Ketamine 마취유도가 압반사의 심박수 조절에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과, *울산대학교병원 마취통증의학과, † 강원대학교 의과대학 마취통증의학교실

송준걸 · 신원정 · 전인구 · 강수진 · 최병문 · 윤미옥 · 김태희
김영국 · 허인영* · 강성식† · 황규삼 · 한성민

Influence of Anesthesia Induction with Ketamine on Baroreflex Control of Heart Rate

Jun Gol Song, M.D., Won Jung Shin, M.D., In Gu Jun, M.D., Su Jin Kang, M.D., Byung Moon Choi, M.D., Mi Ok Youn, M.D., Tae Hee Kim, M.D., Young Kug Kim, M.D., In Young Huh, M.D.*, Seong Sik Kang, M.D.†, Gyu Sam Hwang, M.D., and Sung Min Han, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; *Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ulsan University Hospital; † Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kangwon National University Medical School, Chuncheon, Korea

Background: It is reported that ketamine increases central sympathetic activity as well as catecholamine reuptake inhibition. However, little has been known about baroreflex control of heart rate in ketamine anesthetized humans. Thus, the aim of this study was to analyze the effect of ketamine on spontaneous baroreflex sensitivity (BRS) during ketamine induction of anesthesia.

Methods: Beat-by-beat arterial blood pressure and electrocardiogram at 5 min before and 10 min after ketamine administration (2 mg/kg) were recorded in twenty healthy living liver transplant donors. Spontaneous BRS was assessed by sequence method and transfer function analysis method.

Results: Spontaneous BRS assessed by sequence method, $BRS_{sequence}$, decreased from 13.7 ± 6.3 to 7.8 ± 4.5 ms/mmHg ($P < 0.001$). Spontaneous BRS assessed by low frequency transfer function method decreased from 10.9 ± 5.4 to 7.0 ± 4.1 ms/mmHg and by high frequency transfer function method from 14.8 ± 9.2 to 8.7 ± 8.8 ms/mmHg, respectively ($P < 0.05$).

Conclusions: The spontaneous BRS was decreased during ketamine induction of general anesthesia. These results suggest that anesthesia induction with ketamine impairs baroreflex control of heart rate, which may provoke hemodynamic instability.

(Korean J Anesthesiol 2006; 51: 528~34)

Key Words: heart rate, ketamine, spontaneous baroreflex sensitivity.

서 론

동맥 압반사는 혈압의 항상성을 유지하는데 가장 중요한 기전중의 하나이며, 울혈성 심부전 환자의 경우 압반사의 손상은 교감신경 활동성의 증가에 의해 압반사 민감도가 감소하여 사망률을 증가시킬 수 있을 뿐 아니라,¹⁾ 심근경색증 환자에서도 심장기능의 압반사 조절의 장애가 사망률 증가와 관계가 있는 것으로 알려져 있다.²⁾

Ketamine은 phencyclidine계 유도체로 시상신피질계(thalamon-

ecortex)와 변연계간의 전기생리학적 및 기능적 해리(dissociation)를 일으키는 해리성 마취제이다.³⁾ 또한 ketamine은 심혈관계를 자극시켜 혈압을 상승시키고 심박수를 증가시키는데, 이러한 원인은 ketamine이 교감신경계를 자극시켜서 카테콜라민을 분비시키고 재흡수를 억제하기 때문인 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 최근에 ketamine은 N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) 수용체 차단제로서 뇌 보호 효과와 통증 조절효과, 그리고 통증과 관련된 면역제어(immunomodulation)로 인해 마취통증의학과 영역에서 새롭게 각광받고 있으나,⁵⁻⁷⁾ ketamine이 자율신경계에 미치는 영향에 대한 연구는 주로 동물에서 시행되었고, 사람의 경우 심박수 변이도(heart rate variability, HRV)의 연구와 교감신경성 압반사의 연구에 한정되어 있는 실정이다.^{8,9)}

