

L'anesthésie au xénon

*S. Debureaux, P. Cuvillon, E. Nouvellon, J. Ripart
Pôle ARDU, CHU Caremeau, Nîmes*

Le xénon (Xe), du grec *xenos* (étranger), est un gaz rare, découvert en 1898 par Ramsay et Travers, par analyse spectrale des résidus de l'air. Ses propriétés anesthésiques sont connues depuis plus de 50 ans. Cullen, en 1951, réalisait les premières anesthésies au Xe chez l'homme et concluait que le Xe était l'« anesthésique idéal » [1]. Mais, en raison de son coût élevé, peu d'études s'intéressèrent ensuite au Xe en anesthésie. C'est depuis 1990, avec la généralisation des circuits fermés avec analyseurs de gaz, et grâce au développement de ventilateurs adaptés, que l'on assiste à un « renouveau » du Xe en anesthésie. Il est utilisé comme anesthésique en Russie, au Japon et en Allemagne depuis plusieurs années. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché en tant que gaz anesthésique au niveau européen en mars 2007 et en France depuis le 1^{er} octobre 2007, uniquement pour les patients ASA 1 et 2.

1- Propriétés physico-chimiques

Le Xe appartient à la famille des gaz rares avec l'argon, l'hélium, le krypton, le néon et le radon, mais il est le seul des gaz rares à avoir des propriétés anesthésiques à pression atmosphérique.

Le numéro atomique du Xe est le 54. Sa masse atomique est de 131,29 g/mol, sa masse volumique de $5,9.10^{-3}$ g/cm³ à 20°C, sa température de fusion de -112°C et sa température d'ébullition de -107°C.

Alors que les halogénés et le protoxyde d'azote sont impliqués dans la destruction de la couche d'ozone et contribuent à l'effet de serre, le Xe est dépourvu d'effets environnementaux et de tératogénicité [2].

Le Xe est également utilisé pour la fabrication de lampes (phares automobiles) et de moteurs de satellites. En médecine, il est utilisé notamment comme produit de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique et dans les scintigraphies pulmonaires de perfusion.

Le Xe est un gaz inodore, incolore, sans saveur, chimiquement inerte et quatre fois plus dense que l'air.

Le Xe est le gaz le plus rare après le radon. Il représente 0,0000087% de l'air et il est le plus cher des gaz rares.

2 - Production

Le Xe est produit par distillation fractionnée de l'air, dans les usines de production d'oxygène, avec une pureté de 99,995%. En France, le Xe est produit par la société Air Liquide Santé sous le nom de Lenoxe®. Même si le Xe est un gaz non toxique pour l'environnement, contrairement aux autres anesthésiques volatils, sa production est très coûteuse en énergie et donc en production de CO₂, ce qui grève considérablement l'avantage du Xe sur l'environnement.

3- Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action du Xe au niveau cérébral sont encore mal connus.

Les récepteurs NMDA sont les principaux récepteurs post-synaptiques au glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur chez l'homme.

Comme la kétamine et le N₂O, le Xe inhibe les récepteurs glutamatergiques NMDA post-synaptiques, ce qui explique l'effet à la fois anesthésique et analgésique du Xe [3].

Contrairement à la plupart des anesthésiques généraux tels que le propofol ou les halogénés, le Xe n'a pas d'effet sur les récepteurs post-synaptiques GABA-ergiques de type A. [4]

4- Effets

a- effets anesthésiques

Induction anesthésique

Le sévoflurane et le N₂O sont des anesthésiques volatils qui peuvent être utilisés pour l'induction anesthésique. Ils ont toutefois comme inconvénients d'être responsables de pollution et d'avoir une odeur désagréable en ce qui concerne le sévoflurane.

L'induction est aussi possible avec le Xe puisque celui-ci est inodore, non irritant, non toxique et faiblement soluble dans le sang. Mais, en raison de son prix élevé, l'induction anesthésique au Xe n'est pas économiquement acceptable.

Une étude s'est pourtant intéressée à l'induction anesthésique au Xe chez l'adulte: L'induction est significativement plus rapide avec le Xe (71 sec en moyenne) qu'avec le sévoflurane (147 sec en moyenne). L'induction anesthésique au Xe s'accompagne également d'une meilleure stabilité cardiovasculaire et d'une moindre dépression respiratoire [5].

