsensitivität liefert ebenfalls eine Erklärung für die Diskrepanz hinsichtlich der häufig beobachteten Reduktion der HF (27; 31; 161; 165; 166), die hier durch Xenon nicht beeinflusst wurde. Insbesondere das häufig mit Xenon kombinierte Remifentanyl besitzt eine stark bradykardisierende Wirkung (167) und erschwert somit die Zuordnung der beobachteten Effekte zu einem Anästhetikum.

Nakata und Kollegen führten 1997 eine Anästhesieinduktion mit Xenon oder Sevofluran an mit Midazolam (0,05 mg/kg intramuskulär) prämedizierten Patienten ohne den Einsatz von Opioiden durch (168). Analog zu dieser Studie beobachteten sie keine Änderung der HF bei 12 mit Xenon anästhesierten Patienten. Weiterhin kam es jedoch ebenso wenig zu einer Veränderung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks, welcher zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes gemessen wurde. Dieser trat bei Nakata et al. bei einer endtidalen Xenonkonzentration von etwa 55% ein. Dies deckt sich zum einen mit der von uns beobachteten Konzentration, bei denen es zum Bewusstseinsverlust der Probanden kam, zum anderen liegt sie aber um 8% (absolut) unter der bei uns erreichten maximalen endtidalen Xenonkonzentration von $63\% \pm 6$ (mit einem Narcotrendindex von 46 ± 10) und mag somit in der Studie von Nakata et al. eventuell nicht ausreichend gewesen sein, um statistisch signifikante Effekte zu erzeugen. Desweiteren besteht die Möglichkeit, dass die Prämedikation mit Midazolam bei Nakata et al. einen Xenon-induzierten Blutdruckanstieg verhinderte. So reduziert Midazolam bei gesunden Probanden signifikant NA- und Adrenalinplasmakonzentrationen bei gleichzeitig verminderter Baroreflexfunktion (169), die den bei uns mit einer Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen assoziierten beobachteten Blutdruckanstieg durch Xenon möglicherweise verhinderte. Somit vermag lediglich eine

Xenonmonoanästhesie die isolierten Effekte dieses Anästhetikums, die bei kombinierten Anästhesien aufgrund der großen Komplexität dieser Systeme und der sich daraus ergebenden Interaktionen der einzelnen Medikamente verzerrt werden, sicher abzubilden.

Die Inhibierung spontaner sowie reaktiver sympathischer Aktivität stellt den zentralen Mechanismus der Kreislaufdepression vieler Anästhetika dar. Wie eingangs beschrieben, wird sie beispielsweise bei Propofol auf etwa 30% reduziert (13; 16; 80; 91; 92) und Thiopental vermindert sie um etwa 50% (97). Auch die volatilen Anästhetika Halothan (69-71; 73; 75-77), Isofluran (75; 78-80; 82; 170), Enfluran (72; 75; 81; 83), Sevofluran (74; 84) und Desfluran (84) führen neben anderen Effekten zu einer Verminderung sympathischer Aktivität, jedoch fehlen weiterhin Daten hinsichtlich des Einflusses einer Monoanästhesie dieser Stoffe auf die direkt gemessene MSA. Diese Studie stellt die erste direkte Messung muskelsympathischer Aktivität unter Xenonanästhesie dar. Allerdings untersuchten mehrere Arbeitsgruppen (36; 39; 119) mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (123; 171) die Wirkung von Xenon auf das autonome Nervensystem. Keine der bisherigen Studien zu diesem Aspekt verwendete eine Xenonmonoanästhesie und die Ergebnisse sind widersprüchlich. Hanss und Kollegen (39) fanden unter Xenon/Remifentanil-Anästhesie im Vergleich mit Propofol/Remifentanil einen Hinweis auf Unterdrückung sympathischer bei gleichzeitiger Erhöhung parasympathischer Aktivität. Dies wird zumindest teilweise durch eine frühere Untersuchung bestätigt (119), steht jedoch im Kontrast zu einer späteren Studie, die eine leicht erhöhte sympathische Aktivität durch Xenon zeigte (36). Somit stehen unsere Ergebnisse in Widerspruch zu diesen Untersuchungen. Letztere Studie wurde an Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (ASA Klasse III und IV) durchgeführt. Es ist bekannt, dass Änderungen der Herzfrequenzvariabilität mit Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit assoziiert sind (172-174), was die Vergleichbarkeit mit gesunden Probanden stark einschränkt. Insbesondere aber stellt die Methodik der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse eine höchst indirekte und anfällige Messung autonomer Nervenaktivität dar. Es konnte gezeigt werden, dass in Ruhe die MSA, nicht aber die Herzfrequenzvariabilität mit dem kardialen NA-Spillover korreliert (139; 140). Weiterhin

spricht gegen die Validität der Herzfrequenzvariabilität hinsichtlich der Messung sympathischer Aktivität die Beobachtung, dass diese durch thorakale Epiduralanästhesie trotz vollständiger Unterdrückung der kardialen sympathischen Aktivität nicht beeinflusst wird (175). Die direkte MSA-Messung ist somit die robustere und verlässlichere Methode zur Quantifizierung sympathischer Aktivität, zumal neben der kardialen Aktivität eine hohe Korrelation mit dem renalen NA-Spillover demonstriert wurde (138), der wiederum mit der renalen sympathischen Aktivität korreliert (176; 177).

4.3. Einfluss auf Renin- und Angiotensinkonzentrationen im Plasma

Xenonmonoanästhesie zeigte keinen Einfluss auf Renin- und Angiotensin-II-Konzentrationen. Francis und Kollegen konnten in zwei Studien eine Erhöhung der Angiotensin-II-Konzentrationen unter Xenon/Remifentanilanästhesie demonstrieren, die die Autoren mit einer indirekten exogenen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems durch die ebenfalls erhöhten Katecholamine erklären (161; 162). Wie eingangs erwähnt, dient das Renin-Angiotensin-Systems der mittelfristigen Blutdruckregulation und kompensatorische Veränderungen im Rahmen einer Anästhesie sind in der Regel erst ab 30-60 Minuten nach Induktion zu erwarten (121; 162). Dementsprechend liegt es nahe, dass die hier erreichte Dauer der Xenonanästhesie von bis zu 30 Minuten nicht ausreichend war, um einen Effekt zu beobachten, was die Diskrepanz zu den Studien von Francis et al. erklärt. Weiterhin erhöhte Xenonanästhesie während unserer Untersuchungen im Gegensatz zu den o.g. Beobachtungen den arteriellen Blutdruck. Dem exogenen Aktivierungsmechanismus der renalen Reninfreisetzung durch Katecholamine oder nervale Stimulation stehen endogene Mechanismen gegenüber, die unter anderem eine druckabhängige Reninfreisetzung durch Zellen des juxtaglomerulären Apparates involvieren (178). Möglicherweise verhinderte der Blutdruckanstieg unter Xenonmonoanästhesie in unserer Studie, den Francis et al. unter Xenon/Remifentanil nicht beobachteten, über diesen „renalen Baroreflex“ zusätzlich die katecholaminbedingte Reninausschüttung.

4.4. Spontanatmung und Blutgasanalyse

Xenon als Monoanästhetikum erhöhte signifikant das AMV um den 1,6 fachen Wert. Dies wurde bedingt durch eine signifikante, 1,9 fache Erhöhung der AF, während das aus diesen beiden Größen errechnete V_t keine signifikante Änderung zeigte. Gemäß der Linearität des Verhältnisses aus AMV, V_t sowie AF wäre jedoch rechnerisch eine Abnahme von 15,8% anzunehmen. Dieser Effekt mag schlichtweg zu gering gewesen zu sein, um bei dieser Fallzahl statistische Signifikanz zu erreichen. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass wir ein speziell für die Xenonanästhesie entwickeltes System (Tangens 2C mobile 12, EKU Elektronik, Leiningen) verwendeten, welches zur Flussmessung unter Xenon einen hitzedrahtmanometrischen Sensor besitzt (EKU Elektronik, Leiningen), der mittels eines angepassten Algorithmus geeicht wurde. Somit sind Beeinträchtigungen der Messung von Atemzug-/Atemminutenvolumen aufgrund der speziellen physikochemischen Eigenschaften von Xenon (4,6fache Dichte von Raumluft), wie sie bei einigen handelsüblichen Flussmessern vorkommen können, sicher auszuschließen (179).