따라서 본 연구는 건강한 환자에서 ketamine 마취유도가 압반사의 심박수 조절에 어떠한 영향을 주는지를 평가 하

논문접수일 : 2006년 5월 12일

책임저자 : 황규삼, 서울시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 마취통증의학과, 우편번호: 138-736

Tel: 02-3010-3989, Fax: 02-470-1363

E-mail: kshwang@amc.seoul.kr

고자 하였다. 이는 울혈성 혹은 허혈성 심질환 환자의 마취 유도 약제를 선택함에 있어서 마취통증의가 고려해야 할 심혈관계에 대한 또 다른 데이터 베이스를 제공할 것으로 생각된다. 이를 위하여 자발적 압반사 민감도(spontaneous baroreflex sensitivity; BRS) 평가 방법인 sequence 방법과 transfer function 방법을 이용하여 압반사 민감도 변화를 평가하였다.

대상 및 방법

본원 임상윤리위원회의 허가를 얻은 후, 환자에게 실험과정을 설명하고 사전 동의를 얻은 미국마취과학회 신체등급 1에 해당하는 20명의 건강한 간이식술 공여자를 대상으로 하였다. 수술 전투약은 시행하지 않았고, 환자가 수술장에 들어오면 2% 리도카인 1 ml로 국소마취를 시행한 후, 우측 요골동맥에 20 G 카테터를 삽입하여 지속적으로 동맥압을 감시하였다.

10분간 안정을 취한 후, 자발호흡 하에서 5분간의 동맥압과 심박수를 기록하여 ketamine 전군(before ketamine group)으로 하였다. 그리고 2 mg/kg의 ketamine을 정맥 주사한 후

의식 소실을 확인한 뒤에 공기(air) 5 L/min를 투여하면서 마스크로 자발호흡을 유지하였고, 동맥압과 심박수를 10분간 기록하여 안정화된 5분을 ketamine 후군(after ketamine group)으로 하였다. 모든 환자에서 호기 말 이산화탄소, 호흡수, 그리고 산소 포화도를 감시하였다. 이때 자발호흡에 장애를 보이는 경우 하악 거상법으로 기도를 유지하여, 산소 포화도가 95% 이하로 감소하지 않도록 하였다.

심전도와 동맥압은 Physio-Control (VSM 5, USA)의 아날로그 출력(analog-output)에서 얻은 신호를 16-bit A-D 변환기(DI-720U, DATAQ Instruments, USA)를 이용하여 500 Hz로 추출하여 파형자료 기록 소프트웨어(Windaq Pro+, DATAQ Instruments, USA)에 저장하였다. Beat-to-beat R-R 간격(RRI)과 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)을 추출한 후 스펙트럼 분석을 위하여 상용 분석 프로그램(advanced CODAS, DATAQ Instruments; DADiSP/adv DSP, DSP development Co, USA)을 이용하였다.

자발적 압반사 민감도의 계산은 sequence 방법과 transfer function 분석법을 이용하여 계산하였다. Sequence 방법은 상용 프로그램(Baroreflex sensitivity analysis, Nevrokard, Slovenia)을 이용하여 수축기 혈압은 1 mmHg, R-R 간격은 4 ms 이상 이전 beat와 차이를 보이며 연속적으로 3개 이상 증가하거나 감소하는 모든 sequence를 찾아내어 선형회귀(linear regression)분석 후 각각의 기울기를 구하였다.^{10,11)} 이때 회귀선(regression line)의 r 값이 0.85 이상인 sequence를 선택하여 평균 기울기를 구하고 이를 BRS_{sequence}로 정의하였다.

Ttransfer function 분석법을 위한 파워 스펙트럼 분석은 이전에 저자들의 연구에서 상술한바 있으나¹²⁾ 다시 요약하면, 수축기 혈압과 R-R 간격의 transfer function magnitude와 coherence를 계산하기 위하여 교차 스펙트럼 분석기법을 적용하

Table 1. Demographic Data

Parameters	Values
Age (yr)	31.4 ± 9.6
Sex (M/F)	14/6
Weight (kg)	80.3 ± 35.9
Height (cm)	159.7 ± 31.5

Values are mean ± SD or number of patients.

