

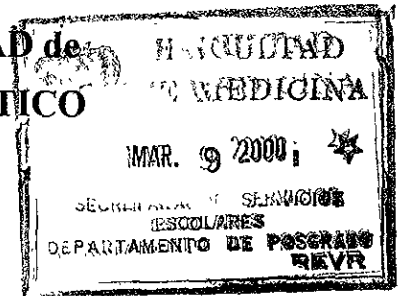
11224

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
MEXICO, D.F.**

**CORRELACION DE LA ACTIVIDAD E.E.G.
Y NIVEL DE SEDACION CLINICA CON PROPOFOL
EN LOS PACIENTES NEUROQUIRURGICOS**

Presenta el Doctor: JOSE CARLOS GARCIA RAMOS

**Como TESIS para recibirse en la ESPECIALIDAD de
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**



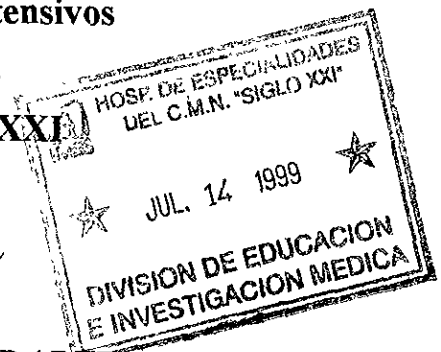
ASESOR: DR. JORGE ALBERTO CASTAÑON GONZALEZ

Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI

México, D.F.



DR. NIELS H. WACHER RODARTE

Jefe de Enseñanza CMN Siglo XXI

217322

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES .

Existen diversas indicaciones para la utilización de sedación en los pacientes críticamente enfermos. En términos generales; la sedación puede reducir el estrés, lo que determina menor requerimiento de oxígeno de cada órgano y corporal total con la finalidad de promover la normalización de los signos vitales con una reducción concomitante del requerimiento de oxígeno por el miocardio.(1)

Los pacientes con enfermedades cerebrovasculares en su etapa aguda ó en el período postoperatorio inmediato ameritan apoyo mecánico ventilatorio por depresión respiratoria o alteración de su patrón respiratorio, esto conduce a la necesidad de someter a sedación al paciente; por una parte para mejor control y menor discomfort en relación a la ventilación mecánica (2,3,4,), y por otra, como medida de neuroprotección por el edema cerebral que en gran porcentaje conlleva éste tipo de patologías . Ya que está bien demostrado que ésta medida reduce la actividad eléctrica cerebral por disminución de la sinápsis neuronal, y por ende, el consumo de oxígeno cerebral con la única finalidad de dejar al encéfalo en reposo. (5,6)

En múltiples estudios previos se han descrito en forma amplia y concisa los cambios electroencefalográficos secundario al uso de sedantes, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con procedimientos quirúrgicos ó críticamente enfermos. Estos cambios eléctricos en relación a la sedación dependen del fármaco utilizado y sus diferentes niveles séricos, que va a variar de acuerdo a cada paciente puesto que generalmente cursan con alteraciones de la farmacocinética y por lo tanto, prolongación de su vida media.(7,8,9,10) Existen en la actualidad tres fármacos comúnmente utilizados para la sedación en las Unidades de Cuidados Intensivos, provenientes de tres familias químicas diferentes: MIDAZOLAN (benzodiazepina), PROPOFOL (alkifenol) y TIOPENTAL (barbitúrico), todos ellos condicionan previo a la supresión de la actividad eléctrica cerebral cambios en cuanto a su ritmo en el EEG.(9,11,12)

Existen en la actualidad 4 ritmos bien identificados en cuanto a la actividad cerebral que se observan en el EEG: 1) actividad Alfa: frecuencia de

8 a 12 cps (Hz), representa el ritmo de reposo de las regiones posteriores al despertar, durante el descanso ó cuando se encuentran cerrados los ojos. La actividad no siempre es normal o benigno, se puede presentar actividad alfa en el coma por encefalopatía anoxo/isquémica, por daño del tallo cerebral superior ó por sobredosis de hipnótico/sedantes, 2) actividad Beta: frecuencia mayor a 13cps (Hz), representa un ritmo de reposo normal de la corteza cerebral, la actividad beta frecuentemente se incrementa con dosis leves a moderadas de agentes de hipnótico/sedantes, pero también se presenta incremento en estados de ansiedad y tiende a desaparecer poco después de iniciado el estadio II del sueño, 3) actividad Theta: frecuencia de 4-7 cps (Hz), frecuentemente representa el inicio de la somnolencia y es común en pacientes que reciben hipnótico/sedantes ó narcóticos, y 4) actividad Delta: frecuencia de 0-3 cps (Hz), normalmente se ve en estadios profundos de la fase NREM del sueño ó también secundarios a uso de hipnótico/sedantes.(13)

