Etomidate의 간대성 근경련에 대한 Midazolam 전투여효과

이화여자대학교 의과대학 마취통증의학과교실

권 미 숙 · 김 종 학 · 백 희 정

= Abstract =

The Effect of Midazolam for Reducing Myoclonus after Etomidate

Mi Suk Kwon, M.D., Jong Hak Kim, M.D., and Hee Jung Baik, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background: Etomidate is a rapid acting sedative agent used for the induction of general anesthesia. One of the side effects of etomidate limiting its usage is myoclonus. This study was designed to determine whether a small dose of midazolam decreases the incidence of myoclonus after infusion of etomidate.

Methods: Eighty ASA physical status 1 or 2, 16–60 year old patients undergoing elective surgery were randomly allocated into two groups. Group 1 (n = 40) received normal saline 0.04 ml/kg and group 2 (n = 40) received midazolam 0.04 mg/kg 3 minutes before the administration of etomidate 0.3 mg/kg. We measured and compared the incidence, severity, onset time and duration of myoclonus, and blood pressure and heart rate.

Results: There were significant differences in the onset time and severity of myoclonus, but no significant differences in the incidence and duration of myoclonus. Systolic blood pressure was significantly higher in group 1 than group 2 at 3 minutes after pretreatment drug administration, immediately after etomidate administration and 3 minutes after etomidate administration.

Conclusions: An infusion of 0.04 mg/kg midazolam 3 minutes before etomidate decreases the severity of myoclonus and the onset of myoclonus. (Korean J Anesthesiol 2002; 43: 395~400)

Key Words: Etomidate; midazolam; myoclonus.

서 론

Etomidate는 1972년 임상에 소개된 정맥마취제로 정주 시 최면 작용 발현이 신속하고 작용 시간은 10

논문접수일 : 2002년 9월 25일

책임저자 : 김종학, 서울시 종로구 종로 6가

이대부속 동대문병원 마취통증의학과

우편번호: 110-783

Tel: 02-760-5211, Fax: 02-745-3880

E-mail: kjhanes@mm.ewha.ac.kr

분 이내이며, 교감신경계와 자율신경계 반사 작용이 보존되므로 심혈관계나 호흡기계에 대한 작용이 경미하고¹⁾ 안전역이 커서 심폐기능이 감소된 환자에게 유용하게 사용될 수 있으며, 회복시 각성이 빠르고 뇌보호기능이 있는 등 여러 장점이 있다.²⁻⁶⁾ 그러나, 약물 주입시 통증, 정맥염, 간대성 근경련(myoclonus), 딸국질, 수술 후 구역과 구토 및 일시적인 부신피질 기능 억제 등의 부작용 때문에 널리 쓰이지 못하고 있는 실정이다.¹⁾

Etomidate의 부작용 중 간대성 근경련은 마취유도

중 발생 빈도가 40–70%인데^{3,7,8-12)} 발생기전은 명백히 밝혀지지는 않았지만 뇌피질밀구조 탈억제(subcortical disinhibition) 때문으로 뇌피질 발작 활동과는 관계가 없다고 여겨지고 있다. 이러한 근경련 발생을 감소시키기 위하여 etomidate 투여전 뇌피질밀 신경활동을 억제한다고 알려진 fentanyl 등의 아편유사제나 benzodiazepine을 투여하거나¹³⁾ 소량의 etomidate를 투여하여 근경련 발생 빈도를 감소시킬 수 있다는 보고도 있으나,¹⁴⁾ 이러한 방법이 효과가 없었다는 보고들도 있어서⁸⁻¹⁰⁾ etomidate에 의해 유발된 아직 근경련 발생을 억제시킬 수 있는 방법은 아직도 미흡한 실정이다.