Table 2. Effects of Ketamine on Hemodynamic Responses and Baroreflex Sensitivity

Variables	Before ketamine group	After ketamine group	P value
HR (beats/min)	73.1 ± 3.2	88.2 ± 2.3	< 0.05
SBP (mmHg)	145.2 ± 5.9	189 ± 6.0	< 0.001
DBP (mmHg)	70.9 ± 3.9	98.8 ± 4.1	< 0.001
MBP (mmHg)	95.3 ± 4.6	130.5 ± 5.1	< 0.001
BRS _{sequence} (ms/mmHg)	13.7 ± 6.3	7.8 ± 4.5	< 0.001
BRS _{LF} (ms/mmHg)	10.9 ± 5.4	7.0 ± 4.1	< 0.05
BRS _{HF} (ms/mmHg)	14.8 ± 9.2	8.7 ± 8.8	< 0.05
ETCO ₂ (mmHg)	38.1 ± 2.3	38.9 ± 3.5	NS
RR (breaths/min)	13.9 ± 3.2	14.2 ± 2.1	NS
SpO ₂ (%)	98.5 ± 1.0	95.9 ± 3.0	NS

Values are mean ± SD. HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, BRS_{sequence}: baroreflex sensitivity assessed by sequence method, BRS_{LF}: baroreflex sensitivity at low frequency (0.04-0.15 Hz), BRS_{HF}: baroreflex sensitivity at high frequency (0.15-0.4 Hz), ETCO₂: end tidal CO₂, RR: respiratory rate, SpO₂: pulse oxygen saturation, NS: not significant.

었다. 300초의 혈압과 심박수 자료를 fast Fourier transform 을 하기 위하여 5 Hz로 재추출하여 균등한 혈압 배열을 얻었다. Time series에 포함된 직류성 변화는 linear regression 을 이용하여 제거하였고, 640개의 점($640/5 \text{ Hz} = 128\text{초}$)을 Welch의 방법을 이용하여 50%가 연속으로 중첩된 4개의 periodogram으로 나누어 각각의 스펙트럼을 평균하였다. 이 방법의 주파수 해상도는 0.0078 Hz 에 해당된다.¹³⁾ 심박수 변이도와 혈압 변이도의 transfer function magnitude를 압박사 민감도의 값으로 정의하였고, coherence가 0.5 이상인 경우의 각 주파수 대역, 즉 저주파수 대역(low frequency [LF; $0.04\text{--}0.15 \text{ Hz}$]), 고주파수 대역(high frequency [HF; $0.15\text{--}0.4 \text{ Hz}$])의 transfer function magnitude를 BRS_{LF} , BRS_{HF} 로 정의하였다.

모든 측정치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계적 유의성은 SigmaStat (version 3.1, Systat software, USA)을 이용하여 paired t-test로 검정하였고, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

환자들의 성별, 나이, 몸무게, 신장은 Table 1에 표시하였다. Ketamine 투여 전군과 후군간의 호기말 이산화탄소, 호흡수, 그리고 동맥혈 산소 포화도는 유의한 차이가 없었다 (Table 2). Ketamine 투여 전과 후의 R-R 간격, 심박수, 동맥압, 그리고 압박사 민감도 변화의 대표 예를 표시하였다 (Fig. 1, 2). Ketamine 주입 후 동맥압은 증가된 소견을 보이며, R-R 간격은 감소된 소견을 보였다.

