

ETOMIDATE: EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DU NOUVEL AGENT ANESTHESIQUE INTRAVEINEUX

K. RIFAT,* Z. GAMULIN,* ET M. GEMPERLE*

LA RECHERCHE PERMANENTE de nouveaux produits hypnotiques a donné naissance à de nombreux anesthésiques intraveineux, barbituriques ou non, comme le méthohexital,^{1,2} le propanidide^{1,3} ou l'alphathésine.^{4,5} Chacun de ces produits offre des avantages, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires d'importance variable.

L'Étomidate est un nouvel agent anesthésique intraveineux de brève durée d'action, qui fait l'objet actuellement de nombreuses investigations cliniques.⁶⁻⁹ Il s'agit d'un carboxylate d'imidazol ou plus précisément du R-(+)-ethyl-1-(α -methyl-benzyl) imidazol-5-carboxylate dont la structure chimique est représentée à la Figure 1. Il est rapidement hydrolysé par les estérases, et trois minutes après son administration, le taux sanguin de ses métabolites, pharmacologiquement inactifs, dépasse celui du produit injecté.¹⁰ Quant à son élimination, elle serait assurée essentiellement par le rein et 75 pour cent des métabolites sont retrouvés dans les urines des premières 24 heures.¹⁰ Sa marge de sécurité est très importante et l'index thérapeutique (études animales) est nettement supérieur à celui du propanidide et des barbituriques habituellement utilisés. Selon les premières expérimentations animales, le produit est capable d'induire rapidement un sommeil anesthésique pour quelques minutes et ceci sans entraîner d'importants effets secondaires respiratoires et cardio-vasculaires.^{6,11,12} Les investigations préliminaires chez l'homme semblent confirmer l'absence d'effets secondaires respiratoires et cardio-vasculaires importants du produit.¹³⁻¹⁷

Au cours de la présente investigation clinique, nous avons cherché à apprécier les qualités anesthésiques de l'Étomidate, avec étude plus particulière des effets cardio-vasculaires du produit lorsqu'injecté seul par voie intraveineuse.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude a été réalisée chez 14 patients chirurgicaux, des deux sexes, dont l'accord, pour l'investigation clinique, a été obtenu la veille de l'opération. On trouve dans ce groupe de malades 8 femmes et 6 hommes, âgés de 49 à 90 ans, dont la moyenne d'âge se situe à 67 ans.

L'examen clinique pré-opératoire et les différents résultats du laboratoire ont permis d'exclure de l'étude les patients qui présentaient une pathologie importante, associée à leur affection chirurgicale, hormis bien sûr une certaine pathologie inhérente à l'âge avancé de nos malades.

Afin d'éviter toute interaction médicamenteuse avec les analgésiques ou les hypnotosédatifs, les patients reçoivent seulement en prémédication 0.5 mg de sulfate d'atropine, 45 minutes avant l'anesthésie.

*Institut universitaire d'Anesthésiologie de l'Hôpital cantonal de Genève.

Dès son arrivée en salle d'anesthésie, le patient est installé le plus confortablement possible et l'on procède à la mise en place de l'appareillage nécessaire à la mesure des différents paramètres. Nous avons donc enregistré, mesuré et calculé les paramètres suivants :

- l'électrocardiogramme et la fréquence cardiaque par une dérivation périphérique standard;
- les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne par un cathéter artériel de type Seldicath, modifié selon Grandjean, placé sous anesthésie locale dans une artère radiale et relié à une tête de pression Statham connectée à un électromanomètre et un enregistreur;
- la pression dans l'artère pulmonaire au moyen d'un cathéter de Swan-Ganz, modèle 93/113/7F, monté à travers la veine basilique et placé dans l'artère pulmonaire;
- le débit cardiaque par la méthode de thermodilution (18) avec un "Swan-Ganz Flow Directed Thermodilution Catheter" et un "Thermodilution Cardiac Output Computer", modèle 5500 de la maison Edwards Laboratories;
- la résistance vasculaire périphérique totale (RVPT) calculée selon la formule :

$$\text{R.V.P.T.} = \frac{\text{Press.art.}\bar{m} \text{ (mm Hg)} \times 80}{\text{débit cardiaque (l/min)}} \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$$

- le volume d'éjection systolique est calculé :

$$\frac{\text{débit cardiaque (l/min)}}{\text{fréquence cardiaque/min}}$$

- les P_{O_2} , P_{CO_2} et pH du sang artériel prélevé au niveau de l'artère radiale, par un pH-mètre PHM27 et moniteur des gaz PHA-927 Radiomètre avec électrode pour pH, P_{CO_2} et P_{O_2} .

Les patients ainsi préparés et installés restent calmes durant 15-20 minutes avant le début de l'anesthésie. Cette période permet l'enregistrement et la mesure des différents paramètres dont les moyennes représentent les valeurs de contrôle pré-anesthésique.