그러므로 본 저자들은 전신마취유도제로 etomidate를 사용시 간대성 근경련 발생빈도의 차이는 전처치 약물 용량 및 투여 시기가 영향을 미칠 수 있다고 생각하여 0.04 mg/kg midazolam을 etomidate 3분전 투여하여 간대성 근경련을 완화시킬 수 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

계획 수술이 예정된 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 속하는 16–60세 환자 80명을 대상으로 하였다. 모든 대상 환자에게 수술 전 방문시 본 연구의 목적과 방법에 대한 설명 후 환자의 동의를 받은 후 연구를 시작하였다. 진정제 또는 수면제 투여받는 환자, 뇌신경장애 및 근긴장도에 이상이 있는 환자 및 간질 환자 등은 본 연구에서 제외하였다. 대상 환자의 성별, 연령, 신장 및 체중의 분포는 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

모든 환자는 수술 전 투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg을 마취유도 30분 전에 근주하였고, 수술실 도착 후 환자감시장치(Sirecust 1281, Siemens Medical Electronics, USA)를 통하여 자동혈압, 심박수, 심전도 및 말초산소포화도를 지속적으로 감시하였다. 환자는 무작위로 40명씩 두 군으로 나누었으며, 1군은 N/S 0.04 ml/kg, 2군은 midazolam 0.04 mg/kg를 정주한 뒤 3분 뒤에 etomidate (Etomidate-Lipuro, B. Braun, Germany) 0.3 mg/kg를 30초 동안 정주하였다. N/S과 midazolam은 미리 다른 사람이 준비하도록 하여 실험자들이 모르게 하였다. 양군 모두 etomidate 주입 90초 이내에 rocuronium 0.6 mg/kg를 정주하였고 90

초 뒤에 기관내 삽관을 시행하였다.

Etomidate 주입 시점으로부터 간대성 근경련 발생 빈도 및 강도, 시작 시간과 지속 시간을 측정하였으며, 근경련 지속 시간은 근경련 시작부터 끝난 시간으로 하되 반복된 근경련이 있을 경우 첫번째 근경련 시작시간부터 마지막 근경련 끝난 시간까지의 기간으로 하였다. 발생 강도를 관찰하였으며,¹⁴⁾ 4단계로 분류하여 기록하였다. 1등급은 움직임이 전혀 없는 경우, 2등급은 손가락이나 어깨와 같은 신체 분절의 짧은 움직임, 3등급은 얼굴이나 다리와 같은 두 개의 다른 근육이나 신체 근육 집단의 약한 움직임, 4등급은 두 개나 그 이상의 근육의 강한 간대성 움직임으로 하였으며, 만약 분리된 근경련의 반복이 있을 경우 가장 강한 강도로 기록하였다.

수축기 혈압과 이완기 혈압, 맥박수를 환자 수술방 도착 시, 전처치 약물 주입 3분 뒤, etomidate 주입 직후 및 3분 후, 기관내 삽관 직후, 1분 후 및 3분 후에 각각 측정하였다.

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 통계분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 두 군간의 혈압 및 심박수의 변화는 unpaired t-test를 이용하여 비교 분석하였고, 간대성 근경련의 발생빈도는 Chi-square test로, 등급 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

간대성 근경련의 발생 빈도는 1군이 90%, 2군이 85%로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 간대성 근

Table 1. Demographic Data

	Group 1 (n = 40)	Group 2 (n = 40)
Sex (M/F)	22/18	22/18
Age (yr)	40.4 $\pm$ 10.9	41.4 $\pm$ 10.7
Height (cm)	164.3 $\pm$ 8.8	163.3 $\pm$ 9.4
Body weight (kg)	62.1 $\pm$ 11.4	63.3 $\pm$ 13.4

Values are mean $\pm$ SD or number of patients, Group 1: normal saline 0.04 ml/kg IV, Group 2: midazolam 0.04 mg/kg IV.

Table 2. The Incidence, Duration, Onset Time of the Myoclonic Movement

	Group 1 (n = 40)	Group 2 (n = 40)
Incidence (n)	36	34
Onset time* (sec)	82.8 ± 43.2	56.7 ± 39.4
Duration (sec)	80.5 ± 73.1	55.1 ± 49.1
Severity [†] (n)		
Grade 1	4	16
Grade 2	16	22
Grade 3	14	11
Grade 4	6	1

Values are mean ± SD or number of patients. Group 1: normal saline 0.04 ml/kg IV, Group 2: midazolam 0.04 mg/kg IV. *P < 0.05 compared between two groups, [†]P < 0.05 compared between two groups.