Sequence 법에 의한 압박사 민감도는 ketamine 투여 전에 $13.7 \pm 6.3 \text{ ms/mmHg}$ 에서 투여 후에 $7.8 \pm 4.5 \text{ ms/mmHg}$ 로 유의하게 감소하였고($P < 0.001$), transfer function 분석법에 의한 압박사 민감도의 경우 BRS_{LF} 는 $10.9 \pm 5.4 \text{ ms/mmHg}$ 에서 $7.0 \pm 4.1 \text{ ms/mmHg}$ 로, BRS_{HF} 는 $14.8 \pm 9.2 \text{ ms/mmHg}$ 에서 $8.7 \pm 8.8 \text{ ms/mmHg}$ 로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$) (Table 2). 본 연구에 포함된 모든 환자의 각각의 압박사 민감도 변화는 Fig. 3에 표시하였다.

고 찰

건강한 환자에서 전신마취 유도시 사용된 ketamine 투여 전과 후의 압박사 민감도 변화를 sequence 방법과 transfer function 분석법을 이용하여 평가한 결과, ketamine 투여 후 두 방법에 의한 압박사 민감도는 모두 유의하게 감소하였다.

Ketamine은 NMDA-통로의 phencyclidine 수용체에 결합하여 비경쟁적으로 glutamate 활성도를 억제시키며,¹⁴⁾ non-NMDA glutamate 수용체, opioid 수용체, gamma-aminobutyric

Fig. 1. Representative heart rate (HR), R-R interval (RRI) and arterial blood pressure (ABP) before and after ketamine administration in one patient. Note that RRI decreased while HR and ABP increased after ketamine administration.

acid (GABA) 수용체 type A, nicotinic과 muscarinic 수용체, 나트륨, 칼륨 그리고 칼슘 통로에도 작용하는 것으로 알려져 있다. 이들 수용체 중에서 인체 마취 시 NMDA 수용체와의 상호작용에서 ketamine의 농도가 혈장 농도의 10배에서 100배 이상 도달하는 것이 확인되었다.¹⁵⁾ 그리고 교감-아드레날린계(sympatho-adrenergic system)에 대한 ketamine의 작용은 신경(neural)과 신경외(extraneuronal)의 카테콜라민 섭취를 억제시킨다.¹⁶⁾ Dowdy와 Kaya는¹⁷⁾ ketamine이 심혈관계에 작용하는 기전에 대해 노르에피네프린 분비를 증가시키는 것으로 생각하였다. 그러나 이후에 발표된 실험 결과들에

Fig. 2. Representative example of coherence and magnitude using transfer function analysis (A) and baroreflex sensitivity using sequence method (B) in one patient before and after ketamine administration. (B) each straight line represents regression slope of sequence in which RRI and SBP concordantly increase or decrease. Dash line illustrates average regression slope. RRI: interval, SBP: systolic blood pressure, BRS_{sequence}: baroreflex sensitivity assessed by sequence method.

의하면 ketamine에 의한 심혈관계 자극의 압수용기 탈감작과 관계가 없으며,^{18,19)} 주로 중추신경계의 직접적인 자극에 의해서 교감신경 흥분작용을 일으키는 것으로 보고하였다.^{20,21)} Blake와 Korner는²²⁾ ketamine이 압수용기-심박수 반사 (baroreceptor-heart rate reflex)의 미주신경과 교감신경 요소를

억제시킨다고 하였다.

Ketamine을 마취 용량 및 마취 밑(subanesthetic) 용량으로 투여 시에 부교감신경 활성도를 나타내는 심박수 변이도의 고주파수 대역이 감소하는데,^{8,23)} 이러한 작용을 나타내는 기전으로는 니코틴과 무스카린 아세틸콜린 수용체를 직접

Fig. 3. The group mean $\pm$ SD and individual changes of baroreflex sensitivity using transfer function method (BRS_{HF} and BRS_{LF}) and sequence method ($BRS_{sequence}$) before and after ketamine administration. Notice that all BRS were significantly decreased after ketamine administration. LF: low frequency, HF: high frequency. *P: < 0.05, †P: < 0.001.