L'induction anesthésique est alors obtenue par l'injection intraveineuse de 1-Etomidate dans une veine du dos de la main, à la dose de 0.20 mg/kg de poids, injectée en 30 secondes. Les différentes mesures des paramètres cardio-vasculaires étudiés sont ensuite effectuées à la première, troisième et cinquième minute après l'injection du produit, alors que les patients respirent spontanément à l'air ambiant.

Le traitement des informations recueillies a été effectué par méthode statistique. Les résultats fournis sont les moyennes de 14 observations pour chaque paramètre. Afin d'apprécier la fidélité des mesures, chaque valeur est accompagnée de l'écart réduit (S.E.M.), calculé à partir de la variance des 14 valeurs. De même, le student t-test, appliqué à la comparaison des moyennes de deux séries de mesures, a été utilisé pour l'étude du degré de signification des variations observées. Cette étude statistique a été largement facilitée par l'utilisation du calculateur programmable Hewlett-Packard HP-65.

TABLEAU I
ETOMIDATE : EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Observations	Valeurs de contrôle	Minutes après injection i.v. d'etomidate		
		+1	+3	+5
TA systolique n = 14	137.21 (± 3.85) mm Hg	124.57 (± 4.42) ↓ 9.2%†	124.36 (± 4.34) ↓ 9.4%‡	130.79 (± 4.61) ↓ 4.7%
TA diastolique n = 14	76.43 (± 2.34) mm Hg	69.36 (± 2.14) ↓ 9.3%†	71.00 (± 2.99) ↓ 7.1%*	73.50 (± 3.29) ↓ 1.8%
TA moyenne n = 14	99.93 (± 1.91) mm Hg	92.50 (± 2.14) ↓ 7.4%†	91.43 (± 3.24) ↓ 8.5%*	98.64 (± 4.44) ↓ 1.3%
Pression artère pulmonaire moyenne n = 14	18.00 (± 1.45) mm Hg	17.50 (± 1.37) ↓ 2.8%	16.75 (± 1.14) ↓ 7.0%	17.93 (± 1.34) ↓ 0.3%

*p < 0.05.

†p < 0.005.

‡p < 0.0005.

RESULTATS

Remarques générales

L'injection intraveineuse en 30 secondes de 0.20 mg/kg d'Etomidate entraîne l'induction anesthésique dans les 10 secondes qui suivent la fin de l'injection. Il s'agit d'un sommeil profond avec abolition des réflexes pupillaires et cornéens.

Cliniquement, la respiration ne semble pas affectée après l'injection du produit et nous n'avons pas observé de spasme glottique, ni de sécrétions salivaires et bronchiques augmentées. Par contre, 9 sur les 14 patients étudiés ont présenté des mouvements myocloniques d'importance variable pour chacun des malades. Ces mouvements se trouvent exacerbés par la moindre stimulation algogène démontrant ainsi l'absence d'effet analgésique du produit. Il faut aussi signaler que ces manifestations myocloniques n'ont pas nécessité un traitement spécifique et disparaissent complètement avant le réveil anesthésique.

Quant à la durée d'action de l'Etomidate, elle est très brève et les premiers signes du réveil, pour la dose utilisée, apparaissent dans les six-huit minutes. Cliniquement, le réveil est excellent et 20-30 minutes après l'injection du produit, les patients sont capables de répondre à toutes les questions et se tenir debout. L'amnésie entraînée par l'injection de l'Etomidate paraît totale et il n'y a pas eu de phénomène de mémorisation désagréable. Signalons aussi l'absence de nausées et de vomissements ainsi que de phénomènes psycho-mimétiques et anaphylactiques. Enfin, il faut mentionner que, très souvent, le patient réagit, au moment de l'injection et se plaint d'une sensation de brûlure au lieu de l'injection.

Système cardio-vasculaire

L'image globale des résultats obtenus pour les divers paramètres cardio-vasculaires étudiés, avant et après l'injection intraveineuse de 0.20 mg/kg d'Etomidate, est représentée aux Tableaux I et II. Afin d'apprécier l'importance des modifications hémodynamiques après l'injection du produit, chacune des valeurs post-anesthésiques a été comparée à celles enregistrées durant la période pré-anesthésique qui représentent la valeur de contrôle.