경련 지속 시간은 양군간에 유의한 차이가 없었으나, 간대성 근경련의 시작 시간은 2군이 1군보다 유의하게 빨랐다(P < 0.05)(Table 2). 간대성 근경련의 강도는 1군이 2군보다 유의하게 심했는데(P < 0.05), 3등급 이상이 1군 50%, 2군 30%의 환자에서 나타났으며, 강한 간대성 움직임을 보인 4등급은 1군 15%, 2군 2.5%의 환자에서만 관찰되었다(Table 2).

마취유도중 혈압과 심박수의 변화를 보면, 수축기 혈압은 1군이 2군에 비해 전처치 약물 투여 3분 후, etomidate 투여 직후, 그리고 etomidate 투여 3분 후에 유의하게 높았지만(P < 0.05), 기관내삽관 직후부터는 차이가 없었다. 이완기 혈압은 1군이 2군에 비해 전처치 약물 주입 3분 후에만 유의하게 높았다(P < 0.05)(Fig. 1). 심박수의 변화는 두군간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 연구는 etomidate 부작용 중의 하나인 간대성 근경련을 감소시키기 위해 16-60세 남녀에서 benzodiazepine 제제인 midazolam 0.04 mg/kg를 etomidate 투여 3분전 정주하여 간대성 근경련 발생 빈도 및 강도, 시작 시간, 지속 시간을 비교한 결과 발생 빈도 및 지속 시간은 midazolam 전처치를 시행하지 않은 군과 차이가 없었으나 midazolam 전처치 시 간대

Fig. 1. The changes of systolic and diastolic blood pressure on induction with etomidate. Group 1: normal saline 0.04 ml/kg IV, Group 2: midazolam 0.04 mg/kg IV. *P < 0.05 compared between two groups, [†]P < 0.05 compared between two groups, [‡]P < 0.05 compared between two groups, [§]P < 0.05 compared between two groups. Time 1: On arrival to operating room, Time 2: 3 minutes after infusion of pretreatment drug, Time 3: immediately after infusion of etomidate, Time 4: 3 minutes after infusion of etomidate, Time 5: immediately after endotracheal intubation, Time 6: 1 minutes after endotracheal intubation, Time 7: 3 minutes after endotracheal intubation.

성 근경련 발생 시간은 더 빨랐지만, 강도는 감소시켰다.

Etomidate에 의한 간대성 근경련의 기전은 대뇌피질 탈억제 때문이라는 설이 유력하게 제시되고 있는데 불수의적인 움직임의 통제는 신피질(neocortex)에 의해 조절되는 추체외회로에 존재하는데 etomidate 주입 시 의식 상태에서 마취 상태로 이행됨에 따라 대뇌피질의 억제성 효과가 없어지면서 일시적인 대뇌피질 구조의 탈억제가 생기기 때문에 간대성 근경련이 발생된다는 것이다.¹⁵⁾ 또한 Doenicke 등은¹⁴⁾ 국소뇌혈류의 차이와 수용체간의 친화성(affinity) 또는 중추신경계의 부위에 따른 수용체 분포의 차이 때문에 오는 일시적인 약물 효과의 불균형 때문에 피질이 좀 더 빠르게 억제된다고 하였다. 또한 소량의 etomidate 전처치가 간대성 근경련의 발생 빈도를 줄인 것과 여러 가지 용량의 etomidate를 투여하면서 간대성 근경련 발생 시 관찰한 EEG가 간질과 연관 없이 들어 etomidate로 인한 간대성 근경련이 간질과는 관련 없는 피질 탈억제 때문이라고 하

였다.