Der Effekt von Xenon hinsichtlich AMV und AF ist äußerst heterogen beschrieben. In einer Studie an gesunden Probanden, die subnarkotische Konzentrationen von Xenon (27 – 45%) atmeten, erhöhte Xenon konzentrationsabhängig das Tidalvolumen bei Abnahme des AMV (180). Weitere Studien an spontan atmenden Patienten fanden im Gegensatz zu dieser eine Abnahme von V_t , AF sowie AMV bei Anästhesieeinleitung durch Xenon (168) bzw. keine Änderung der AF (181). Holl und Kollegen beobachteten an Patienten, die ein Atemgasgemisch mit 30% Xenon atmeten, in Einklang mit unseren Ergebnissen ebenfalls eine Erhöhung des AMV, jedoch war diese bei einer mittleren Zunahme von 8.1 auf 8.8 l/min deutlich geringer ausgeprägt (182). Desweiteren beschrieben die Autoren eine damit einhergehende und höchstwahrscheinlich durch die Erhöhung des AMV verursachte Abnahme des arteriellen pCO_2 -Gehaltes, welcher in dieser Studie sogar tendenziell durch Xenon erhöhte. Bei konstanter systemischer CO_2 -Produktion und einer nicht kompromittierten Lungenperfusion verhält sich der $paCO_2$ proportional zur alveolären

Ventilation (183). Diese bestimmt sich wiederum aus AMV abzüglich des intra- und extrathorakalen Totraumes. Da keine direkten Messungen des Totraumvolumens vorgenommen wurden, lassen sich über die alveoläre Ventilation nur indirekte Aussagen treffen, bei einer Erhöhung des AMV in dieser Größenordnung mit lediglich geringer Abnahme des V_t ist jedoch mit ausreichender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass sie ebenfalls zunahm. Trotz erhöhter alveolärer Ventilation und somit vermehrter CO_2 -Elimination beobachteten wir jedoch keine Abnahme des paCO_2 , sondern sogar einen tendenziellen (nicht signifikanten) Anstieg. Da keine Beeinträchtigung der Oxygenierung beobachtet wurde können übermäßige Atelektasenbildung und damit einhergehende Shuntverbindungen, die die CO_2 -Elimination kompromittieren würden, ausgeschlossen werden. Somit besteht die Möglichkeit einer xenoninduzierten Erhöhung der systemischen CO_2 -Produktion als Ausdruck einer metabolischen Aktivierung (184). Dies ließe sich durch die beobachtete Steigerung der Katecholaminplasmakonzentrationen mit konsekutiver Erhöhung des Herzzeitvolumens und des systemischen Sauerstoffbedarfes erklären: So konnten Scheeren et al. eine dosisabhängige, bis zu 60%ige Erhöhung des Sauerstoffverbrauches durch Adrenalin und eine bis zu 34%ige durch Noradrenalininfusion zeigen (185; 186). Interessanterweise verbessert Adrenalin das Sauerstoffangebot durch Steigerung des Herzzeitvolumens überproportional (Quotient aus Änderung Herzzeitvolumen und Sauerstoffverbrauch 2,4) während Noradrenalin das Herzzeitvolumen lediglich weitgehend proportional zum Sauerstoffverbrauch steigert (Quotient 1,4) (185). Somit wäre insgesamt von einem gesteigerten Herzzeitvolumen und Sauerstoffverbrauch unter Xenon auszugehen (187). Picker et al. fügten Xenon zu Isoflurananästhesie in Hunden hinzu und zeigten eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches bei gleich bleibendem Sauerstoffangebot (184). Es ist hierbei jedoch davon auszugehen, dass Isofluran aufgrund seiner kardiodepressiven Wirkung (8; 9; 63; 188) eine adäquate Steigerung des Herzzeitvolumens und somit auch des Sauerstoffangebotes durch Xenon verhinderte. Die metabolische Aktivierung durch Xenon ist, insbesondere im Hinblick auf kardial erkrankte Patienten, weiterhin kritisch zu verfolgen.

4.5. *Adverse Events*

2 Probanden (25%) erfuhren Übelkeit und Erbrechen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Xenonapplikation. Bei einem der beiden Probanden war bereits postoperative Übelkeit nach Anästhesie in der Vorgeschichte dokumentiert, außerdem addierten sich weibliches Geschlecht sowie Nichtraucherstatus zu einem Risikoscore von 3 von 4 nach Apfel, was in etwa einer 60%igen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Übelkeit (PONV) entspricht (189). Der zweite Proband wies einen Risikoscore von 1 auf (Nichtraucher). Der durchschnittliche Apfel-Score in dieser Studie war 1 mit einer daraus geschätzten PONV-Inzidenz von 20% und reflektiert somit die von uns beobachtete Inzidenz. Selbstverständlich lässt die geringe Fallzahl dieser Studie keine validen Aussagen über die Inzidenz von Xenon-assoziiertes Übelkeit und/oder Erbrechen zu, jedoch gibt sie einen Hinweis darauf, dass die Inzidenz mit der der volatilen Anästhetika vergleichbar sein könnte. Dies ist insofern interessant, als dass Xenon antagonistisch am 5HT₃-Rezeptor wirkt (190), der eine Rolle bei der Vermittlung von Übelkeit und Erbrechen spielt (191) und deshalb Ziel moderner Antiemetika aus der Gruppe der Serotoninrezeptorantagonisten ist (192). Aus diesem Grund wurden initial mögliche protektive Effekte von Xenon hinsichtlich PONV postuliert. Eine Studie an 142 Patienten zeigte jedoch eine relative hohe Inzidenz von 66% im Gegensatz zu 27% bei Kontrollpatienten unter Propofolanästhesie (193). Propofol selbst reduziert PONV um etwa 19% im Gegensatz zu volatilen Anästhetika (192). Somit kann gesagt werden, dass Xenon keine Propofol-ähnliche Reduktion postoperativer Übelkeit vermittelt, jedoch fehlen direkte Vergleiche mit anderen volatilen Anästhetika.

Mit der Ausnahme zweier kleiner, reversibler Hämatomme im Bereich der Einstichstellen der arteriellen Katheter wurden keine weiteren *Adverse Events* beobachtet. Dies steht im Einklang mit der bereits an mehreren Stellen beschriebenen sicheren Anwendung von Xenon als Anästhetikum (27; 166).

4.6. Methodenkritik und Limitationen

Wir untersuchten den Einfluss einer Xenonmonoanästhesie auf die Sympathikusaktivität und verabreichten dementsprechend keine zusätzlichen Medikamente, wie es in der klinischen Routine der Fall wäre. Dies schränkt somit die Aussagefähigkeit hinsichtlich möglicher Interaktionen mit anderen Anästhetika ein. Ziel dieser Studie war es jedoch, die isolierten Wirkungen Xenons in anästhetischen Konzentrationen von 1 MAC zu untersuchen und gemessene Effekte sicher dieser Substanz zuschreiben zu können, was nur unter einer Monoanästhesie sicher erreicht werden kann. Desweiteren muss darauf hingewiesen werden, dass zurzeit lediglich Spekulationen über echte klinische Vorteile der hier beobachteten Effekte von Xenon getroffen werden können. Hierzu sind dringend weitere großangelegte Endpunktstudien hinsichtlich Endpunkten wie Letalität und Morbidität notwendig. Vorher lassen sich hinsichtlich des Benefits der geschilderten Beobachtungen nur mutmaßlich klinische Effekte ableiten.

Die hier verwendete Technik der direkten MSA-Aufzeichnung stellt ein vielfach validiertes Verfahren hinsichtlich der Quantifizierung blutdruckregulierender sympathischer Efferenzen dar (57-59; 98; 126; 136; 138-140). Ihr spezieller Vorteil ist die direkte Messung neuronaler Aktivität. Dennoch konnte gezeigt werden, dass verschiedene Kompartimente in sympathischer Hinsicht unabhängig voneinander moduliert werden können (57; 133; 134). Trotz hoher Korrelation mit Herz- und Nierensympathikusaktivität (138; 139) lassen sich mittels direkter Messung am Nervus peroneus communis deshalb nur indirekte Aussagen über die Aktivität anderer Kompartimente treffen. Weiterhin können keine Aussagen über eventuelle Einflüsse auf das parasympathische Nervensystem getroffen werden.