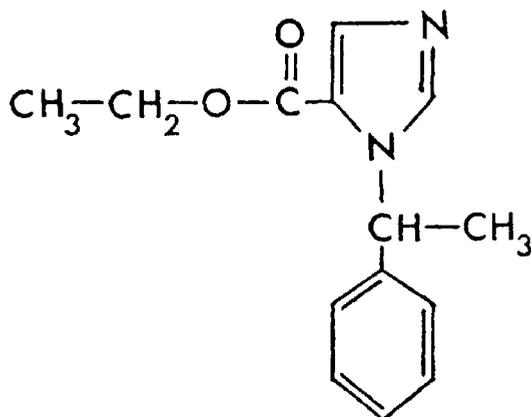
TABLEAU II
ETOMIDATE : EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Observations	Valeurs de contrôle	Minutes après injection i.v. d'etomidate			
		+1	+3	+5	
Fréquence cardiaque n = 14	77.71 (± 3.89) /min	79.93 (± 3.43) ↑ 2.8%	79.21 (± 3.69) ↑ 1.9%	78.00 (± 4.12) ↑ 0.4%	
Débit cardiaque n = 14	5.69 (± 0.24) l/min	5.26 (± 0.23) ↓ 7.6%†	5.36 (± 0.28) ↓ 5.8%*	5.83 (± 0.32) ↑ 2.5%	
Volume d'éjection systolique n = 14	75.51 (± 4.68) ml	67.22 (± 3.86) ↓ 11.0%†	69.26 (± 4.27) ↓ 8.3%*	76.19 (± 5.35) ↑ 0.9%	
Résistance vasculaire périphérique totale n = 14	1441.57 (± 74.52) dynes/sec/cm ⁻⁵	1442.86 (± 63.73) ↑ 0.1%	1398.64 (± 85.84) ↓ 3%	1386.79 (± 69.17) ↓ 3.8%	

*p < 0.05.

†p < 0.005.

‡p < 0.0005.



Etomidate.

- A. *Les pressions systémiques* : les valeurs moyennes (\pm SEM) des pressions systolique et diastolique, enregistrées au cours de l'étude, sont représentées à la Figure 2. Comme on peut le voir après injection intraveineuse d'Etomidate, on assiste à un abaissement de la pression artérielle systolique qui est de l'ordre de 9 pour cent entre la première et la troisième minute avec tendance à l'augmentation par la suite. L'abaissement observé pour la pression diastolique se fait dans le même sens, mais de façon moins prononcée et il n'est que de 7 pour cent à la troisième minute après injection du produit. A signaler qu'aucune perfusion de liquide n'est administrée durant cette période afin d'éviter toute modification hémodynamique par un apport volémique.
- B. *La pression moyenne dans l'artère pulmonaire* reste relativement stable après l'injection d'Etomidate et la discrète diminution de 7 pour cent, observée trois minutes après, n'est pas statistiquement significative (Figure 3).
- C. *La fréquence cardiaque* est restée remarquablement stable durant notre expérimentation avec une très discrète tendance à l'accélération (2.8 pour cent), mais de façon négligeable et non significative (Figure 4).
- D. *Le débit cardiaque* diminue de façon modeste et peu significative chez nos malades (7.6 pour cent) avec tendance à l'amélioration vers la troisième minute après l'injection (Figure 5). Il en est de même pour le volume d'éjection systolique puisqu'il est calculé à partir du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque qui, elle-même, est restée inchangée (Figure 5).
- E. *La résistance vasculaire périphérique totale* n'a pratiquement pas été modifiée après l'injection intraveineuse d'Etomidate et la très faible diminution de 3 pour cent observée vers la troisième minute est négligeable et non significative (Figure 6).

Enfin, les *gazométries sanguines* artérielle et le pH, effectuées de façon régulière, ont montré des valeurs dans les limites normales tout au long de l'étude.

DISCUSSION

Avant l'analyse des effets cardio-vasculaires de l'Etomidate, certaines remarques

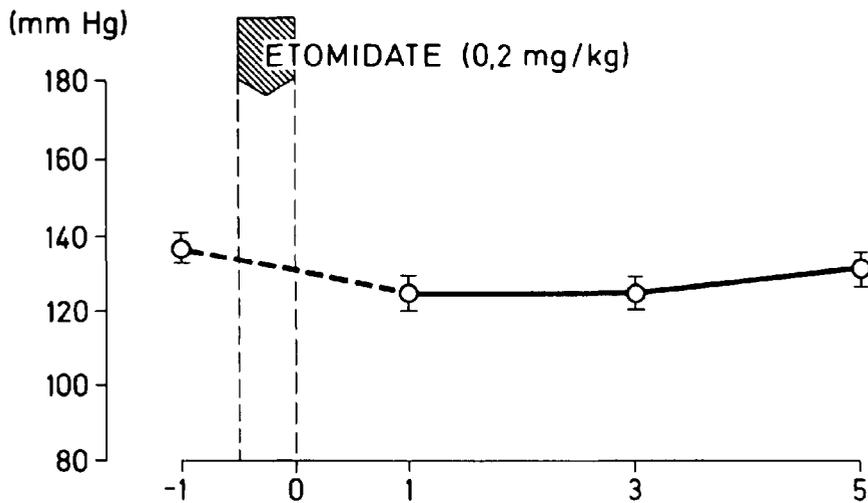
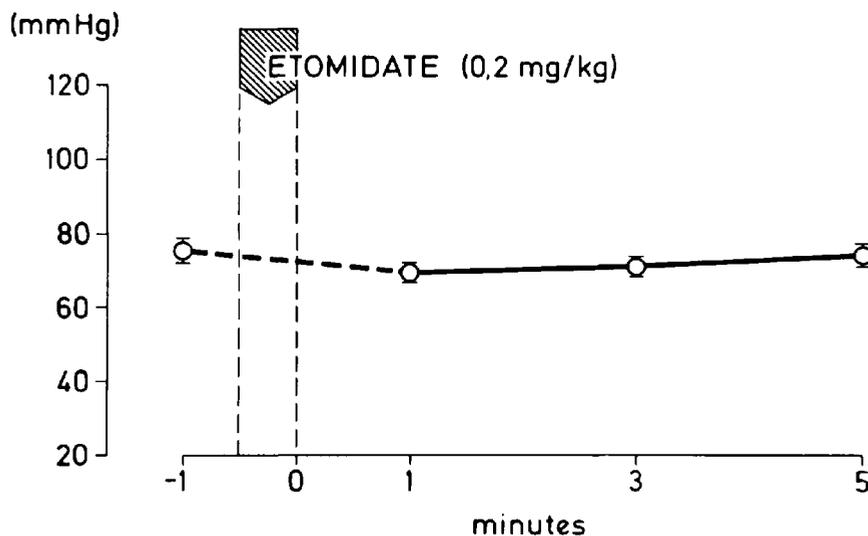
TA systolique (n = 14)**TA diastolique (n = 14)**