El PROPOFOL es un agente hipnótico/sedante de acción ultracorta con moderadas propiedades ansiolíticas y metabolismo principalmente hepático, es el anestésico ideal en neuroanestesia debido a que provee efecto cerebroprotector, estabilidad hemodinámica y debido a su corto tiempo de duración permite una valoración neurológica postoperatoria temprana. En estudios en humanos ha mostrado reducir el flujo sanguíneo cerebral y consecuentemente el metabolismo del mismo provocando reducción de la actividad eléctrica cerebral que se muestra en el EEG.(14,15)

Se han desarrollado múltiples estudios comparando los cambios electroencefalográficos en relación a la dosis y nivel sérico del propofol, los cuáles han demostrado algunos, que a dosis de 1500mg /2hrs existe un incremento de la actividad beta (16), mismo efecto observado cuando los niveles séricos se encontraron en 0.679 y 1.065microgramos/ml en el estudio de Robert Sneyd y colaboradores (17) y que fueron confirmados en el estudio de Veselis (18) que demostró cambios en alta frecuencia en rango beta, de predominio en las derivaciones anteriores y rango alfa, sobretodo en las áreas frontales y centrales similar a lo reportado en el estudio de Kearse y Fahmy (19). Los cambios observados del incremento de la actividad en alta frecuencia en las regiones anteriores también ha sido reportado con otros sedantes IV (20,21) y dosis bajas de anestésicos inhalados. (22,23) Esta distribución puede ser explicada por la predominancia normal de la actividad beta sobre la corteza anterior ó puede reflejar algún mecanismo común

electrofisiológico que ocurre durante la sedación con diferentes agentes anestésicos. Por otro lado en el estudio de Veselis y colaboradores, menciona que la actividad delta puede representar el efecto sedante (¿hipnótico?) del propofol, pues en los pacientes anestesiados se ha encontrado que la actividad prevalente es de ondas lentas en rango delta, mientras de Kearse y Fahmy reportaron que la infusión de propofol a razón de 2.5mg/Kg/hr existe una marcada disminución de la actividad eléctrica cerebral, que se caracteriza por ondas delta de 1-2 Hz.(18,19) Sin embargo ninguno de los estudios comentados menciona su correlación con el nivel clínico de sedación de las escalas ya ampliamente conocidas (Ramsay, Cook, OAA/S, Chamorro, etc.)²⁴

La monitorización del grado de sedación en Cuidados Intensivos es hasta la actualidad en la gran mayoría de la Unidades, inexacto. Los indicadores más comunes son: la valoración cualitativa del estado de conciencia en relación a su estado hemodinámico y monitoreo de la presión intracraneana (PIC), la escala de coma de Glasgow que valora el nivel del estado de alerta y la escala de sedación de Ramsay, que es la más utilizada para valorar el nivel de sedación clínica. El monitoreo ideal en cuanto a una información objetiva de la función cerebral (actividad eléctrica) es el control electroencefalográfico en forma periódica con la finalidad de valorar la supresión de la actividad eléctrica cerebral y el nivel de sedación. Sin embargo la toma de éste en ocasiones puede ser complicado, además del costo que implica; igualmente no hay trabajos publicados en pacientes neuroquirúrgicos con patología vascular, motivo por el cual se realizó en presente estudio para tener una visión objetiva de los cambios electroencefalográficos en relación al nivel de sedación clínica.

JUSTIFICACION.

El monitoreo electroencefalográfico en los pacientes sometidos a sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades N° 25 es infrecuente, en los últimos años solamente se realiza monitoreo en aquellos pacientes con datos clínicos de muerte cerebral; en los cuales se desea corroborar la ausencia de la actividad eléctrica cerebral.

Aproximadamente el 50% de los pacientes que ingresan a nuestra Unidad es por alguna enfermedad cerebrovascular (HSA secundaria a ruptura de lesión aneurismática ó MAV, EVC hemorrágico ó neoplasias muy vascularizadas), y de ellos un 20% son sometidos a sedación como parte del manejo de neuroprotección para el edema cerebral que conlleva éste tipo de patologías, sin embargo realmente desconocemos si estamos obteniendo los efectos deseados: disminución de la actividad eléctrica cerebral y por lo tanto de su metabolismo de acuerdo al fármaco y dosis utilizada, así como también su correlación con el nivel de sedación clínica que sería lo ideal; porque se lograría el objetivo principal de la indicación de sedación en éste tipo de pacientes.

La finalidad del presente estudio fué precisamente comparar los cambios electroencefalográficos con el nivel de sedación clínica con el uso de PROPOFOL para realmente valorar si estamos logrando el objetivo primordial ampliamente comentado : disminución de la actividad eléctrica cerebral.

OBJETIVO.