Concentration alvéolaire minimale et solubilité

La concentration alvéolaire minimale (CAM) du Xe est élevée : elle a d'abord été déterminée à 71% en 1969 [6]. Elle a été réévaluée, en 2001, à 63% [7]. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, une étude plus récente a montré que la CAM chez l'homme était de 69,3% et chez la femme de 51,1% [8]

Le Xe est faiblement soluble dans le sang et les tissus. Son coefficient de partage air/sang (ml Xe / ml sang) est le plus faible de tous les anesthésiques volatils : 0,115 [9]. Cette faible solubilité est responsable d'une cinétique d'action extrêmement rapide : induction rapide et réveil rapide.

	MAC	Coef partage Air/sang
Xenon	63%	0,115
N₂O	104%	0,47
Desflurane	7,25%	0,46
Sevoflurane	1,71%	0,69
Isoflurane	1,15%	1,4

Réveil

Une étude européenne multicentrique portant sur plus de 200 patients ASA 1 à 3, comparant le réveil après une anesthésie avec 60% de Xe à une anesthésie avec 0,5% d'isoflurane + 60% de N₂O, confirme la rapidité du réveil après une anesthésie au Xe (5,7

min en moyenne) par rapport à une anesthésie à l'isoflurane (9,9 min en moyenne). Par contre, le délai entre l'extubation et l'aptitude à la sortie de la salle de surveillance post-interventionnelle ne présente pas de différence significative [10].

Contrairement aux autres anesthésiques, le délai de réveil après une anesthésie au Xe n'augmente pas avec la durée de l'anesthésie. En effet, en raison de sa faible solubilité, le Xe ne s'accumule pas.

Par rapport à l'anesthésie avec 60% Xe, le délai de réveil est doublé après une anesthésie avec 0,7% sévoflurane + 60% N₂O et triplé après une anesthésie avec 0,5% isoflurane + 60% N₂O [11].

Comparée à l'anesthésie totale par voie intraveineuse, l'anesthésie au Xe (1 MAC) présente un délai de réveil plus court : 4 min en moyenne versus 10 min en moyenne pour le propofol administré entre 3 et 5 mg/kg/h [12]. Dans cette même étude, 30% des patients sous Xe ont nécessité une infusion complémentaire de propofol en raison d'une profondeur d'anesthésie insuffisante. Des tests cognitifs ont été réalisés chez ces mêmes patients 3 jours, puis 3 mois après l'intervention : il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Xe et le groupe propofol.

En conclusion de toutes ces études, on peut dire que malgré un réveil significativement plus court après une anesthésie au Xe, le patient ne sort pas forcément plus tôt de SSPI et les tests cognitifs semblent inchangés par rapport aux autres anesthésiques volatils ou intraveineux.

b- Effets analgésiques

L'effet analgésique du Xe n'est médié ni par les récepteurs alpha₂adrénergiques, ni par les récepteurs opioïdes [13]. Il semble être dû à un effet inhibiteur des récepteurs NMDA au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière [1,14].

Une augmentation significative du seuil de la douleur a été rapportée chez des volontaires sains soumis à des concentrations subanesthésiques de Xe (0,3 MAC). Mais, contrairement au N₂O, le Xe n'entraîne pas de tolérance [15].

c- Effets cardiovasculaires

Etudes expérimentales

Le Xe, contrairement aux halogénés, n'affecte ni les courants calciques ni les courants potassiques myocardiques, ce qui explique la stabilité cardio-vasculaire lors de l'anesthésie au Xe [16].

Plusieurs études expérimentales sur cœur isolé et des études sur des animaux à la contractilité myocardique diminuée, ont conclu à une stabilité cardiovasculaire de l'anesthésie au Xe : La contractilité myocardique, la circulation coronaire et la conduction auriculo-ventriculaire ne sont pas altérées ou aggravées en présence de Xe [17,18].