FIGURE 2. Variations des valeurs moyennes (\pm SEM) des pressions systolique et diastolique après injection de 0.2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

préliminaires s'imposent concernant les qualités anesthésiques du produit. Comme cela a été déjà démontré par d'autres auteurs.^{6,7,19,20} l'Etomidate possède de puissantes qualités hypnotiques. En effet, l'injection intraveineuse d'une dose de 0.20 mg/kg de poids entraîne un excellent effet hypnotique et l'induction anesthésique

Pression artère pulmonaire moyenne (n = 14)

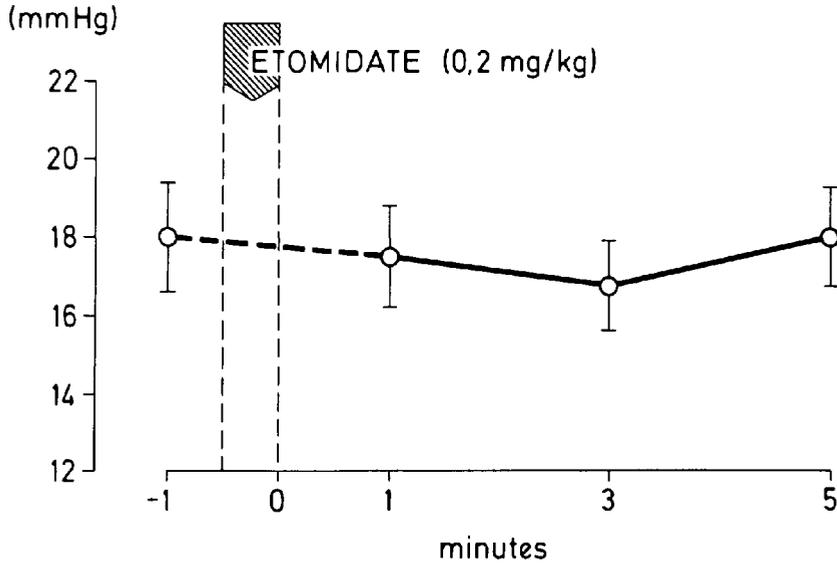


FIGURE 3. Variations des valeurs moyennes (\pm SEM) de la pression dans l'artère pulmonaire moyenne après injection de 0.2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

Fréquence cardiaque (n = 14)

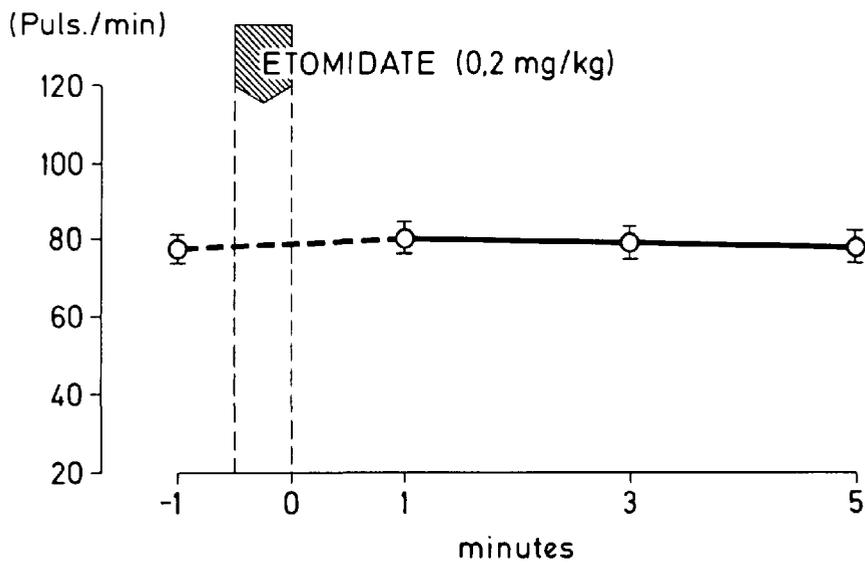


FIGURE 4. Variations des valeurs moyennes (\pm SEM) de la fréquence cardiaque après injection de 0.2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