Valorar los cambios electroencefalográficos en los pacientes neuroquirúrgicos sometidos a sedación y su correlación con el nivel de sedación clínica.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades N° 25 en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, del 01 Diciembre 1998 al 15 Febrero 1999, se incluyeron en el estudio los pacientes con patología neuroquirúrgica con los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

- Criterios de inclusión :
 - Pacientes neuroquirúrgicos con patología vascular que ingresaron al Hospital de Especialidades N° 25 IMSS en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León.
 - Pacientes del sexo masculino y femenino mayores de 18 años y menores de 80 años
 - Que previo a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos tuvieran una valoración de Glasgow mayor ó igual a 8 puntos.
 - Que ameritaron inicio de sedación dentro de las primeras 24hrs de ingreso a la Unidad.

- Criterios de exclusión :
 - Pacientes con antecedentes de epilepsia
 - Pacientes que desarrollaron ademas encefalopatía metabólica
 - Pacientes con infartos cerebrales previos
 - Pacientes con valoración de Glasgow menor a 8 puntos

- Criterios de eliminación :
 - Que durante el monitoreo electroencefalográfico desarrollaron actividad epileptógena
 - Que durante el estudio presentaron alteración hemodinámica
 - Que durante el estudio presentaron trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos

Una vez incluidos los pacientes en el estudio, se inicio la sedación con PROPOFOL, inicialmente con una dosis de impregnación similar que fue de 1mg/Kg y posteriormente infusión continua del mismo. A las 24hrs de iniciado la sedación se realizó el monitoreo electroencefalográfico con un montaje de los electrodos de acuerdo al sistema internacional 10-20, se utilizó un electroencefalógrafo marca NIHON KOHDEN con las siguientes características : 8 canales, con 6 motajes, sensibilidad de 7mV/mm y velocidad de 30mm/seg.

Se realizaron los estudios siempre y cuando no existieran factores que alterarán el resultado (hipertermia, alteraciones de la osmolaridad sérica, de la PaO₂ ó PaCO₂). Para evitar alteraciones hemodinámicas por efecto secundario al sedante se administró inotrópico del tipo de la dobutamina a fin de mantener una PAM igual o mayor a 80mmHg.

Los EEG se interpretaron de manera independiente a doble ciego, comparándose la descripción posteriormente. Los rangos utilizados por los intérpretes son los establecidos por la Federación Internacional de EEG y Neurofisiología clínica:

- Actividad delta de : 1 – 3 cps(Hz)
- Actividad theta de : 4 – 7 cps(Hz)
- Actividad alfa de : 8 – 12 cps(Hz)
- Actividad beta de : > 13 cps(Hz)

El parámetro utilizado para valorar el nivel de sedación clínica fué la escala de Ramsay (tabla 1) que es la más utilizada en las unidades de Cuidados Intensivos.

RESULTADOS .

Un total de 39 pacientes con patología neuroquirúrgica ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades N° 25 IMSS Monterrey, Nuevo León, del 01 Diciembre de 1998 al 15 Febrero de 1999, de éstos sólo 12 pacientes se incluyeron en el estudio, eliminándose durante el mismo 2 pacientes por presentar actividad epileptógena en el EEG, quedando finalmente 10 pacientes. Fueron 5 hombres y 5 mujeres, con un promedio de edad de 41.99 +/- 16.41 años que incluyeron las siguientes patologías: HSA 6, neoplasias 2 (glioblastoma multiforme), MAV 1 y EVC hemorrágico en núcleos basales izquierdos 1. La valoración de APACHE a su ingreso fué de 5.52 +/- 3.52, con una escala de valoración de Glasgow casi similar en todos los casos, excepto únicamente en el paciente con EVC hemorrágico que fué de 8, siendo el promedio de 12.92 +/- 2.61. La dosis promedio utilizada de PROPOFOL fué de 161.6 +/- 58.68mg/hr, siendo el mayor consumo de 100mg/hr (2 pacientes). Durante el estudio no hubo alteración hemodinámica manteniendo siempre una PAM promedio de 104.61 +/- 13.6mmHg y una FC 87.68 +/- 25.26 por minuto, aunque se requirió el apoyo inotrópico a base de dobutamina a razón de 5.36 +/- 0.70mcg/Kg/min. (tabla 2)

Durante el monitoreo electroencefalográfico no existieron factores que alteraran la actividad eléctrica cerebral y condicionaran falsos positivos, es decir, se mantuvo siempre un nivel de glucosa de 140 +/- 16.33mg%, de sodio de 141.48 +/- 2.3mEq/lit., de osmolaridad de 303.16 +/- 5.09, de temperatura de 36.69 +/- 0.48 °C, de PaO₂ de 118.94 +/- 31.62 y de PaCO₂ de 35.6 +/- 5.43mmHg. (tabla 3)