분자생물학적으로도 간대성 근경련이 신경 전달의 탈억제 현상이라는 것이 밝혀지고 있다. 뇌의 주요 억제성 신경전달물질로써 GABA를 들 수 있으며, 이는 뇌의 거의 모든 부위에 존재한다. GABA 수용체에는 세 가지의 아형이 있으며 그 중 간대성 근경련은 GABA_A 수용체에 의해 유발된다고 알려져 있다.¹⁶⁾ GABA_A 길항제를 쥐의 척추수에 주입하면 용량의 존적으로 간대성 근경련이 유발된다. 그러나, 흥분성 신경전달물질과 효현제인 glutamate나 NMDA로 간대성 근경련이 유발되지 않기 때문에 단순하고 비특이적인 신경세포간 활동(synaptic activity)의 과활동성(overactivation)은 아닌 것으로 생각되며, GABA_A 수용체의 탈억제에 의한 것으로 생각된다. 최근 밝혀진 바에 따르면 GABA_A 수용체는 5개의 아단위의 조합으로 이루어진 이질성의 오각형 단백질(heteropentameric protein)로 알려져 있으며¹⁷⁾ 이러한 아단위는 α , β , γ , δ , ϵ , θ , π 등으로 이루어져 있고, GABA_A 수용체는 이 중 주로 α , β , γ 아단위에 의해 구성된다고 한다.¹⁸⁾ 개개의 아단위의 분포는 뇌의 부위마다 다르기 때문에 GABA_A 수용체를 구성하는 특수한 아단위의 조합은 달라질 수 있다.¹⁹⁾ 간대성 근경련과 이런 분자의 이질성이 어떤 관련이 있는지 연구된 바는 없으나 GABA_A 수용체의 어떤 아형이 간대성 근경련의 발생과 치료에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 따라서 etomidate의 효과가 균등하게 발생하지 못하는 원인으로 아단위의 분포가 뇌의 각 부위마다 다른 것과 어떤 특수한 아형이 간대성 근경련에 있어서 중요한 역할을 한다는 것을 고려해 볼 수 있다.

Etomidate 투여 시 간대성 근경련의 발생 빈도는 40-70%로 보고되어 있는데,^{3,7,8-12)} 본 연구에서는 midazolam 전처치군이 90%, midazolam 전처치하지 않은 군이 85%로 같은 용량의 etomidate를 사용한 Doenicke 등의¹⁴⁾ 발생빈도(83%)와 비슷한 결과를 보였지만, 양예영 등(66.7%)이나⁸⁾ 안원식과 김동욱(40%)의¹¹⁾ 연구결과보다는 더 높은 빈도를 보였다. 이러한 차이는 불수의적 골격근 운동이 연령, 체중에 따라 다르게 발생할 수 있고,¹¹⁾ 또 간대성 근경련 측정 방법에 따라 연구 결과가 다르게 나올 수 있기 때문으로 이에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

Etomidate에 의한 간대성 근경련의 발생을 감소시

키기 위한 많은 노력이 있었으며 뇌피질밑 신경세포의 활동성을 억제하는 benzodiazepine과 아편양제제가 그 발생을 감소시킬 수 있다는 여러 보고가 있다.^{3,7,8,12,20,21)} Stockham 등은⁷⁾ fentanyl 100 μ g, 250 μ g, 500 μ g을 정주하고 3분 뒤 etomidate 0.3 mg/kg을 투여하였는데 간대성 근경련의 발생 빈도가 fentanyl 용량에 비례하여 유의하게 감소하였으며, fentanyl 500 μ g 투여 시 단 한명도 간대성 근경련이 발생하지 않았을 뿐 아니라 정주 시 통증도 호소하지 않았다고 보고하였다. 그러나, 이런 fentanyl의 다량 투여로 인해 마취유도 중 무호흡이나 회복 후 오심, 구토의 발생이 증가하였다고 하였는데, 이런 것은 fentanyl 전처치의 제한점이 될 수 있을 것이다. Benzodiazepine계 약물은 심혈관계와 호흡기계 억제 작용이 미미하므로 이 약물의 전처치로 간대성 근경련을 감소시킬 수 있다면 보다 안전할 것으로 여겨지나, benzodiazepine계 약물인 경우 간대성 근경련의 발생을 감소시킬 수 있는지는 상반된 주장이 있다.^{3,8,9,10,12,20,21)} Holdcroft 등과³⁾ Zacharias 등은²¹⁾ diazepam 전처치에 의해 간대성 근경련의 발생 빈도가 유의하게 감소하였다고 하였으나 두 연구 모두 opioid 전처치보다는 그 정도가 약하다고 하였다. 김동찬 등은¹⁰⁾ midazolam을 각각 0.02 mg/kg, 0.04 mg/kg의 용량으로 전처치하고 2분 뒤 etomidate를 300 ml/h의 속도로 의식 소실이 있을 때까지 투여하였는데 간대성 근경련의 빈도는 감소하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 이렇듯 각 연구마다 결과가 다른 것은 benzodiazepine 약물 용량, etomidate와 benzodiazepine 투여 사이의 시간 간격, etomidate 투여 용량, etomidate 투여 방법, 연령 및 체중 등 환자군의 특성 등의 차이에 의한 것이라고 생각된다. 그러므로 저자들은 전처치 midazolam 용량과 투여 시기가 간대성 근경련 발생율에 영향을 미칠 것으로 생각하여 이 실험을 실시하였다. 이 실험에서 midazolam 전처치 용량을 0.04 mg/kg로 선택한 이유는 더 적은 용량으로 전처치를 한 이전의 연구에서⁹⁾ 효과적인 근경련 발생 감소가 없었기 때문이고 투여 시기를 etomidate 투여 3분전으로 선택한 이유는 정주후 최고 효과를 나타내는 시기가 3분이기 때문이다. 또한 안원식과 김동욱에¹¹⁾ 따르면 불수의적 골격근 운동은 연령이나 체중과 관련이 있다고 하였으므로 연구한 환자군의 특성에 따른 차이도