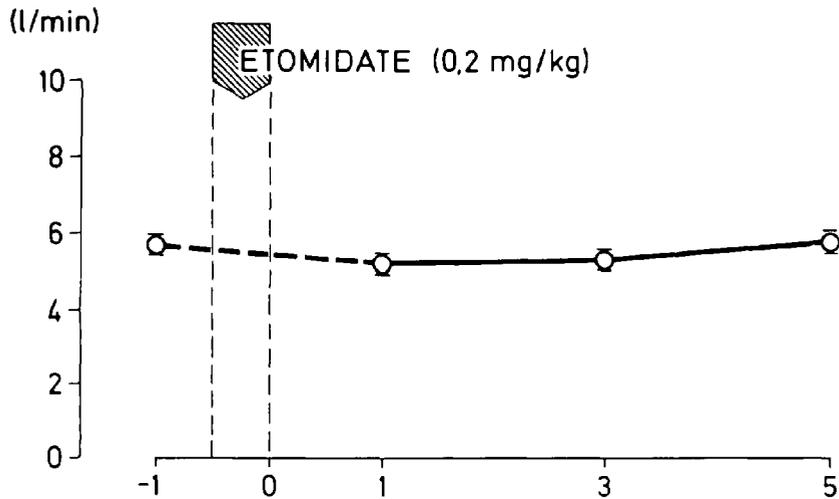
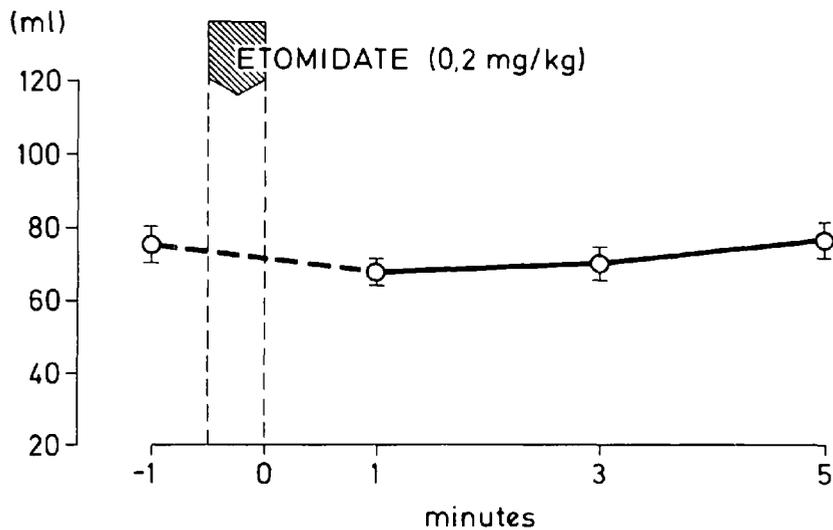
Débit cardiaque (n = 14)**Volume d'éjection systolique (n = 14)**

FIGURE 5. Variations des valeurs moyennes (\pm SEM) du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique après injection de 0.2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

survient dans les 10 secondes qui suivent la fin de l'injection. Cette induction n'est pas suivie cliniquement par une dépression respiratoire, à part une fréquence respiratoire légèrement accélérée.²¹

La durée d'action anesthésique de l'Etomidate, pour la dose utilisée, est de l'ordre

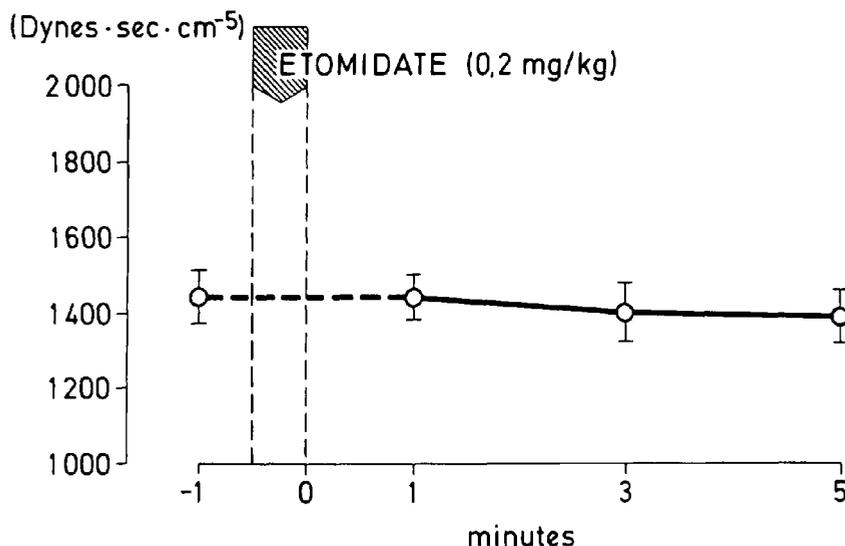
Résistance vasculaire périphérique totale (n=14)