Hinsichtlich der Errechnung der Baroreflexsensitivität im Rahmen der direkten Messung efferenter MSA existieren verschiedene Ansätze. So galt die Kalkulation während Blutdrucksenkung durch Natriumnitropussid und Blutdrucksteigerung durch Phenylephrin (sog. modifizierte Oxford-Technik) weithin als Goldstandard (194; 195). Während eine Nitropussid-abhängige Dämpfung der Baroreflexreagibilität denkbar wäre (126), zeigte

Emma Hart et al. kürzlich, dass die von uns verwendete nichtmedikamentöse Methode bei geringerer Invasivität der modifizierten Oxford-Technik sogar gleichwertig sein kann (196).

Es ist bekannt, dass die Atemfrequenz bei männlichen Probanden positiv mit der Sympathikusaktivität und dem Gesamtgefäßwiderstand korreliert (197). Allerdings erhöhen alle volatilen Anästhetika die spontane Atemfrequenz bis auf ein vielfaches, vermindern dabei jedoch wie beschrieben die MSA (5). Somit ist es unwahrscheinlich, dass die beobachtete Stabilität der MSA unter Xenonanästhesie durch eine Erhöhung der Atemfrequenz kompensiert wurde und somit eine Erniedrigung der MSA durch Xenon maskierte.

Jeder Proband diente während der Phase der Sauerstoffinhalation als Kontrolle zum unmittelbaren Vergleich mit den Parametern unter Xenon. Dieses Vorgehen minimiert den Einfluss durch Schwankungen interindividueller Unterschiede hinsichtlich der zu erhebenden Parameter wie MSA und Katecholaminplasmakonzentrationen. Besonders die MSA lässt bei hoher intraindividuelle Konstanz nur begrenzte interindividuelle Vergleiche zu, was eine deutlich größere Fallzahl im Falle eines Vergleiches zweier unabhängiger Gruppen (Xenon und nicht-Xenon) bedingt. Allerdings gab es hier Studie keine unabhängige Gruppe als Zeitkontrolle und eventuelle Einflüsse durch beispielsweise die Dauer der Lagerung des Probanden (z.B. entstehende Schmerzen durch Druckstellen) können nur begrenzt ausgeschlossen werden. Zudem kam es in der Aufwachphase bei 5 von 8 Probanden zur akzidentellen Entfernung der Mikroelektrode. Die restlichen 3 Probanden zeigten jedoch eine weiterhin unveränderte Sympathikusaktivität. Desweiteren kann keine Aussage über den Einfluss einer längerdauernden Xenonapplikation auf die gemessenen Variablen gemacht werden. Hypothetisch ist es denkbar, dass eine Wiederaufnahmehemmung in Verbindung mit einer Metabolisierungseinschränkung durch Xenon zu einer zeitabhängigen Kumulation der Katecholamine führt. Dies gilt es, insbesondere im Kontext der klinischen Relevanz, in weiteren Studien zu untersuchen.

Es muss erwähnt werden, dass die Ausgangswerte unter einer Sauerstoffinhalation von über 90% O₂ erhoben wurden. Xenon wurde, aufgrund der hohen MAC, mit einer FiO₂ von 0,3 verwendet und somit können eventuelle Sauerstoffeffekte, die sich aus den unterschiedlichen FiO₂ zu den beiden Vergleichszeitpunkten ergeben, nicht sicher ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass Hyperoxie eine Verminderung der Chemorezeptorreakibilität im Karotissinus bewirkt (198), jedoch ist der Einfluss auf die Barorezeptoren nicht sicher geklärt. Weiterhin führt Hyperoxie eine durch Hypoxie induzierte Erhöhung der MSA wieder zurück auf das Ausgangsniveau, verändert aber selber nicht die MSA (199; 200). Es ist somit höchst unwahrscheinlich, dass eventuelle Sauerstoffeffekte unsere Ergebnisse beeinflussten. Desweiteren hätte ein Vergleich mit einer Ausgangs-FiO₂ von 0,3 aufgrund des obligaten Einwaschvorganges von zuerst >90% Sauerstoff und anschließend Xenon eine deutlich längere zeitliche Differenz zwischen den beiden Messzeitpunkten und somit eine gegebenenfalls deutlich schlechtere Vergleichbarkeit bedingt. Dennoch gilt es aufgrund der nicht vorhandenen Datenlage hinsichtlich der Wirkung von Hyperoxie auf die Baroreflexreakibilität, dies in weiteren Studien zu untersuchen.

4.7. Xenon – ein ideales Anästhetikum?

Die hier beschriebene kardiovaskuläre Stabilität unter Xenonanästhesie, zusammen mit seinem bereits demonstrierten, günstigen kardiovaskulären Profil zählen zu den erstrebenswertesten Eigenschaften moderner Anästhetika mit dem Ziel, Anästhesie effektiver und sicherer zu machen. Neben der hier gezeigten Nichtbeeinträchtigung von MSA und Baroreflexen zeichnet sich Xenon ebenfalls im Gegensatz zu anderen Anästhetika durch äußerst geringe Interaktion mit Ionenkanälen des Herzens und der Gefäßmuskulatur aus (165; 166; 201-204). Hierbei spielt insbesondere die fehlende Interaktion mit myokardialen Kalziumkanälen, die durch die halogenierten Kohlenwasserstoffe vielfältig beeinflusst werden, eine zentrale Rolle (205-208). Konkret konnten eine Hemmung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle vom L- sowie T-Typ (209-212), der Sarcoplasmatischen Ca^{2+} ATPase (SERCA) sowie die Interaktion mit kardialen Ryanodinrezeptoren nachgewiesen werden (213-215), die Xenon nicht ausübt (210-212; 216). Lediglich repolarisierende Kaliumströme scheinen beeinträchtigt zu werden, jedoch ist dieser Effekt im Vergleich deutlich geringer ausgeprägt (207; 208; 212; 217; 218).

Das Gas besitzt jedoch eine Reihe weiterer Eigenschaften, die als wünschenswerte Charakteristika des „idealen Anästhetikums“ beschrieben werden.

So besitzt Xenon mit 0,115 den niedrigsten Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten aller Inhalationsanästhetika (219). Ein möglichst niedriger Koeffizient wird als ideal für die Steuerbarkeit eines Anästhetikums angesehen, da An- und Abflutungsphase des Gases mit ihm korrelieren (220). In der Tat ist die Aufwachzeit nach Xenonanästhesie im Vergleich zu anderen inhalativen Anästhetika deutlich verkürzt (27; 30; 181; 221-224), unabhängig von der Dauer der Anästhesie (225). Xenon gilt demnach als ideal zu steuerndes Anästhetikum.

Außerdem wird Xenon, als Gasgemisch in 30% Sauerstoff, gemäß seinen Eigenschaften als Edelgas nicht metabolisiert, ist nicht fetotoxisch (226) und scheint die pulmonale, und renale Funktion sowie den hepatischen Stoffwechsel zumindest nicht direkt zu beeinträchtigen

(227-229), wobei die bereits beschriebene Verminderung des portalvenösen Flusses eine mögliche indirekte Kompromittierung darstellt. Eine seltene, aber mit hoher Letalität assoziierte Reaktion unter Anästhesie ist die maligne Hyperthermie, bei der unter anderen volatile Anästhetika auf dem Boden genetischer Prädisposition einen auslösenden Faktor darstellen (230). An *in-vitro*-Muskelzellen von entsprechend veranlagten Patienten zeigt Xenon keine typischen Reaktion (231). In weiteren Untersuchungen am prädisponierten Tiermodell stellte es keinen Auslöser für die maligne Hyperthermie dar (232) und könnte somit auch bei Patienten mit entsprechender Prädisposition eingesetzt werden (233). Hier bedarf es jedoch weiterer klinischer Prüfungen, um endgültige Aussagen über die Sicherheit des Gases hinsichtlich dieses Patientenkollektives zu machen.

Zusätzlich zu seiner anästhetischen Potenz zeigt das Edelgas intrinsische analgetische Eigenschaften, die auch bei Konzentrationen unterhalb seiner MAC klinisch relevant sind (160; 234). Diese lassen sich durch seine NMDA-antagonistischen Effekte erklären (153). So konnte gezeigt werden, dass eine endtidale Xenonkonzentration von 21% eine mit 30% N₂O vergleichbare analgetische Potenz besitzt (235). In einer Studie an ASA I und II Patienten halbierte 70% Xenon den intraoperativen Opioidbedarf im Gegensatz zu 70% N₂O (29) und in einer weiteren Untersuchung benötigten Patienten unter Xenon nur ein Viertel der Menge des in der Anästhesiologie häufig verwendeten Opioids Fentanyl (28). Desweiteren unterdrückt Xenon in Kombination mit Sevofluran im Vergleich zu Sevofluran alleine die vegetative Reaktion auf einen Hautschnitt effektiver im Sinne einer Verminderung von Adrenalinausschüttung und Herzfrequenzanstieg (236). Somit lassen sich durch Xenon effektiv Opioidverbrauch sowie wahrscheinlich auch Opioidnebenwirkungen reduzieren.