En ce qui concerne le préconditionnement myocardique, les études sont contradictoires. Un premier travail a montré que, chez le lapin, après une période d'ischémie myocardique, le Xe administré au moment de la reperfusion, entraîne une diminution significative de l'étendue de l'infarctus [19]. Un travail plus récent, chez le cochon, montre que le préconditionnement au Xe (plusieurs expositions courtes au Xe

avant l'ischémie myocardique) ou l'anesthésie au Xe n'entraîne pas de diminution de la taille de l'infarctus [20].

Sujets ASA 1 et 2

Chez les sujets ASA 1 et 2, l'anesthésie au Xe est associée à une meilleure stabilité hémodynamique qu'une anesthésie à l'isoflurane: pression artérielle conservée, diminution de la fréquence cardiaque [6]. En échographie trans-oesophagienne, on constate que la contractilité myocardique est inchangée [21].

Sujets ASA 3 et 4

Chez les sujets ASA 3 et 4, plusieurs travaux ont montré que l'anesthésie au Xe était également associée à une stabilité cardiovasculaire.

Chez des patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 50%), l'anesthésie au Xe était associée à une meilleure stabilité hémodynamique que l'anesthésie totale intra-veineuse au propofol : fraction d'éjection inchangée dans les deux groupes mais pression artérielle stable dans le groupe Xe et diminuée dans le groupe propofol [22].

Chez des patients atteints de coronaropathie, l'anesthésie au Xe était là aussi associée à une meilleure stabilité tensionnelle, une fréquence cardiaque plus basse et une meilleure fonction ventriculaire gauche que l'anesthésie totale intraveineuse au propofol [15]

Chez des patients à haut risque cardiovasculaire devant bénéficier d'une chirurgie de l'anévrisme de l'aorte, l'anesthésie au Xe, comme l'anesthésie au propofol, n'a pas entraîné d'altération significative de la contractilité myocardique et des marqueurs biologiques (CK-MB et troponine) [23].

d- Effets respiratoires

Résistances des voies aériennes

Les résistances des voies aériennes au cours d'une anesthésie sont fonction entre autres de la densité et de la viscosité du gaz inhalé.

Avec une densité et une viscosité plus élevées que le N₂O, le Xe est responsable d'une augmentation modérée des résistances des voies aériennes : augmentation de 35% lors de l'anesthésie au Xe, par rapport à un mélange O₂/air. La pression maximale et la pression moyenne ne sont pas augmentées avec le Xe par rapport à un mélange O₂/air dans des conditions normales d'anesthésie générale mais, quand on induit une bronchoconstriction avec de la métacholine, les pressions augmentent de 15% [24].

Effet Fink

L'hypoxie de diffusion (effet Fink) est un phénomène connu lors de l'arrêt de l'administration de N₂O à la fin d'une anesthésie : Quand le N₂O qui est en grande quantité dans l'organisme est éliminé par voie alvéolaire en fin d'anesthésie, il entraîne une dilution de l'oxygène alvéolaire et donc une diminution de la PAO₂ et de la PaO₂.

Le Xe étant aussi en grande quantité dans l'organisme à la fin de l'anesthésie, ce phénomène peut théoriquement être observé avec le Xe. Mais, en raison de sa faible solubilité, l'hypoxie de diffusion est peu probable au décours d'une anesthésie au Xe [25].

e- Effets cérébraux

Neuroprotection

Plusieurs études in vitro et in vivo sur des modèles animaux concluent à une neuroprotection du Xe en cas d'ischémie cérébrale [26].

Effet sur le débit sanguin cérébral

Des études récentes montre que le Xe a des effets variables sur le débit sanguin cérébral selon les régions : diminution dans plusieurs régions corticales, sous-corticales et cérébelleuses, et augmentation dans la substance blanche [27].

Des études plus récentes montrent que le Xe ne modifie pas le débit sanguin cérébral chez des animaux atteints ou non d'hypertension intracrânienne et qu'il préserve l'autorégulation cérébrale et la réponse au CO₂ [28,29].

Risque d'embolie gazeuse

Comme le N₂O, le Xe a une propension à diffuser dans les espaces clos tels que le pneumopéritoine, le pneumothorax, l'oreille moyenne, les ballonnets de sonde d'intubation, les bulles...