고려해야 할 것이다. 본 연구에서는 midazolam이 간대성 근경련의 강도는 유의하게 감소시켰으나, 발생 빈도와 지속 시간에는 차이가 없었다.

특이한 것은 midazolam 투여에 의해 간대성 근경련의 시작 시간이 유의하게 빨랐는데($P < 0.05$) 이는 midazolam에 의한 etomidate 작용의 증강 효과 때문으로 생각되는데, etomidate가 diazepam의 결합 부위에 대한 친밀도를 증가시킨다는 보고가 있으며,^{22,23)} midazolam과 propofol을 동시에 투여한 경우 상협작용(synergism)이 일어나므로²⁴⁾ propofol과 etomidate가 GABA_A 수용체에 결합하여 효과를 나타낸다는 점을 고려할 때 midazolam에 의해 etomidate의 결합 친화도가 증가하여 시작 시간이 빨라진 것으로 생각한다. 또한 김동찬 등에¹⁰⁾ 의하면 midazolam 투여로 인해 etomidate의 의식소실 용량이 감소하였으며, 두 약물은 부가 효과(additive effect)가 있다고 하였다. 이전의 연구에서도^{8,9)} 간대성 근경련의 시작 시간은 통계적으로 유의성은 없었으나 빠른 경향을 보여주었다.

본 연구에서 etomidate 투여 후 혈압의 변화는 2군이 1군에 비해 etomidate 투여 3분 후에 유의하게 낮았는데 이는 midazolam의 진정 효과 때문이었을 것으로 생각된다.

이 연구에서 기관내삽관을 위해 rocuronium 투여한 순간 간대성 근경련이 증가된 환자가 많았는데, rocuronium 투여 시 통증의 발생 빈도가 50–80%가 보고되므로²⁵⁾ 이러한 통증 때문으로 생각된다. 주입 시 통증과 간대성 근경련 발생의 연관성에 대해서도 여러 보고가 있는데 Korittila 등에²⁰⁾ 의하면 통증을 호소한 환자에서 간대성 근경련 발생이 2배는 많았다고 하며 Ghoneim과 Yamada도²⁶⁾ 통증과 움직임 사이에 연관성이 있다고 하였으나 안원식과 김동욱,¹¹⁾ Dijk²⁷⁾ 그리고 Zacharias 등은²⁸⁾ 불수의적 골격근 운동은 주입 시 통증과는 관련이 없다고 하였다. 본 연구에서 rocuronium에 의한 주입 시 통증이 간대성 근경련의 지속 시간을 연장시켰을 가능성을 배제할 수 없으나 모든 환자에게 동일하게 적용된 것이므로 각 군간의 비교에는 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

결론적으로, etomidate에 의한 간대성 근경련의 발생을 감소시키기 위해 0.04 mg/kg의 midazolam을 etomidate 투여 3분 전 투여한 경우, 간대성 근경련

발생 빈도나 지속 시간에는 영향을 미치지 않았으나, 근경련 강도를 감소시키고 시작 시간을 빠르게 하였다.