적으로 억제하고²⁴⁾ NMDA 수용체에 의한 아세틸콜린 분비의 억제, 그리고 뇌간에 위치한 심장 부교감신경 흥분을 억제하기 때문이라고 생각된다. 본 연구결과에서도 심박수 증가 소견은 ketamine이 압반사 조절의 장애를 일으키며 직접적인 부교감 신경 억제 효과가 있다는 것을 의미하는 것으로, 이러한 압반사 소실은 ketamine이 고립로핵(nucleus tractus solitarius)내에 위치한 NMDA 수용체와 상호작용에 의한 것이라 생각되고 있다.²⁵⁾ 동물실험에서도 ketamine이 압반사를 감소시킨다는 보고들이 있다. McGrath 등은¹⁹⁾ 기계적 환기를

시킨 토끼에게 ketamine이 미주신경과 원심성 심장 교감신경 반사를 억제시켜서 혈압 항상성에 장애를 일으킨다고 하였으며, Akine 등은²⁶⁾ 쥐 실험에서 심박수와 콩팥 교감신경 활성도의 압반사 민감도를 감소시킨다고 보고하였다.

반대로 쥐실험에서 ketamine이 심박수 변이도를 증가시키며, 항부정맥 효과로 심장에 보호역할을 한다는 보고도 있다.^{27,28)} 또한 ketamine의 혈압과 혈장 카테콜라민을 증가시키는 작용이 출혈성 속 환자에서 혈압을 유지하는데 중요한 역할을 하기도 한다.²⁹⁾ 그러나 심부전 환자에서는 ketamine이 오히려 혈관이완과 수축력 감소 효과가 있으며,³⁰⁾ 특히 심장의 자율신경 조절기능에 이상이 있는 환자들(심장병, 당뇨, 자율신경병증)에서 심기능 조절을 억제시킬 수 있다. Kiembum 등은⁹⁾ 건강한 자원을 대상으로 ketamine 마취하에 종아리 신경과 근육들에 대한 교감신경 활성도를 검사한 결과, 혈압이 올라가는 동안에 교감신경 활성도가 감소하였으나 nitroprusside로 혈압을 정상화시키면 교감신경 활성도가 함께 정상으로 돌아왔다. 이 결과는 ketamine 마취로 인해 혈압이 상승해도 교감신경성 압반사는 정상으로 유지된다는 것을 의미한다.³¹⁾

동맥 압반사는 혈압변화에 대해 항상성을 유지시키는 중요한 기전중의 하나로 작용하며 압반사의 장애는 여러 심혈관계 질환에 부정적인 요소로 작용할 수 있다.^{32,33)} 심근경색증 환자에서 심기능의 압반사 조절 장애는 사망률 증가와 관계가 있으며,²⁾ 당뇨나 고혈압 환자에서는 혈압조절기능에 장애를 유발시킬 수 있다.^{33,34)} 반대로 운동이나 베타차단제등으로 압반사 민감도를 향상시키면 사망률 감소와 같은 환자 예후에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.^{2,35)} 이러한 동맥 압반사의 기능을 평가하는 방법으로 침습적인 방법과, 비침습적인 방법이 있다. 침습적인 방법은 phenylephrine과 nitroprusside 등의 혈관에 직접 작용하는 약물을 정맥 투여하여 혈압의 상승과 하강에 의한 심박수의 변화를 측정하는 Oxford 방법,³⁶⁾ 경동맥 압반사 수용체가 위치하는 목 부위에 음압과 양압을 작용시켜 압반사 민감도를 측정하는 방법(mechanical neck chamber devices)등이³⁷⁾ 있다. 한편 비침습적인 방법에는 시간 도메인과 주파수 도메인에 의한 것으로 나눌 수 있는데 시간 도메인 분석법은 수축기 혈압의 연속적인 상승이나 감소(SBP ramp)에 따라 반사적으로 변화하는 R-R 간격의 연속적인 상승이나 감소를 모두 측정한 후 이들의 기울기를 구하여 평균하는 sequence 방법과,¹⁰⁾ 저주파수 대역과 고주파수 대역에서 혈압과 R-R 간격의 교차스펙트럼 밀도의 관계를 계산하여 압반사 민감도를 구하는 transfer function 분석법이³⁸⁾ 대표적으로 많이 사용되고 있다.