FIGURE 6. Variations des valeurs moyennes (\pm SEM) de la résistance vasculaire périphérique totale après injection de 0.2 mg/kg d'Etomidate (n = 14).

de six minutes, alors qu'elle est légèrement inférieure pour Doenicke *et col.*¹⁹ et Morgan *et col.*,⁷ et à peine supérieure pour Kay.²² D'autre part, il a été démontré que la durée d'action du produit peut être prolongée par des doses plus élevées et qu'en doublant la dose, on peut pratiquement doubler sa durée d'action.^{19,22,23} En ce qui concerne le réveil après injection intraveineuse d'Etomidate, il est cliniquement excellent 20 à 30 minutes après l'injection du produit. Toutefois, l'épreuve des tests spécifiques chez des volontaires a montré qu'il faut attendre deux heures après l'injection d'Etomidate pour considérer ces personnes aptes à la reprise de leur activité professionnelle.²³

Il faut aussi signaler certains effets secondaires que nous avons constatés, ainsi que la majorité des auteurs et en particulier des mouvements myocloniques survenant avec l'induction anesthésique, et qui semblent exacerbés par la moindre stimulation algogène.^{7,9,17,19,20} Pour Doenicke *et col.*, ces myoclonies peuvent être à l'origine d'une libération du contrôle cortical sur les structures sous-corticales, diencéphaliques,²³ ou d'une stimulation directe sur ces dernières. Chez l'animal, les mouvements ataxiques seraient directement en rapport avec la vitesse de perfusion du produit et sans rapport direct avec la dose totale.⁶ L'incidence et l'importance de ces mouvements peuvent être nettement diminuées par une prémédication avec du diazépam ou de la péthidine.^{9,23}

Enfin, il faut aussi signaler l'absence d'action analgésique du produit et la nécessité de lui associer un analgésique afin de permettre la réalisation d'actes chirurgicaux douloureux.²⁰

En ce qui concerne les effets cardio-vasculaires de produit, l'expérimentation

animale d'abord^{11,12} et les premières études humaines ensuite^{13,14,16,17} semblent reconnaître au produit une action hémodynamique peu importante.

Les résultats enregistrés chez nos malades confirment dans l'ensemble l'absence d'effet cardio-vasculaire important du produit. En effet, l'abaissement des pressions systolique (9.2 pour cent) et diastolique (9.3 pour cent), quoique statistiquement significatif, n'est que de très peu d'importance clinique. Il faut aussi reconnaître que nos patients, non prémédiqués, se trouvent avant l'anesthésie dans un état de sympathicotomie dû à l'angoisse, l'appréhension et même à la mise en place de l'appareillage nécessaire aux diverses mesures effectuées. Le passage donc de l'état de veille à l'état de sommeil, en supprimant en partie du moins, le tonus sympathique, suffit à lui seul à expliquer la discrète diminution tensionnelle observée.^{13,24} Doenicke *et col.*¹⁴ n'ont pas observé de modification tensionnelle systémique chez des volontaires et il en est de même pour les patients de Kettler *et col.*¹⁷ L'abaissement tensionnel observé ne peut être expliqué par la libération d'histamine puisque le taux plasmatique d'histamine reste stable après injection d'Etomidate.²⁵

La fréquence cardiaque est restée remarquablement stable et nous n'avons pas observé la modeste tachycardie initiale rapportée par Doenicke *et col.*,¹⁴ Kettler *et col.*¹⁷ Aucune altération n'a été constatée sur le tracé électrocardiographique de nos malades.

La pression moyenne dans l'artère pulmonaire est également peu modifiée et la diminution de 1.25 mm Hg représentant 7 pour cent d'abaissement à la troisième minute n'est pas statistiquement significative. Sur le plan clinique, le passage de la pression moyenne de l'artère pulmonaire est de 18 à 17 mm Hg n'a aucune signification.