Die Nichtbeeinflussung von Barorezeptorfunktion und spontaner MSA stellt eine der wichtigsten Eigenschaften des hypothetischen „idealen“ Anästhetikums dar. Dem Organismus bleibt somit die Möglichkeit erhalten, über den eingangs beschriebenen Baroreflexbogen adäquat auf Änderungen der Homöostase (beispielsweise bedingt durch akuten Blutverlust) zu reagieren und Herzfrequenz und Kontraktilität der verminderten

Vorlast anzupassen. Die zusätzliche Erhöhung der NA-Plasmakonzentrationen durch Xenon wirkt kardiovaskulär depressiven Nebeneffekten begleitender Medikamente, wie beispielsweise eine Verminderung des NA-Gehaltes durch Opiode, entgegen und gewährleistet auch in diesem Falle eine hämodynamische Stabilität.

Die xenoninduzierte Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma könnte jedoch auch ein Nachteil sein. Eine NA-Erhöpfung mit konsekutiver kardialer Nachlasterhöhung durch periphere Vasokonstriktion mag wünschenswert sein z.B. in Patienten mit höhergradiger Aortenstenose, bei denen eine adäquate Nachlast zum wesentlichen Teil des Anästhesiemanagements gehört (237; 238). Sie ist aber beispielsweise bei Insuffizienz der Aortenklappe mit einer Verminderung des kardialen Auswurfs verbunden (239; 240) und kann bei entsprechend kompromittierten Patienten somit zu akuter Beeinträchtigung der Hämodynamik führen. Desweiteren ist eine autonome Erhöhung der Adrenalinplasmakonzentration aus anästhesiologischer Sicht selten wünschenswert. So vermindert eine Erhöhung der HF, wie sie bei Adrenalinapplikation zu erwarten ist, die Auswurfsleistung bei Patienten mit Aortenstenose (237). Obwohl wir keinen Anstieg der HF unter Xenon fanden, konnten wir einen deutlichen Effekt von Xenon auf die Adrenalinkonzentration (im Mittel um das 6fache) mit einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität feststellen, was die individuelle Abschätzbarkeit von Xenonwirkung und Einfluss auf die Hämodynamik des Patienten mit Aortenstenose stark erschwert. Es bedarf somit dringend Evidenz hinsichtlich der Wirkung von Xenonanästhesie bei diesen Patienten, was bis jetzt nicht untersucht wurde. Weiterhin erhöht Adrenalin den kardialen Sauerstoffverbrauch (241) und könnte somit insbesondere in Kombination mit Blutdruckabfällen problematisch bei Konditionen mit verminderter koronarer Flussreserve wie der koronaren Herzkrankheit sein. Xenon wurde jedoch bereits an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sicher angewendet (35-39; 242). Gleichzeitig ist weiterhin durch den routinemäßigen Einsatz von Opioiden in der klinischen Praxis von einer Gegenbalancierung der xenoninduzierten Erhöhung der Katecholamin-

plasmakonzentrationen durch die sympathikolytischen Effekte der Opioide (92; 243) auszugehen.

Dennoch sollte die Erhöhung der Katecholaminkonzentrationen im Plasma durch Xenon zumindest kritisch verfolgt werden. Einerseits lässt sie sich nicht exogen kontrollieren und unterliegt wie gezeigt starken interindividuellen Schwankungen. Weiterhin lässt sich bis jetzt keine Aussage über eine mögliche zeitabhängige Kumulation treffen: So fand sich in der großen europäischen Multicenterstudie von Rossaint et al. ein zeitabhängiger, langsamer Blutdruckanstieg trotz adäquater Anästhesietiefe unter Xenon (27), der auf eine hypothetische Katecholaminakkumulation oder auch eine mittelfristige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückzuführen sein könnte.

5. Zusammenfassung

Nebenwirkungen von Anästhetika auf das vegetative Nervensystem tragen in hohem Maße zum Anästhesierisiko bei. So besitzen die halogenierten Kohlenwasserstoffe sowie Propofol und Thiopental ausgeprägte kreislaufdepressive Wirkungen. N₂O und Ketamin hingegen bewirken einen Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Lediglich Etomidat zeigt keine relevanten Wirkungen auf das kardiovaskuläre System. Xenon ist ein inhalatives Anästhetikum, welches sich durch hohe hämodynamische Stabilität bei kardiovaskulär gesunden sowie kompromittierten Patienten auszeichnet und wäre somit eine sichere Alternative für Patienten mit kardiovaskulärem Risiko. Es ist jedoch vollkommen unklar, wie diese Stabilität vermittelt wird.

Wir untersuchten den Einfluss von Xenonmonoanästhesie auf die mikroneurographisch gemessene MSA, die Baroreflexreagibilität und die Plasmakatecholaminkonzentrationen in 8 gesunden Probanden. Unter erfolgreicher Xenonmonoanästhesie mit einem Narcotrend-Index von 46 ± 10 konnte gezeigt werden, dass Xenon keinen Einfluss auf die spontane MSA hat und die Barorezeptorreagibilität nicht beeinflusst. Der MAP erhöhte sich um 14% bei gleichbleibender HF. Zusätzlich erhöhte Xenonanästhesie die Plasmakonzentrationen von NA (2fach) und Adrenalin (6fach) und führte zu einer annähernden Verdopplung des AMV bei gleichbleibendem pCO₂. Dies mag ein Hinweis auf ein unter Xenonmonoanästhesie gesteigertes Herzzeitvolumen sein, welches ebenfalls zur beschriebenen Kreislaufstabilität beiträgt.

Wir schließen hieraus, dass die hämodynamische Stabilität unter Xenonanästhesie durch die Nichtbeeinflussung der Sympathikusaktivität und Baroreflexreagibilität sowie einer Erhöhung der Katecholaminplasmakonzentrationen und des arteriellen Blutdrucks vermittelt wird. Möglicherweise verursacht Xenon, ähnlich wie Ketamin, eine Hemmung der neuronalen Katecholaminwiederaufnahme, da beide Stoffe NMDA-Rezeptor-antagonistische Wirkung

entfalten. Hierzu bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen. Zur Quantifizierung des klinischen Nutzens dieser Effekte sind großangelegte klinische Endpunktstudien notwendig.

6. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
h	Stunde(n)
HF	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MAC	Minimale alveoläre Konzentration (minimal alveolar concentration)
MAP	arterieller Mitteldruck
min	Minute
ml	Milliliter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
MSA	Muskelsympathische Aktivität
N ₂ O	Distickstoffmonoxid
NA	Noradrenalin
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pg	Picogramm
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
s	Sekunde
SAP	Summenaktionspotential
V _t	Tidalvolumen
vgl.	Vergleiche
Vol.	Volumen
z.B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

1. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. *Survey of anesthesia-related mortality in France*. *Anesthesiology* 2006;105:1087-1097.
2. Beecher HK, Todd DP. *A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive*. *Ann.Surg.* 1954;140:2-35.
3. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. *Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005*. *Anesthesiology* 2009;110:759-765.
4. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery*. *Anesth.Analg.* 2005;100:4-10.
5. Neukirchen M, Kienbaum P. *Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia*. *Anesthesiology* 2008;109:1113-1131.
6. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. *Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane*. *Anesthesiology* 1995;83:88-95.
7. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. *Cardiovascular responses to sevoflurane: a review*. *Anesth.Analg.* 1995;81:S11-S22
8. Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. *Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency*. *Anesthesiology* 1996;85:403-413.
9. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. *Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade*. *Anesthesiology* 1991;74:1103-1114.
10. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, et al. *Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers*. *Anesth.Analg.* 1991;73:143-156.
11. Elder JD, Jr., Nagano SM, Eastwood DW, Harnagel D. *Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man*. *Anesthesiology* 1955;16:394-400.
12. Todd MM, Drummond JC, HS U. *The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia*. *Anesth.Analg.* 1985;64:681-687.
13. Ebert TJ. *Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans*. *Anesthesiology* 2005;103:20-24.
14. Claeys MA, Gepts E, Camu F. *Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol*. *Br.J.Anaesth.* 1988;60:3-9.
15. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. *Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans*. *Anesth.Analg.* 1987;66:64-70.

16. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. *Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate*. *Anesthesiology* 1992;76:725-733.
17. Kreuzer H, Gauch H. *The effect of phencyclidine derivatives ketamine (CI 581) on the cardiovascular system of the man*. *Anaesthesist* 1967;16:229-233.
18. Virtue RW, Alanis JM, Mori M, Lafargue RT, Vogel JH, Metcalf DR. *An anesthetic agent: 2-ortho-chlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581)*. *Anesthesiology* 1967;28:823-833.
19. Lorhan PH, Lippmann M. *A clinical appraisal of the use of ketamine hydrochloride in the aged*. *Anesth.Analg.* 1971;50:448-451.
20. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. *Circulatory responses to ketamine anesthesia*. *Anesthesiology* 1972;37:613-619.
21. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. *Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects*. *Br.J.Anaesth.* 1979;51:1167-1173.
22. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. *Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man*. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1965;6:279-291.
23. Gooding JM, Corssen G. *Effect of etomidate on the cardiovascular system*. *Anesth.Analg.* 1977;56:717-719.
24. Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, van AH, Lawin P. *Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol*. *Anesth.Analg.* 1989;69:35-40.
25. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, Berninger GT, Kirby RR. *Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease*. *Anesth.Analg.* 1979;58:40-41.
26. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. *Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate*. *N.Engl.J.Med.* 1984;310:1415-1421.
27. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am EJ, 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;98:6-13.
28. 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;335:1413-1415.
29. Boomsma F, Ruprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B. *Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide*. *Anaesthesia* 1990;45:273-278.
30. 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;56:829-835.
31. Nakata Y, Goto T, Morita S. *Effects of xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans*. *Anesthesiology* 1999;90:406-410.

32. Preckel B, Schlack W. *Editorial III: xenon--cardiovascularly inert?* Br.J.Anaesth. 2004;92:786-789.
33. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zuhlsdorff A, et al. *Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia.* Br.J.Anaesth. 2005;94:198-202.
34. Baumert JH, Hecker KE, Hein M, Reyle-Hahn SM, Horn NA, Rossaint R. *Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs.* Br.J.Anaesth. 2005;94:727-732.
35. Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R. *Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure.* Acta Anaesthesiol.Scand. 2005;49:743-749.
36. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Schnoor J, Rossaint R. *Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk.* Br.J.Anaesth. 2007;98:722-727.
37. Baumert JH, 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;100:605-611.
38. 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;59:1178-1183.
39. Hanss R, Bein B, Turowski P, Cavus E, Bauer M, Andretzke M, et al. *The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications.* Br.J.Anaesth. 2006;96:427-436.
40. Ramsay, W. *Nobelpreisrede Chemie: The rare gases of the atmosphere.* Stockholm, 12. Dezember 1904.
41. Brucken A, Coburn M, Rex S, Rossaint R, Fries M. *Current developments in xenon research. Importance for anesthesia and intensive care medicine.* Anaesthesist 2010;59:883-895.
42. 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;105:197-204.
43. Cullen SC, Gross EG. *The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton.* Science 1951;113:580-582.
44. Derwall M, Coburn M, Rex S, Hein M, Rossaint R, Fries M. *Xenon: recent developments and future perspectives.* Minerva Anesthesiol. 2009;75:37-45.
45. Cullen SC, Eger EI, Cullen BF, Gregory P. *Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane.* Anesthesiology 1969;31:305-309.
46. 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;94:611-614.

47. Goto T, Nakata Y, Morita S. *The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent.* Anesthesiology 2002;97:1129-1132.
48. Air Liquide Deutschland GmbH. Fachinformation XENON pro Anaesthesia 2005.
49. Sanders JS, Ferguson DW, Mark AL. *Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes.* Circulation 1988;77:279-288.
50. Sanders JS, Mark AL, Ferguson DW. *Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. Evidence from direct sympathetic nerve recordings in humans.* Circulation 1989;79:83-92.
51. Smit AA, Wieling W, Voogel AJ, Koster RW, van Zwieten PA. *Orthostatic hypotension due to suppression of vasomotor outflow after amphetamine intoxication.* Mayo Clin.Proc. 1996;71:1067-1070.
52. Aicher SA, Milner TA, Pickel VM, Reis DJ. *Anatomical substrates for baroreflex sympathoinhibition in the rat.* Brain Res.Bull. 2000;51:107-110.
53. Chalmers J, Arnolda L, Llewellyn-Smith I, Minson J, Pilowsky P, Suzuki S. *Central neurons and neurotransmitters in the control of blood pressure.* Clin.Exp.Pharmacol.Physiol 1994;21:819-829.
54. Dampney RA. *Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system.* Physiol Rev. 1994;74:323-364.
55. Dampney RA. *The subretrofacial vasomotor nucleus: anatomical, chemical and pharmacological properties and role in cardiovascular regulation.* Prog.Neurobiol. 1994;42:197-227.
56. Sundlof G, Wallin BG. *Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age.* J.Physiol 1978;274:621-637.
57. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. *Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves.* Physiol Rev. 1979;59:919-957.
58. Grassi G, Esler M. *How to assess sympathetic activity in humans.* J.Hypertens. 1999;17:719-734.
59. Wallin BG. *Microneurographic assessment of sympathetic nerve traffic.* Suppl Clin.Neurophysiol. 2004;57:345-351.
60. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak ZJ. *Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts.* Anesthesiology 1992;76:775-780.
61. Housmans PR, Murat I. *Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. II. Relaxation.* Anesthesiology 1988;69:464-471.
62. Lynch C, III. *Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro.* Anesthesiology 1986;64:620-631.

63. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. *Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane.* Anesthesiology 1991;74:900-907.
64. Stowe DF, Monroe SM, Marijic J, Bosnjak ZJ, Kampine JP. *Comparison of halothane, enflurane, and isoflurane with nitrous oxide on contractility and oxygen supply and demand in isolated hearts.* Anesthesiology 1991;75:1062-1074.
65. Stowe DF, Marijic J, Bosnjak ZJ, Kampine JP. *Direct comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane on oxygen supply and demand in isolated hearts.* Anesthesiology 1991;74:1087-1095.
66. Stekiel TA, Contney SJ, Kokita N, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Stekiel WJ. *Mechanisms of isoflurane-mediated hyperpolarization of vascular smooth muscle in chronically hypertensive and normotensive conditions.* Anesthesiology 2001;94:496-506.
67. Tanaka K, Kawano T, Nakamura A, Nazari H, Kawahito S, Oshita S, et al. *Isoflurane activates sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells: a role for protein kinase A.* Anesthesiology 2007;106:984-991.
68. Yoshino J, Akata T, Izumi K, Takahashi S. *Multiple actions of halothane on contractile response to noradrenaline in isolated mesenteric resistance arteries.* Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 2005;371:500-515.
69. Bristow JD, Prys-Roberts C, Fisher A, Pickering TG, Sleight P. *Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man.* Anesthesiology 1969;31:422-428.
70. Duke PC, Fownes D, Wade JG. *Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man.* Anesthesiology 1977;46:184-187.
71. Duke PC, Trosky S. *The effect of halothane with nitrous oxide on baroreflex control of heart rate in man.* Can.Anaesth.Soc J. 1980;27:531-534.
72. Morton M, Duke PC, Ong B. *Baroreflex control of heart rate in man awake and during enflurane and enflurane--nitrous oxide anesthesia.* Anesthesiology 1980;52:221-223.
73. Ebert TJ, Kotrly KJ, Vucins EJ, Pattison CZ, Kampine JP. *Halothane anesthesia attenuates cardiopulmonary baroreflex control of peripheral resistance in humans.* Anesthesiology 1985;63:668-674.
74. Ebert TJ. *Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane.* Acta Anaesthesiol.Belg. 1996;47:15-21.
75. Muzi M, Ebert TJ. *Randomized, prospective comparison of halothane, isoflurane, and enflurane on baroreflex control of heart rate in humans.* Adv.Pharmacol. 1994;31:379-387.
76. Seagard JL, Hopp FA, Donegan JH, Kalbfleisch JH, Kampine JP. *Halothane and the carotid sinus reflex: evidence for multiple sites of action.* Anesthesiology 1982;57:191-202.
77. Wilkinson PL, Stowe DF, Glantz SA, Tyberg JV. *Heart rate-systemic blood pressure relationship in dogs during halothane anesthesia.* Acta Anaesthesiol.Scand. 1980;24:181-186.

78. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Iglar FO, Barney JA, Kampine JP. *Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans*. *Anesthesiology* 1984;60:173-179.
79. Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ, Osborn JL, Kampine JP. *Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs*. *Anesthesiology* 1984;61:266-270.
80. Sellgren J, Ponten J, Wallin BG. *Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans*. *Anesthesiology* 1990;73:20-27.
81. Skovsted P, Price HL. *The effect of ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity, and barostatic reflexes*. *Anesthesiology* 1972;36:257-262.
82. Skovsted P, Saphavichakul S. *The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes*. *Can.Anaesth.Soc J.* 1977;24:304-314.
83. Takeshima R, Dohi S. *Comparison of arterial baroreflex function in humans anesthetized with enflurane or isoflurane*. *Anesth.Analg.* 1989;69:284-290.
84. Keyl C, Schneider A, Hobbhahn J, Bernardi L. *Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia*. *Anesth.Analg.* 2002;95:1629-1636.
85. Lepage JY, Pinaud ML, Helias JH, Cozian AY, Le NY, Souron RJ. *Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: isotopic and invasive cardiac monitoring*. *Anesth.Analg.* 1991;73:3-9.
86. Goodchild CS, Serrao JM. *Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog*. *Br.J.Anaesth.* 1989;63:87-92.
87. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M. *The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol*. *Anaesthesia* 1985;40:735-740.
88. Boer F, Ros P, Bovill JG, van BP, van der KJ. *Effect of propofol on peripheral vascular resistance during cardiopulmonary bypass*. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:184-189.
89. Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ. *Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans*. *Anesth.Analg.* 1992;74:877-883.
90. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M. *Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation?* *Anesthesiology* 1997;86:64-72.
91. Ebert TJ, Muzi M. *Propofol and autonomic reflex function in humans*. *Anesth.Analg.* 1994;78:369-375.
92. Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Scherbaum N, Gastpar M, Peters J. *Chronic mu-opioid receptor stimulation in humans decreases muscle sympathetic nerve activity*. *Circulation* 2001;103:850-855.

93. Sellgren J, Ejnell H, Elam M, Ponten J, Wallin BG. *Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery.* Anesthesiology 1994;80:534-544.
94. Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. *Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans.* Br.J.Anaesth. 2005;94:577-581.
95. Chen Z, Purdon PL, Harrell G, Pierce ET, Walsh J, Brown EN, et al. *Dynamic assessment of baroreflex control of heart rate during induction of propofol anesthesia using a point process method.* Ann.Biomed.Eng 2011;39:260-276.
96. Wallin BG, Konig U. *Changes of skin nerve sympathetic activity during induction of general anaesthesia with thiopentone in man.* Brain Res. 1976;103:157-160.
97. Ebert TJ, Kanitz DD, Kampine JP. *Inhibition of sympathetic neural outflow during thiopental anesthesia in humans.* Anesth.Analg. 1990;71:319-326.
98. Sellgren J, Ponten J, Wallin BG. *Characteristics of muscle nerve sympathetic activity during general anaesthesia in humans.* Acta Anaesthesiol.Scand. 1992;36:336-345.
99. Eckstein JW, Hamilton WK, McGammond JM. *The effect of thiopental on peripheral venous tone.* Anesthesiology 1961;22:525-528.
100. Schwartz DA, Horwitz LD. *Effects of ketamine on left ventricular performance.* J.Pharmacol.Exp.Ther. 1975;194:410-414.
101. Urthaler F, Walker AA, James TN. *Comparison of the inotropic action of morphine and ketamine studied in canine cardiac muscle.* J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 1976;72:142-149.
102. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC. *Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade.* Anesthesiology 1992;76:564-572.
103. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP. *Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts.* Anesth.Analg. 1992;74:547-558.
104. Dowdy EG, Kaya K. *Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581.* Anesthesiology 1968;29:931-943.
105. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. *Blockade of the hypertensive response to ketamine.* Anesth.Analg. 1970;49:420-426.
106. Chodoff P. *Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case.* Anesth.Analg. 1972;51:247-250.
107. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B. *Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.* Anesth.Analg. 1974;53:924-933.
108. Wong DH, Jenkins LC. *An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system.* Can.Anaesth.Soc J. 1974;21:57-67.
109. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. *Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581.* Anesth.Analg. 1968;47:769-778.

110. Traber DL, Wilson RD. *Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine*. Anesth.Analg. 1969;48:248-252.
111. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. *The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine*. Anesth.Analg. 1971;50:737-742.
112. Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. *Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans*. Anesthesiology 2000;92:94-101.
113. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. *Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers*. Br.J.Anaesth. 1985;57:197-203.
114. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method*. Br.J.Anaesth. 1993;70:666-671.
115. Schuttler J, Stanski DR, White PF, Trevor AJ, Horai Y, Verotta D, et al. *Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man*. J.Pharmacokinet.Biopharm. 1987;15:241-253.
116. Kienbaum P, Heuter T, Pavlakovic G, Michel MC, Peters J. *S(+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans*. Anesthesiology 2001;94:252-258.
117. Pacentine GG, Muzi M, Ebert TJ. *Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane*. Anesthesiology 1995;82:823-831.
118. Ebert TJ. *Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans*. Anesthesiology 1990;72:16-22.
119. Ishiguro Y, Goto T, Nakata Y, Terui K, Niimi Y, Morita S. *Effect of xenon on autonomic cardiovascular control--comparison with isoflurane and nitrous oxide*. J.Clin.Anesth. 2000;12:196-201.
120. Zucker IH, Zimmerman MC. *The renin-angiotensin system in 2011: new avenues for translational research*. Curr.Opin.Pharmacol. 2011;11:101-104.
121. Miller ED, Jr., Ackerly JA, Peach MJ. *Blood pressure support during general anesthesia in a renin-dependent state in the rat*. Anesthesiology 1978;48:404-408.
122. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. *Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system*. J.Appl.Physiol 2004;96:1262-1269.
123. Sayers BM. *Analysis of heart rate variability*. Ergonomics 1973;16:17-32.
124. Mano T, Iwase S, Toma S. *Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans*. Clin.Neurophysiol. 2006;117:2357-2384.
125. Kienbaum P, Karlsson T, Sverrisdottir YB, Elam M, Wallin BG. *Two sites for modulation of human sympathetic activity by arterial baroreceptors?* J.Physiol 2001;531:861-869.

126. Kienbaum P, Peters J. *Muscle sympathetic baroreflex sensitivity is different at rest and during evoked hypotension*. Basic Res.Cardiol. 2004;99:152-158.
127. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, et al. *Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia*. Br.J.Anaesth. 2000;85:359-363.
128. Fahlenkamp AV, Krebber F, Rex S, Grottko O, Fries M, Rossaint R, et al. *Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients*. Eur.J.Anaesthesiol. 2010;27:906-911.
129. Stuttmann R, Schultz A, Kneif T, Krauss T, Schultz B. *Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG*. Biomed.Tech.(Berl) 2010;55:77-82.
130. Kreuer S, Wilhelm W. *The Narcotrend monitor*. Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol. 2006;20:111-119.
131. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. *The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms*. Anaesthesist 2003;52:1143-1148.
132. Esler M. *Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of regional human sympathetic nervous responses*. Pharmacol.Toxicol. 1993;73:243-253.
133. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, Leonard P. *Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans*. Am.J.Physiol 1984;247:E21-E28
134. Esler M, Jennings G, Leonard P, Sacharias N, Burke F, Johns J, et al. *Contribution of individual organs to total noradrenaline release in humans*. Acta Physiol Scand.Suppl 1984;527:11-16.
135. Sundlof G, Wallin BG. *Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity*. J.Physiol 1978;278:525-532.
136. Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, Lindblad LE. *Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man*. Acta Physiol Scand. 1981;111:69-73.
137. Hjemdahl P, Fagius J, Freyschuss U, Wallin BG, Daleskog M, Bohlin G, et al. *Muscle sympathetic activity and norepinephrine release during mental challenge in humans*. Am.J.Physiol 1989;257:E654-E664
138. Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, Esler MD. *Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans*. J.Physiol 1996;491(Pt 3):881-887.
139. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, et al. *Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans*. J.Physiol 1992;453:45-58.
140. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. *Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure*. Circulation 1994;90:234-240.