Oxford 방법은 동맥 압반사 기능을 평가하는데 널리 이용되고 있지만 관찰 숫자의 제한, 혈관작용 약물에 의한 압수용체 및 동결절 자극, 압반사의 재현성 제한, 그리고 약물

주입에 의한 혈압변화 등과 같은 제한점이 있다.³⁹⁾ 반면에 자발적 압반사 민감도 측정법은 측정하는 동안에 어떠한 외부 조작도 가하지 않는다. 또한 표준화된 실험실 조건들의 압반사 민감도를 측정할 수 있을 뿐 아니라 일상생활에서 맥박수의 압반사 변화의 역동적인 변화들을 연구할 수 있다.⁴⁰⁾ 그리고 역치(threshold)와 포화(saturation) 근처의 구불선 압수용이 자극반응 곡선을 배제한 압반사 작용점 근처의 맥박수의 동맥 압반사 조절의 평가가 가능하다.^{34,36)}

마취 중에 압반사 민감도 변화를 평가하기 위해 침습적인 방법과 비침습적인 방법 중 어떤 것을 선택할 것인지에 대해서는 논란이 있어왔는데, Lipman 등은⁴¹⁾ 의식 있는 사람에서 자발적 압반사 민감도와 침습적인 방법 사이에 연관성이 적다고 하였고, Tanaka 등은⁴²⁾ 전신마취 중에 침습적인 방법과 자발적 압반사 민감도 방법 사이에 관련성이 없다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서 Oxford 방법을 사용하지 않은 이유는 Hwang 등이⁴³⁾ 지적하였듯이 Tanaka 등의⁴²⁾ 연구는 재고되어야 하며, ketamine을 투여한 후 심혈관계 반응이 항진된 상황에서 다시 phenylephrine을 주입하는 것은 고혈압, 또는 뇌혈관질환이 있거나 뇌압이 증가된 환자에서 위험을 초래할 수 있기 때문이다.

본 연구의 제한점으로 단일 용량(2 mg/kg)만을 사용하여 압반사 민감도를 분석하였는데, 다른 용량의 ketamine을 투여하여 압반사 변화를 평가하는 것이 필요하리라 사료된다. 또한 다른 자율신경계 활성도의 변화, 즉 심박수 변이도, 혈압 변이도, 그리고 근육 교감신경 활성도를 평가하지 않아 ketamine이 자율신경계에 미치는 영향에 대해 정확하게 분석할 수 없었다는 점이다.

결론적으로, ketamine 마취유도 시에 sequence 방법과 transfer function 분석법으로 평가한 부교감성 압반사 민감도는 교감신경성 압반사와는 달리 모두 감소하였다. 이는 ketamine이 혈액학적 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 하는 압반사 민감도를 억제시켜서 동맥압의 상승과 심혈관계에 불안정을 유발시킬 수 있음을 시사한다. 따라서 본 연구는 교감신경이 심하게 항진되어 있는 울혈성 혹은 허혈성 심질환 환자에서 ketamine이 추천되지 않는 여러 이유 중, 압반사의 연구에 기초하여 ketamine 사용의 금기에 대한 새로운 이론적 근거를 하나 더 제공했다는 데에 의의가 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R: Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 517-22.
- Hohnloser SH, Klingenberg T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ: Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic

- parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-73.
- Corssen G, Miyasaka M, Domino EF: Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg* 1968; 47: 746-59.
- White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
- Himmelseher S, Durieux ME: Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005; 101: 524-34.
- Himmelseher S, Durieux ME: Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-20.
- Lee IH, Lee IO: Preemptive effect of intravenous ketamine in the rat: concordance between pain behavior and spinal fos-like immunoreactivity. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 160-5.
- Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y: Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth* 1995; 42: 1003-9.
- 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.
- Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al: Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214-22.
- Blaber AP, Yamamoto Y, Hughson RL: Methodology of spontaneous baroreflex relationship assessed by surrogate data analysis. *Am J Physiol* 1995; 268: H1682-7.
- Cho SK, Hwang GS, Kim YK, Huh IY, Hahn KD, Han SM: Low-dose atropine amplifies cardiac vagal modulation and increases dynamic baroreflex function in humans. *Auton Neurosci* 2005; 118: 108-15.
- Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-75.
- Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O: Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990; 72: 704-10.
- Kohrs R, Durieux ME: Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87: 1186-93.
- Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R: Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiology* 1986; 64: 359-63.
- Dowdy EG, Kaya K: Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology* 1968; 29: 931-43.
- Slogoff S, Allen GW: The role of baroreceptors in the cardiovascular response to ketamine. *Anesth Analg* 1974; 53: 704-7.
- McGrath JC, MacKenzie JE, Millar RA: Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1141-7.
- Chodoff P: Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesth Analg* 1972; 51: 247-50.
- 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.
22. Blake DW, Korner PI: Role of baroreceptor reflexes in the hemodynamic and heart rate responses to althesin, ketamine and thiopentone anesthesia. *J Auton Nerv Syst* 1981; 3: 55-70.
23. Penttilä J, Kuusela T, Scheinin H: Analysis of rapid heart rate variability in the assessment of anticholinergic drug effects in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 559-65.
24. Durieux ME: Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81: 57-62.
25. Ogawa A, Uemura M, Kataoka Y, Oi K, Inokuchi T: Effects of ketamine on cardiovascular responses mediated by N-methyl-D-aspartate receptor in the rat nucleus tractus solitarius. *Anesthesiology* 1993; 78: 163-7.
26. Akine A, Suzuka H, Hayashida Y, Kato Y: Effects of ketamine and propofol on autonomic cardiovascular function in chronically instrumented rats. *Auton Neurosci* 2001; 87: 201-8.
27. Mitchell GF, Jeron A, Koren G: Measurement of heart rate and Q-T interval in the conscious mouse. *Am J Physiol* 1998; 274: H747-51.
28. D'Amico M, Di Filippo C, Rossi F: Arrhythmias induced by myocardial ischaemia-reperfusion are sensitive to ionotropic excitatory amino acid receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 167-74.
29. Wong DH, Jenkins LC: The cardiovascular effects of ketamine in hypotensive states. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22: 339-48.
30. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M: Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg* 1980; 59: 355-8.
31. Raeder J: Ketamine, revival of a versatile intravenous anaesthetic. *Adv Exp Med Biol* 2003; 523: 269-77.
32. Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G, Valagussa F, Zanchetti A, et al: Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81: 939-48.
33. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS: Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969; 39: 48-54.
34. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-8.
35. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, di Rienzo M, Mancia G: Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23: 992-6.
36. 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: 109-21.
37. Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL, Abboud FM: A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 167-73.
38. Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G: Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987; 10: 538-43.
39. Pawelczyk JA, Raven PB: Reductions in central venous pressure improve carotid baroreflex responses in conscious men. *Am J Physiol* 1989; 257: H1389-95.
40. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G: Neural cardiovascular regulation and 24-hour blood pressure and heart rate variability. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 783: 47-63.
41. Lipman RD, Salisbury JK, Taylor JA: Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension* 2003; 42: 481-7.
42. Tanaka M, Nishikawa T: The concentration-dependent effects of general anesthesia on spontaneous baroreflex indices and their correlations with pharmacological gains. *Anesth Analg* 2005; 100: 1325-32.
43. Hwang GS, Kim YK, Huh IY, Kang SJ: Assessing arterial baroreflex control of heart rate during general anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 1288.