Ceci entraîne un risque d'augmentation de volume et de pression de ces espaces clos et augmente le risque théorique d'embolie gazeuse cérébrale lors de circulation extra-corporelle (CEC). Chez des patients devant bénéficier d'un pontage coronaire sous CEC, il a été montré que l'administration de Xe n'aggravait pas le nombre d'embolies gazeuses cérébrales [30]. Mais d'autres études arrivent à des conclusions tout à fait opposées [31].

f- Autres effets

Potentialisation des curares

Les halogénés potentialisent l'action des curares non dépolarisants. Une étude comparant l'action du Xe et du sévoflurane sur l'action des curares non dépolarisants montre que le Xe ne potentialiserait l'action des curares non dépolarisants [32].

Hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne peut être déclenchée par l'administration d'halogénés ou de curare dépolarisant chez des patients susceptibles génétiquement. Une étude sur préparations musculaires chez des patients prédisposés génétiquement à l'hyperthermie maligne, a montré que le Xe n'était pas un facteur de risque [33].

5- Utilisation en pratique clinique

Du fait de son coût élevé, l'anesthésie au xénon ne se conçoit qu'en circuit totalement fermé avec des ventilateurs d'anesthésie adaptés, à objectif de concentration. (Les concentrations expirées d'O₂ et de Xe sont réglées par l'anesthésiste, en règle générale 30 à 35% et 65 à 70% respectivement, et le ventilateur adapte en permanence le débit d'O₂ et de Xe). Le premier respirateur adapté à l'anesthésie au Xe était le Physioflex® de Drager.

Récemment Taema a mis au point le Felix-Dual® adapté à l'anesthésie au Xe et disponible depuis peu en France.

Bien que techniquement possible, l'induction au xénon n'est pas économiquement acceptable. L'induction doit donc être réalisée avec des agents anesthésiques intraveineux. Après l'intubation, le patient est raccordé au respirateur. Une dénitrogénéation soignée est nécessaire en ventilant le patient en oxygène pur pendant au moins 5 minutes. Le circuit est alors totalement fermé et le xénon introduit dans le circuit à une concentration de 65 à 70%, concentration atteinte en 10 minutes environ. L'anesthésique intraveineux peut alors être diminué progressivement. Le principal problème rencontré au cours de l'anesthésie au Xe est la nécessité de « flusher » régulièrement le circuit, soit pour augmenter plus rapidement la concentration inspirée de Xe, soit pour purger le circuit de la présence de gaz résiduel (N₂), ce qui augmente considérablement la consommation de Xe et le coût. Un système d'anesthésie complètement clos en objectif de concentration est ici utile.

La CAM du Xe étant élevée, la concentration de Xe utilisée lors d'une anesthésie au Xe n'est guère au-dessus d'1 X CAM. Pour obtenir une anesthésie de profondeur suffisante, il est parfois nécessaire de co-administrer du Xe et un autre hypnotique (halogéné ou propofol). Par ailleurs, une potentialisation du Xenon par les morphiniques amène à utiliser des doses relativement élevées de rémifentanyl. Il est également logique de privilégier le plus possible les techniques d'analgésie loco-régionale en complément d'une anesthésie générale au Xe.

Etant donné la stabilité cardiovasculaire que procure l'anesthésie au Xe, il semble utile de surveiller la profondeur d'anesthésie afin de prévenir les mémorisations, les réveils peropératoires ou des anesthésies trop profondes.

Plusieurs indices dérivés de l'électroencéphalogramme (indice bispectral, entropie, potentiels évoqués auditifs) sont utilisés pour surveiller la profondeur d'anesthésie, mais leur performance diffère selon l'anesthésique général utilisé.

L'indice bispectral (BIS) n'est utilisable que chez des patients anesthésiés avec des hypnotiques « GABA-ergiques », tel que le propofol ou les halogénés.

Une étude a montré qu'un BIS < 50, normalement associé à une anesthésie profonde, ne garantissait pas une anesthésie adéquate chez un patient sous Xe [34]. Une autre étude plus récente a montré que le BIS et l'entropie détectaient avec retard toute modification de la profondeur d'anesthésie [35].

Les potentiels évoqués auditifs semblent finalement être l'indice le plus performant pour surveiller la profondeur d'anesthésie lors d'une anesthésie au Xe [36].