Le débit cardiaque diminue de façon modeste chez nos malades, alors qu'il est légèrement augmenté chez les patients de Kettler *et col.*¹⁷ et Brückner *et col.*¹⁶ L'abaissement enregistré dans notre série n'est pas cliniquement significatif, surtout lorsque l'on considère la marge d'erreur inhérente à la méthode de mesure du débit cardiaque par thermodilution.¹⁸ D'autre part, cette discrète diminution du débit cardiaque peut être également la conséquence du passage de l'état de veille à l'état de sommeil avec réduction notable du tonus sympathique et des pressions systémiques.²⁴

Des études portant sur la contractibilité du myocarde, aussi bien chez l'animal^{11,12} que chez l'homme,^{13,17} confirment l'absence d'action inotrope négative de l'Etomidate sur le muscle cardiaque. Pour Kettler *et col.*,¹⁷ la consommation d'oxygène par le myocarde n'est pratiquement pas modifiée après injection d'Etomidate.

Le volume d'éjection systolique diminue également de façon modeste dans notre série et ces modifications sont parallèles à celles du débit cardiaque en présence d'une fréquence cardiaque restée remarquablement stable.

Quant à la résistance vasculaire périphérique totale, elle n'a pratiquement pas été modifiée au cours de notre étude, ce qui est en faveur de l'absence d'effet circulatoire périphérique du produit. L'abaissement de 3 pour cent observé trois minutes après l'injection de l'Etomidate n'est pas significatif, alors que pour les patients de Kettler *et col.*,¹⁷ Brugmans *et col.*¹³ et Brückner *et col.*,¹⁶ la diminution de la résistance vasculaire périphérique est plus importante.

En conclusion, le nouvel agent anesthésique intraveineux, l'Etomidate, est doué

de qualités hypnotique certaines et par sa durée d'action et ses qualités de réveil, il peut être classé parmi les anesthésiques intraveineux de brève durée d'action. Les mouvements myocloniques qui accompagnent souvent le sommeil anesthésique sont les effets secondaires du produit qui méritent d'être retenus. Quant à l'action du produit sur l'hémodynamique en général, au vu de nos résultats et compte tenu de l'âge avancé de nos malades, on peut dire que l'Etomidate est l'anesthésique intraveineux qui entraîne les plus faibles perturbations hémodynamiques. Les modifications des divers paramètres observés sont modestes et cliniquement non significatives. Il est trop tôt pour se prononcer de façon définitive sur l'avenir de l'Etomidate en anesthésiologie, mais nous pensons que cette substance trouvera sa place dans notre arsenal thérapeutique.

RÉSUMÉ

Les effets cardio-vasculaires de l'Etomidate, injecté par voie intraveineuse à la dose de 0.2 mg/kg, ont été étudiés chez 14 patients chirurgicaux âgés de 49 à 90 ans.

L'induction du sommeil anesthésique survient dans les 10 secondes après l'injection et la durée moyenne de l'anesthésie est de six à huit minutes.

L'injection de l'Etomidate entraîne une baisse peu significative de la pression artérielle moyenne (8.5 pour cent), une négligeable accélération de la fréquence cardiaque (2.8 pour cent) et une diminution non significative de la pression moyenne dans l'artère pulmonaire (7 pour cent). Le débit cardiaque s'abaisse de façon modeste (7.6 pour cent) et le volume d'éjection systolique diminue d'environ 10 pour cent. Quant à la résistance vasculaire périphérique totale, elle montre une très discrète diminution de 3.8 pour cent.

Au vu de nos résultats et par rapport aux autres anesthésiques utilisés habituellement pour l'induction, l'Etomidate semble être le produit qui entraîne les plus faibles perturbations hémodynamiques. Toutefois, certains de nos patients ont présenté des effets secondaires gênants et en particulier des mouvements myocloniques et une douleur au niveau de l'injection endoveineuse.

SUMMARY

The cardiovascular effects of intravenous Etomidate (0.2 mg/kg) were studied in 14 surgical patients with ages varying from 49 to 90.

The anaesthetic induction occurs within 10 seconds and the mean duration of anaesthesia is from 6 to 8 minutes.

I.V. Etomidate causes a slight lowering of the mean arterial pressure (8.5 per cent), a negligible increase of the heart rate (2.8 per cent) and an insignificant lowering of the mean pulmonary artery pressure (7 per cent). Cardiac output and stroke volume are respectively lowered by 7.6 per cent and 10 per cent. The peripheral vascular resistance is discreetly reduced by 3.8 per cent.