참 고 문 헌

1. Thomas JE, Michael M, Richard B, David G, John PK: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33.
2. Reves TG, Glass PS, Lubarsky DA: Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: *Anesthesia*. 5th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000, pp 245-9.
3. Holdcroft A, Morgan M, Whitwan JG, Lumley J: Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. *Br J Anaesth* 1976; 48: 199-205.
4. Criado A, Maseda J, Navarro E, Escarpa A, Avello F: Induction of anaesthesia with etomidate: Haemodynamic study of 36 patients. *Br J Anaesth* 1980; 52: 803-5.
5. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, Berninger G, Kirby R: Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979; 58: 40-1.
6. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nelissen RH: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 871-6.
7. Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Gillmor S, Groen F, Hilken P: Fentanyl premedication modifies anaesthetic induction with etomidate. *Anaesth Intens Care* 1988; 16: 171-9.
8. 양예영, 최세진, 김혜자, 손수창: Etomidate에 의한 간대성 근경련 예방을 위해 사용한 Midazolam, Fentanyl 및 소량의 Etomidate의 효과. *대한마취과학회지* 2000; 39: 166-71.
9. 김동찬, 김유정, 한영진, 송희진: 노인 환자에서 전신마취 유도제로 사용된 Etomidate와 Thiopental Sodium의 비교. *대한마취과학회지* 2002; 42: 190-7.
10. 김동찬, 이민승, 고성훈, 한영진: Midazolam의 Etomidate에 의한 간대성 근경련 발생 감소 효과. *정맥마취* 2000; 4: 277-83.
11. 안원식, 김동욱: Etomidate를 사용한 마취유도시 관찰할 수 있는 부작용에 대한 고찰. *대한마취과학회지* 2001; 40: 1-4.
12. Carlos R, Innerarity S: Effect of premedication on

- etomidate anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1159-62.
 13. Doenicke A, Loffler B, Kugler J, Suttman H, Grote B: Plasma concentration and EEG after various regimens of etomidate. *Br J Anaesth* 1982; 54: 393-400.
 14. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H: Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90: 113-9.
 15. Doenicke A, Ostwald P: Etomidate. In: *Intravenous anesthesia*. Edited by White PF: Baltimore, Williams & Wilkins. 1997, pp 32, 93-109.
 16. Matsumoto RR: Involvement of γ -aminobutyric acid in myoclonus. *Adv Neurol* 2002; 89: 249-62.
 17. Verena T, Noosha E, Karoline F, Werner S: Stoichiometry and assembly of a recombinant gabaa receptor subtype. *J Neurosci* 1997; 17: 2728-37.
 18. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al: International union of pharmacology. X V. Subtypes of γ -aminobutyric acid receptors: Classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 291-313.
 19. Wisden W, Laurie DJ, Monyer H, Seeburg PH: The distribution of 13 GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telecephalon, Diencephalon, Mesencephalon. *J Neurosci* 1992; 12: 1040-62.
 20. Korttila K, Tammisto T, Aromaa U: Comparison of etomidate in combination with fentanyl or diazepam, with thiopentone as an induction agent for general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1151-7.
 21. Zacharias M, Dundee JW, Clarke RSJ, Hegarty JE: Effect of preanaesthetic medication on etomidate. *Br J Anaesth* 1979; 51: 127-33.
 22. Thyagarajan R, Ramanjaneyulu R, Ticku MK: Enhancement of diazepam and γ -aminobutyric acid binding by (+) etomidate and phenobarbital. *J Neurochem* 1983; 41: 578-85.
 23. Gabor M, Mogens N, Miklos S: The enhancement of diazepam and muscimol binding by pentobarbital and (+)-etomidate: size of the molecular arrangement estimated by electron irradiation inactivation of rat cortex. *Neurosci Lett* 1986; 70: 116-20.
 24. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I: Triple anesthetic combination: Propofol-Midazolam-Alfentanil. *Anesth Analg* 1994; 78: 354-8.
 25. Steegers MA, Robertson EN: Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996; 83: 193-205.
 26. Ghoneim MM, Yamada T: Etomidate: A clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. *Anesth Analg* 1977; 56: 479-85.
 27. Dijk BV: Venous pain and involuntary muscular movements during and after administration of etomidate: a comparison of two different formulation. *Anaesthetist* 1978; 27: 60-3.
 28. Zacharias M, Clarke RSJ, Dundee JW, Johnston SB: Evaluation of three preparation of etomidate. *Br J Anaesth* 1978; 50: 925-9.
-