6- Consommation et coût de l'anesthésie au Xe

Le coût élevé du Xe est en grande partie responsable d'une utilisation clinique limitée. Le prix moyen du Xe à usage médical est actuellement d'environ 10\$ par litre, mais ce prix est très dépendant du marché et l'évolution du prix du Xe est imprévisible. Le coût du Xe était de 4\$ le litre fin 1980. Il a augmenté progressivement pour atteindre 18\$ en 1998. Le prix tarif du Lenoxe® est fixé aujourd'hui à 25 €/L (HT)

Des systèmes de recyclage du Xe sont actuellement à l'étude. Ils permettraient de recycler 80% du Xe consommé au cours d'une anesthésie. Mais le Xe recyclé nécessiterait d'être nettoyé et purifié avant d'être utilisé pour une nouvelle anesthésie. Un dispositif

cryogénique de récupération du Xe des gaz expirés a récemment été mis au point par une équipe anglaise [37].

Le volume total de xénon administré est d'environ 6 à 9 litres pour la première heure d'anesthésie, 9 à 15 litres après 2 heures, et environ 17 litres après 3 heures [38]. Le coût moyen d'une anesthésie au Xe en circuit fermé est actuellement d'environ 500 € HT pour quatre heures d'anesthésie, alors que l'anesthésie à l'isoflurane + N₂O coûte seulement 94\$ et que l'anesthésie au sévoflurane + N₂O coûte 84\$ [39]. Ce coût ne tient pas compte de la nécessité d'acheter un ventilateur d'anesthésie adapté.

Une autre analyse évalue les premières quinze minutes d'anesthésie au Xe à 65\$, et chaque heure supplémentaire à 25\$ [40].

7- Quel avenir pour le Xe en anesthésie ?

Le Xe a eu l'autorisation de mise sur le marché en France en tant qu'anesthésique le 1^{er} octobre 2007, pour les patients ASA 1 et 2. Etant donné le coût de l'anesthésie au Xe, et malgré ses avantages (stabilité cardiovasculaire, cinétique d'action rapide, propriétés anti-hyperalgésiques, non toxique pour l'environnement), il est nécessaire de restreindre ses indications. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'étendre l'AMM aux patients ASA 3 et 4, mais l'anesthésie au Xe pourrait sans doute plus tard bénéficier à ces patients aux pathologies cardio-vasculaires, plutôt qu'aux patients ASA 1 et 2 pour qui le Xe présente au final peu d'intérêt. Les autres indications qui paraissent logiques sont l'obèse, le patient âgé et la chirurgie de longue durée. Les contre indications les plus nettes sont la patient requérant une FiO₂ élevée, le patient atteint d'un syndrome obstructif sévère, mais également. La présence de cavités gazeuses est également une contre indication (pneumothorax, bulles intraoculaire...). La celioscopie devrait générer une perte de xénon par évaporation, rédhibitoire du point de vue économique.

8- Bibliographie

- 1- Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951;113:580-2
- 2- 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.
- 3- Dickinson R, Peterson B, Banks P, Simillis C, Martin JCS, Valenzuela C, Maze M, Franks N. 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
- 4- Salmi E, Laitio R, Aalto S, Maksimow A, Langsjö J, Kaisti K, Aantaa R, Oikonen V, Metsahonkala L, Nagren K, Korpi E, Scheinin H. Xenon Does Not Affect [gamma]-Aminobutyric Acid Type A Receptor Binding in Humans. *Anesthesia & Analgesia*. 106(1):129-134, January 2008.
- 5- Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesth Scand* 1997;41:1157-61
- 6- Cullen SC, Eger EI, Cullen BF, Gregory P. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology* 1969;31:305-9