141. Brashear RE. *Hyperventilation syndrome*. Lung 1983;161:257-273.
142. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. *Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine*. Pharmacol.Rev. 2004;56:331-349.
143. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. *Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions*. Physiol Rev. 1990;70:963-985.
144. Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, Kopin IJ. *Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity*. Hypertension 1983;5:552-559.
145. Kopin IJ, Gordon EK. *Metabolism of norepinephrine-H3 released by tyramine and reserpine*. J.Pharmacol.Exp.Ther. 1962;138:351-359.
146. Takki S, Nikki P, Jaattela A, Tammisto T. *Ketamine and plasma catecholamines*. Br.J.Anaesth. 1972;44:1318-1322.
147. Dundee JW, Bovill JG, Clarke RS, Pandit SK. *Problems with ketamine in adults*. Anaesthesia 1971;26:86
148. Zsigmond EK, Kelsch RC, Kothary SP. *Rise in plasma free-norepinephrine during anesthetic induction with ketamine*. Behav.Neuropsychiatry 1974;6:81-84.
149. Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R. *Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms*. Anesthesiology 1986;64:359-363.
150. Hara K, Yanagihara N, Minami K, Ueno S, Toyohira Y, Sata T, et al. *Ketamine interacts with the noradrenaline transporter at a site partly overlapping the desipramine binding site*. Naunyn Schmiedebergs Arch.Pharmacol. 1998;358:328-333.
151. Montel H, Starke K, Gorlitz BD, Schumann HJ. *Animal experiments on the effect of ketamine on peripheral sympathetic nerves*. Anaesthesist 1973;22:111-116.
152. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ. *Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart*. Br.J.Anaesth. 1979;51:835-838.
153. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR. *How does xenon produce anaesthesia?* Nature 1998;396:324
154. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JC, 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;107:756-767.
155. Yoshida H, Kushikata T, Tose R, Kudo M, Kudo T, Hirota K. *Nitrous oxide and xenon increase noradrenaline release in the cerebral cortex in vivo and in vitro*. Neurosci Lett. 2010;469:199-203.
156. Bonisch H, Bruss M. *The noradrenaline transporter of the neuronal plasma membrane*. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1994;733:193-202.

157. Christensen NJ, Galbo H, Gjerris A, Henriksen JH, Hilsted J, Kjaer M, et al. *Whole body and regional clearances of noradrenaline and adrenaline in man.* Acta Physiol Scand.Suppl 1984;527:17-20.
158. Iber T, Hecker K, Vagts DA, Roesner JP, Otto B, Steinicke A, et al. *Xenon anesthesia impairs hepatic oxygenation and perfusion in healthy pigs.* Minerva Anesthesiol. 2008;74:511-519.
159. Francis RC, Philippi-Hohne C, Klein A, Pickerodt PA, Reyle-Hahn MS, Boemke W. *Xenon/remifentanil anesthesia protects against adverse effects of losartan on hemodynamic challenges induced by anesthesia and acute blood loss.* Shock 2010;34:628-635.
160. Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M. *Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig.* Br.J.Anaesth. 1997;78:326-327.
161. Francis RC, Reyle-Hahn MS, Hohne C, Klein A, Theruvath I, Donaubaueer B, et al. *The haemodynamic and catecholamine response to xenon/remifentanil anaesthesia in Beagle dogs.* Lab Anim 2008;42:338-349.
162. Francis RC, Hohne C, Klein A, Donaubaueer B, Kaisers U, Boemke W. *Endothelin-a receptor blockade does not debilitate the cardiovascular and hormonal adaptation to xenon or isoflurane anesthesia in dogs.* Exp.Biol.Med.(Maywood.) 2006;231:834-839.
163. Hoehe M, Duka T. *Opiates increase plasma catecholamines in humans.* Psychoneuroendocrinology 1993;18:141-148.
164. Taneyama C, Goto H, Kohno N, Benson KT, Sasao J, Arakawa K. *Effects of fentanyl, diazepam, and the combination of both on arterial baroreflex and sympathetic nerve activity in intact and baro-denervated dogs.* Anesth.Analg. 1993;77:44-48.
165. Luttrupp HH, Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O. *Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study.* Anaesthesia 1993;48:1045-1049.
166. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van AH, et al. *Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery.* Anesthesiology 2007;106:463-471.
167. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK. *Severe cardiovascular depression with remifentanil.* Anesth.Analg. 2000;91:58-61.
168. Nakata Y, Goto T, Morita S. *Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane.* Acta Anaesthesiol.Scand. 1997;41:1157-1161.
169. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, et al. *Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans.* Anesth.Analg. 1986;65:113-119.
170. Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, Bosnjak ZJ, von Colditz JH, Kalbfleisch JH, et al. *Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex.* Anesthesiology 1983;59:511-520.

171. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. Am.J.Physiol 1985;248:H151-H153
172. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE. *Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction*. J.Cardiovasc.Electrophysiol. 2005;16:13-20.
173. Hamaad A, Sosin M, Blann AD, Patel J, Lip GY, MacFadyen RJ. *Markers of inflammation in acute coronary syndromes: association with increased heart rate and reductions in heart rate variability*. Clin.Cardiol. 2005;28:570-576.
174. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, et al. *Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity*. Circulation 1990;81:1217-1224.
175. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J. *Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation*. Anesthesiology 1995;82:609-619.
176. Noshiro T, Saigusa T, Way D, Dorward PK, McGrath BP. *Norepinephrine spillover faithfully reflects renal sympathetic nerve activity in conscious rabbits*. Am.J.Physiol 1991;261:F44-F50
177. Bradley T, Hjemdahl P. *Further studies on renal nerve stimulation induced release of noradrenaline and dopamine from the canine kidney in situ*. Acta Physiol Scand. 1984;122:369-379.
178. Davis JO, Freeman RH. *Mechanisms regulating renin release*. Physiol Rev. 1976;56:1-56.
179. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, et al. *Effects of xenon on the performance of various respiratory flowmeters*. Anesthesiology 1999;90:555-563.
180. Bedi A, McCarroll C, Murray JM, Stevenson MA, Fee JP. *The effects of subanaesthetic concentrations of xenon in volunteers*. Anaesthesia 2002;57:233-241.
181. Rasmussen LS, Schmehl W, Jakobsson J. *Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study*. Br.J.Anaesth. 2006;97:154-159.
182. Holl K, Nemati N, Kohmura E, Gaab MR, Samii M. *Stable-xenon-CT: effects of xenon inhalation on EEG and cardio-respiratory parameters in the human*. Acta Neurochir.(Wien.) 1987;87:129-133.
183. Elam JO, Brown ES. *Carbon dioxide homeostasis during anesthesia. II. Total sampling for determination of dead space, alveolar ventilation, and carbon dioxide output*. Anesthesiology 1955;16:886-902.
184. Picker O, Schindler AW, Schwarte LA, Preckel B, Schlack W, Scheeren TW, et al. *Xenon increases total body oxygen consumption during isoflurane anaesthesia in dogs*. Br.J.Anaesth. 2002;88:546-554.

185. Scheeren TW, Arndt JO. *Different response of oxygen consumption and cardiac output to various endogenous and synthetic catecholamines in awake dogs.* Crit Care Med. 2000;28:3861-3868.
186. Scheeren TW. *Relation between oxygen consumption and cardiac output during inhalation anesthesia under the influence of catecholamines. A study in dogs.* Anasthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 2000;35:214-219.
187. Schaefer W, Meyer PT, Rossaint R, Baumert JH, Coburn M, Fries M, et al. *Myocardial Blood Flow during General Anesthesia with Xenon in Humans: A Positron Emission Tomography Study.* Anesthesiology 2011;114(6):1373-1379
188. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC. *Reversal of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility by extracellular calcium also enhances left ventricular diastolic function.* Anesthesiology 1993;78:141-154.
189. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. *A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.* Anesthesiology 1999;91:693-700.
190. 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;96:699-704.
191. Jackson MB, Yakel JL. *The 5-HT₃ receptor channel.* Annu.Rev.Physiol 1995;57:447-468.
192. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. *A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting.* N.Engl.J.Med. 2004;350:2441-2451.
193. 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;100:787-791.
194. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. *Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity.* Circ.Res. 1969;24:109-121.
195. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al. *Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine.* Am.J.Physiol 1999;276:H1691-H1698
196. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, Charkoudian N. *Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity.* Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol 2010;298:H816-H822
197. Wallin BG, Hart EC, Wehrwein EA, Charkoudian N, Joyner MJ. *Relationship between breathing and cardiovascular function at rest: sex-related differences.* Acta Physiol (Oxf) 2010;200:193-200.
198. Hornbein TF, Griffio ZJ, Roos A. *Quantitation of chemoreceptor activity: interrelation of hypoxia and hypercapnia.* J.Neurophysiol. 1961;24:561-568.