From these results, we believe that Etomidate seems to induce sleep with the lightest hemodynamic disturbances in comparison with other agents commonly used. However, some undesirable side effects appeared in some of our patients which can become somewhat annoying, for example myoclonic movements and pain at the point of injection.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUNDEE, J.W. Comparison of the effects of methohexital and propanidid on the blood pressure. *Acta Anaesth. Scand. Suppl. XVII*: 51 (1965).
2. TAYLOR, C. & STOELTING, V.K. Methohexital sodium, a new ultrashort barbiturate. *Anesthesiology* 21: 29 (1960).
3. JOHNSTONE, M. & BARRON, P.T. The cardiovascular effects of propanidid. *Anaesthesia* 23: 2 (1968).
4. RIFAT, K., STAINIER, M., GEMPERLE, M., & SZAPPANYOS, G. L'Althesin utilisé comme agent anesthésique d'induction (rapport préliminaire). *Ann. Anesth. Franç.* XIV: 6, 3 (1973).
5. RIFAT, K., STAINIER, M., GEMPERLE, M., SZAPPANYOS, G., HEMMER, M., & WEISS, V. Klinische Untersuchungen des Steroid-Anaestheticums CT-1341 (Althesin), Kardiovaskuläre und respiratorische Wirkungen. *Anaesthesist* 24: 6-12 (1975).
6. JANSSEN, P.A.J., NIEMECCERS, C.J.E., SCHELLEKENS, K.H.I., & LENAERTS, F.M. Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl-7-imidazole-5-carboxylate (R 16659) a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) Jahrgang* 21: 8, 1234-1243 (1971).
7. MORGAN, M., LUMBIEY, J., & WHITWAN, J.C. Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet*: (1975).
8. NIEMECCERS, C.J.E., VAN NUETEN, J.M., & JANSSEN, P.A.J. Etomidate a potent non-barbiturate hypnotic. Abstract of papers indexes. Federation of American Societies for Experimental Biology: 58th Annual Meeting, Atlantic City, New Jersey (1974).
9. HOLDCROFT, A., MORGAN, M., WHITWAN, J.C., & LUMLEY, J. Effect of dose and premedication on inductions with Etomidate. *Brit. J. Anaesth.* 48: 199 (1976).
10. HEYKANTS, J. The distribution, metabolism and excretion of etomidate in the rat. Janssen Pharmaceutica. Section 11: Biological and Research reports (1975).
11. JAGENAU, A.H.M., XHONNEUX, R., & RENEMAN, R.S. Cardiovascular effects on the intravenously injected short-acting hypnotics etomidate, methohexital and propanidid in inanaesthetized dogs. Janssen Pharmaceutica: section II, Biological Research Reports, December 1973.
12. VAN NUETEN, J.M. Etomidate, a short-acting non-barbiturate hypnotic. Study on cardiac tissues and on smooth muscle preparations *in vitro*. Janssen Pharmaceutica: section II, Biological Research Reports, January 1974.
13. BRUGMANS, J., JAGENAU, A., & DENEFF, B. Cardiovascular effects of Etomidate in normal man. Janssen Pharmaceutica: Section X, Clinical Research Reports, March 1974.
14. DOËNICKE, A., KUGLER, J., PENZEL, G., LAUB, M., KALMAR, L., KILLIAN I., & BEZECNY, H. Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einen neuer Barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum. *Anaesthesist* 22: 357-366 (1973).
15. DOËNICKE, A., WAGNER, E., & BEETZ, K.H. Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.m. Hypnotica (Propanidid, Etomidate und Methohexital). *Anaesthesist* 22: 353-356 (1973).
16. BRÜCKNER, J.B., GETHMANN, J.W., PARSCHKE, D., TARNOW, J., & WEYMAR, A. Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen. *Anaesthesist* 22: 322-330 (1974).
17. KETTLER, D., SONNTAG, H., DONATH, V., REGENSBURGER, D., & SCHENK, H.D. Hämodynamik, Myocardiomechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate. *Anaesthesist* 23: 116-121 (1974).
18. FASQUIER, R. Validation expérimentale de la méthode de thermodilution appliquée à la mesure du débit cardiaque. Thèse Paris (1974).
19. DOËNICKE, A. Klinisch-experimentelle Untersuchungen und klinischer Erfahrungsbereich über ein neues i.v. applizierbares Narcoticum. Proceedings 6th International Anaesthesia postgraduate Course, Vienna, 21-25 mai 1973.
20. KAY, B. A clinical assessment of the use of Etomidate in children. *Brit. J. Anaesth.* 48: 207 (1976).
21. RIFAT, K., GAMULIN, Z., & GEMPERLE, M. Action de l'Etomidate sur la respiration. A paraître dans les *Ann. Anesth. Franç.* (1976).
22. KAY, B. A dose-response relationship for Etomidate, with some observations on cumulation. *Brit. J. Anaesth.* 48: 213 (1976).
23. DOËNICKE, A., KUGLER, J., PENZEL, G., LAUB, M., KALMAR, L., KILLIAN, I., & BEZECNY, H. Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate einen neuer Barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum. *Anaesthesist* 22: 357-366 (1973).

24. BRISTOW, J.D., HONOUR, A.J., PICKERING, T.C., & SLEIGHT, P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc. Res.* 3: 476 (1969).
25. DOËNICKE, A., LORENZ, W., BEIGL, R., BEZECNY, H., UHLIG, G., KALMAR, L., PRAETORIUS, B., & MANN, G. Histamine releases after intravenous application of short-acting hypnotics. A comparison of Etomidate Althesin (CT 1341) and Propanidid. *Brit. J. Anaesth.* 45: 1097 (1973).