- 7- Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, Niimi Y, Morita S. Minimum alveolar concentration of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 2001;94:611-4
- 8- The Minimum Alveolar Concentration of Xenon in the Elderly Is Sex-dependent. Goto T, Nakata Y, Morita S. *Anesthesiology* 2002 ;97 : 1129-32
- 9- 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;80:255-6
- 10- Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giunta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle AF, Nagele P. A multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003;98:6-13
- 11- Goto T, Saito H, Nakata S, Uezono S, Ichinose F, Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;79:595-9
- 12- 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;97:154-9
- 13- Ohara A, Mashimo T, Zhang P, Inagaki Y, Shibuta S, Yoshiya I. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg* 1997;85:931-6
- 14- Miyazaki Y, Adachi T, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Xenon has greater inhibitory effects on spinal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats. *Anesth Analg* 1999;88:893-7
- 15- Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshida I. Analgesic and hypnotic effects of subanesthetic concentrations of xenon in human volunteers :comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1995;74:670-3
- 16- 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
- 17- Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM et al. Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pigs hearts or myocytes. *Anesthesiology* 2000;92:516-22
- 18- 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;88:264-9.
- 19- Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg* 2000;91:1327-32
- 20- Baumert JH, Hein M, Gerets C, Baltus T, Hecker KE, Rossaint R. The effect of xenon anesthesia on the size of experimental myocardial infarction. *Anesth Analg* 2007;105:1200-6.
- 21- Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner P, Van Aken H, Berendes E, Klein J, Gommers D, Hammerle A, Franke A, Hofmann T, Schulte E. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2007; 106:463-71
- 22- 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 Anaesth Scand* 2005;49:743-9

- 23- Bein B, Turowski P, Renner J, Hanss R, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH. Comparison of xenon-based anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in high risk surgical patients. *Anaesthesia* 2005;60:960-7.
- 24- Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Fröba G, Bäder S, Georgieff M, Radermacher P. Respiratory mechanics during Xenon anesthesia in pigs. *Anesthesiology* 1999;91:1378-86
- 25- Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Fröba G, Georgieff M, Radermacher P. Continuous arterial PO₂ and PCO₂ measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination : prevention of diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 1999;90:829-34.
- 26- Schmidt M, Marx T, Gloggl E et al. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 2005;102:929-36.
- 27- Rex S, Meyer PT, Baumert JH, Rossaint R, Fries M, Büll U, Schaefer WM. Positron emission tomography study of regional cerebral blood flow and flow-metabolism coupling during general anaesthesia with xenon in humans. *Br J Anaesth* 2008 Mar 15
- 28- Schmidt M, Marx T, Armbruster S, Reinelt H, Schirmer U. Effect of xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anaesthesia in pigs. *Acta Anaesth Scand* 2005;49:494-501
- 29- Schmidt M, Marx T, Papp-Jambor C, Schirmer U, Reinelt H. Effect of xenon on cerebral autoregulation in pig. *Anaesthesia* 2002;57:960-6
- 30- Lockwood GG, Franks NP, Downie NA et al. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: phase 1 study. *Anesthesiology* 2006;104:458-65.
- 31- Benavides R, Maze M, Franks NP. Expansion of gas bubbles by nitrous oxide and xenon. *Anesthesiology* 2006;104:299-302.
- 32- Nakata Y, Goto T, Morita S. Vecuronium-induced neuromuscular block during xenon or sevoflurane anaesthesia in humans. *Br J Anaesth* 1998;80:238-40
- 33- Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K, Froeba G, Schoch E, Marx T, Georgieff M, Lechmann-Horn F. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. *Br J Anaesth* 2000;85:712-6.
- 34- Goto T, Nakata Y, Saito H et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;85:359-63.
- 35- Laitio R, Kaskinoro K, Särkelä M, Kaisti K, Salmi E, Maksimow A, Långsjö J, Aantaa R, Kangas K, Jääskeläinen S, Scheinin H. Bispectral Index, Entropy, and Quantitative Electroencephalogram during Single-agent Xenon Anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108 :63-70
- 36- Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology* 2001;94:782-9.
- 37- Dingley J, Mason RS. A cryogenic machine for selective recovery of xenon from breathing system waste gases. *Anesth Analg* 2007;105(5):1312-8.
- 38- Lynch C, Baum J, Tenbrinck R, Weiskopf R. Xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:865-70.
- 39- Nakata Y, Goto T, Niimi Y, Morita S. Cost analysis of xenon anesthesia : a comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 1999;11:477-81
- 40- Luttrupp HH, Thomasson R, Dahm S, Persson J, Werner O. Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1994;38:121-5.