199. Querido JS, Kennedy PM, Sheel AW. *Hyperoxia attenuates muscle sympathetic nerve activity following isocapnic hypoxia in humans*. J.Appl.Physiol 2010;108:906-912.
200. van de Borne BP, Oren R, Anderson EA, Mark AL, Somers VK. *Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure*. Circulation 1996;94:1325-1328.
201. Nakayama H, Takahashi H, Okubo N, Miyabe M, Toyooka H. *Xenon and nitrous oxide do not depress cardiac function in an isolated rat heart model*. Can.J.Anaesth. 2002;49:375-379.
202. Schroth SC, Schotten U, Alkanoglu O, Reyle-Hahn MS, Hanrath P, Rossaint R. *Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation*. Anesthesiology 2002;96:422-427.
203. Preckel B, Schlack W, Heibel T, Rutten H. *Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function*. Br.J.Anaesth. 2002;88:264-269.
204. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, Georgieff M, et al. *Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy*. Anesthesiology 1998;89:1166-1173.
205. Bosnjak ZJ, Supan FD, Rusch NJ. *The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells*. Anesthesiology 1991;74:340-345.
206. Hanley PJ, ter Keurs HE, Cannell MB. *Excitation-contraction coupling in the heart and the negative inotropic action of volatile anesthetics*. Anesthesiology 2004;101:999-1014.
207. Buljubasic N, Rusch NJ, Marijic J, Kampine JP, Bosnjak ZJ. *Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells*. Anesthesiology 1992;76:990-998.
208. Hirota K, Ito Y, Masuda A, Momose Y. *Effects of halothane on membrane ionic currents in guinea pig atrial and ventricular myocytes*. Acta Anaesthesiol.Scand. 1989;33:239-244.
209. Eskinder H, Rusch NJ, Supan FD, Kampine JP, Bosnjak ZJ. *The effects of volatile anesthetics on L- and T-type calcium channel currents in canine cardiac Purkinje cells*. Anesthesiology 1991;74:919-926.
210. Fassl J, Halaszovich CR, Huneke R, Jungling E, Rossaint R, Luckhoff A. *Effects of inhalational anesthetics on L-type Ca²⁺ currents in human atrial cardiomyocytes during beta-adrenergic stimulation*. Anesthesiology 2003;99:90-96.
211. Huneke R, Zitzelsberger D, Fassl J, Jungling E, Brose S, Buhre W, et al. *Temperature-independent Inhibition of L-type calcium currents by halothane and sevoflurane in human atrial cardiomyocytes*. Anesthesiology 2004;101:409-416.
212. Huneke R, Jungling E, Skasa M, Rossaint R, Luckhoff A. *Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes*. Anesthesiology 2001;95:999-1006.

213. Connelly TJ, Coronado R. *Activation of the Ca²⁺ release channel of cardiac sarcoplasmic reticulum by volatile anesthetics*. *Anesthesiology* 1994;81:459-469.
214. Herland JS, Julian FJ, Stephenson DG. *Halothane increases Ca²⁺ efflux via Ca²⁺ channels of sarcoplasmic reticulum in chemically skinned rat myocardium*. *J.Physiol* 1990;426:1-18.
215. Lynch C 3rd, Frazer MJ. *Anesthetic alteration of ryanodine binding by cardiac calcium release channels*. *Biochim.Biophys.Acta* 1994;1194:109-117.
216. Stowe DF, Rehmer GC, Kwok WM, Weigt HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ. *Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes*. *Anesthesiology* 2000;92:516-522.
217. Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Kwok WM. *Effects of sevoflurane on inward rectifier K⁺ current in guinea pig ventricular cardiomyocytes*. *Am.J.Physiol* 1997;273:H324-H332
218. Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Kwok WM. *Modulation of cardiac inward rectifier K(+)current by halothane and isoflurane*. *Anesth.Analg.* 2000;90:824-833.
219. 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;80:255-256.
220. Eger EI. *Inhaled Anesthetics: Uptake and Distribution*. In: Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone (Elsevier), 2010, S. 539-559.
221. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. *Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane*. *Anesthesiology* 1997;86:1273-1278.
222. Abramo A, Di SC, Foltran F, Forfori F, Anselmino M, Giunta F. *Xenon anesthesia improves respiratory gas exchanges in morbidly obese patients*. *J.Obes.* 2010; 2010: Article ID 421593
223. Stuttmann R, Jakubetz J, Schultz K, Schafer C, Langer S, Ullmann U, et al. *Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial*. *BMC.Anesthesiol.* 2010;10:5
224. Cremer J, Stoppe C, Fahlenkamp AV, Schalte 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;1:9
225. 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;79:595-599.
226. Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, Taylor-Busch M, Cohen PJ, Beaudoin AR. *Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not*. *Science* 1980;210:899-901.
227. Lynch C 3rd, Baum J, Tenbrinck R. *Xenon anesthesia*. *Anesthesiology* 2000;92:865-868.

228. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP. *Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care*. Crit Care Med. 2003;31:2470-2477.
229. 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;46:713-716.
230. Wappler F. *Malignant hyperthermia*. Eur.J.Anaesthesiol. 2001;18:632-652.
231. Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K, Froeba G, Schoch E, Marx T, et al. *Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle*. Br.J.Anaesth. 2000;85:712-716.
232. 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;91:1047-1052.
233. Wappler F. *Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia*. Curr.Opin.Anaesthesiol. 2010;23:417-422.
234. Holstrater TF, Georgieff M, Fohr KJ, Klingler W, Uhl ME, Walker T, et al. *Intranasal application of xenon reduces opioid requirement and postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery: a randomized controlled trial*. Anesthesiology 2011;115:398-407.
235. 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;74:670-673.
236. Kobayashi S, Katoh T, Bito H, Sato S. *Effect of xenon on catecholamine and hemodynamic responses to surgical noxious stimulation in humans*. J.Clin.Anesth. 2006;18:343-348.
237. Mittnacht AJ, Fanshawe M, Konstadt S. *Anesthetic considerations in the patient with valvular heart disease undergoing noncardiac surgery*. Semin.Cardiothorac.Vasc.Anesth. 2008;12:33-59.
238. Frogel J, Galusca D. *Anesthetic considerations for patients with advanced valvular heart disease undergoing noncardiac surgery*. Anesthesiol.Clin. 2010;28:67-85.
239. Fioretti P, Benussi B, Scardi S, Klugmann S, Brower RW, Camerini F. *Afterload reduction with nifedipine in aortic insufficiency*. Am.J.Cardiol. 1982;49:1728-1732.
240. Greenberg BH, DeMots H, Murphy E, Rahimtoola S. *Beneficial effects of hydralazine on rest and exercise hemodynamics in patients with chronic severe aortic insufficiency*. Circulation 1980;62:49-55.
241. Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y. *Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle*. Circ.Res. 1983;53:306-318.
242. Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R. *Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome*. Br.J.Anaesth. 2001;86:882-886.

243. Kienbaum P, Heuter T, Scherbaum N, Gastpar M, Peters J. *Chronic mu-opioid receptor stimulation alters cardiovascular regulation in humans: differential effects on muscle sympathetic and heart rate responses to arterial hypotension.* J.Cardiovasc.Pharmacol. 2002;40:363-369.

8. Danksagung

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Peter Kienbaum möchte ich besonders für die Überlassung des Themas, seine mit bemerkenswerter Geduld durchgeführten Korrekturen sowie Unterstützung jeglicher Art, auch über meine Dissertation hinaus, danken.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern sowie Franziska Schwarz für ihre dauerhafte und in jeder Hinsicht bedingungslose Unterstützung, die für mich keineswegs selbstverständlich ist.

Weiterhin bedanke ich mich herzlichst bei Dr. Martin Neukirchen für seine mühsame Durchsicht dieser Arbeit und seine überaus wertvollen Anregungen, die er zum Teil während seines Urlaubs anfertigte.

Herrn Dipl.-Ing. Manfred Krossa danke ich für die technische Betreuung und Vorbereitung der Messung der Muskelsympathikusaktivität.

Herrn Prof. Dr. Benedikt Pannen danke ich für die Ermöglichung der Promotionsarbeit in seiner Klinik.

Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Tanja Meyer-Treschan, die mich seit mehreren Jahren unterstützt und fördert.

Außerdem gilt mein Dank Dr. Christian Apfel sowie Dr. Greg Stratmann, von denen ich sehr viel gelernt habe und die meine Begeisterung für die medizinische Forschung besonders nähren konnten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

08.09.2013

Maximilian Sebastian Schäfer