De los 10 pacientes en el momento que se tomó el EEG, 7 se encontraban en nivel 3 de sedación de Ramsay, y los otros tres restantes en nivel 2, 5 y 6 respectivamente. Encontramos que los pacientes en general mostraron una lentificación de su ritmo de base que osciló entre rangos theta y delta, sin embargo, se encontraron además algunas diferencias específicas en aquellos pacientes que tuvieron diferentes niveles de sedación en el momento del estudio electroencefalográfico : 1) el paciente que presentó nivel 2 de sedación , su EEG mostró actividad alfa difusa y beta frontal, sin cambios durante el estudio que correlaciona con el nivel bajo de sedación, 2) el

paciente que presentó nivel 5 de sedación, su EEG mostró actividad lenta de muy bajo voltaje con un patrón brote/supresión de ondas theta, y finalmente, 3) el paciente que presentó nivel 6 de sedación, su EEG mostró actividad delta difusa de cps (Hz). (tabla 4)

TABLA 1.

Escala de sedación de Ramsay.

NIVEL	CONDICION
1	Ansioso, agitación, agresivo
2	Cooperador, orientado, tranquilo
3	Tiende a la somnolencia, obedece órdenes verbales
4	Somnoliento, responde rápidamente a estímulo nocioceptivo
5	Somnoliento, responde lentamente a estímulo nocioceptivo
6	Somnoliento, no responde a estímulo nocioceptivo

Ramsay MA. BJM 1974; 2: 656-659

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 2.

Características de los pacientes.

Caract.	Rango	Mediana	Promedio
Edad	25.5 - 58.4	41.5	41.9
APACHE	2 - 9	4.5	5.5
GLASGOW	10.3 - 15	15	12.9
Popofol	2 - 2.8	2.4	2.43
PAM	91 - 118	108	104
FC	62.3 - 112	88.5	87.6
Dobutamina	4.6 - 6	5.5	5.36
Dias UCI	4 - 14.6	9.5	9.3

TABLA 3.

Variables de control.

Variable	Rango	Mediana	Promedio
Glucosa	124 - 156	139	140
Sodio	139 - 143	141	141.4
Osmol.	298 - 308	302	303
Temp.	36.2 - 37.1	37	36.6
PaO2	87.3 - 150.5	120.5	118.9
PaCO2	31.1 - 41	29.5	30.6

TABLA 4.

Diagnóstico y sitio de lesión.

Paciente N°	Edad	Sexo	Dx.	Loc.Lesión
1	18	F	MAV	IIIer. Ventriculo
2	39	M	HSA	ACMD
3	78	M	EVC	Nucleós basales izq4
4	44	F	Glioma	Parietal derecho
5	41	F	HSA	AcoP izquierda
6	35	M	HSA	AcoA
7	35	F	HSA	AcoA
8	60	F	HSA	AcoP derecha
9	42	M	Glioma	Bifrontal
10	56	M	HSA	ACI der. Seg. Oft.

DISCUSION.

Se ha descrito en la literatura y estudios previos los cambios electroencefalográficos que se suceden durante la administración del propofol, refiriendo algunos como el estudio de Kearse y Fhamy (18) que se llevó a cabo en personas sanas, la presencia del incremento de la actividad eléctrica cerebral en frecuencias altas en rango beta y alfa, siendo más notorio ésta última en las derivaciones fronto/centrales, y que lo pudimos corroborar en uno de nuestros pacientes que mantuvo un nivel bajo de sedación (Ramsay 2) durante el estudio electroencefalográfico y no mostró cambio alguno durante el mismo.

Siete de los 10 pacientes los cuáles mostraban un nivel 3 de sedación al momento del estudio, su actividad eléctrica cerebral predominante fué en rango theta, pero con notable actividad en rango delta en algunas derivaciones, siendo más patente a niveles mayores de sedación (Ramsay 6) en dónde la actividad electroencefalográfica disminuyó notablemente a rango delta a razón de 1-2 cps (Hz), mismas características que fueron encontradas en los estudios de Veselis y colaboradores, donde inclusive se menciona que la actividad delta puede representar el efecto sedante (¿Hípnótico?) del propofol, y donde encontró que la actividad prevalente en los pacientes anestesiados fué de ondas lentas en rango delta.

Corroboramos el hecho de que la administración de hipnótico/sedante del tipo del PROPOFOL condiciona cambios en su actividad eléctrica cerebral ya documentados, pero ahora podemos inferir por lo resultados obtenidos en nuestro estudio qué estos cambios tienen una estrecha relación de acuerdo al nivel de sedación clínica y por lo tanto su beneficio en cuanto su utilización en éste tipo de pacientes, cuya finalidad es mantener en reposo al encéfalo como parte del manejo del edema cerebral como neuroprotección

Los cambios de asimetría interhemisférica y focalización observados en algunos de los trazos EEG , pueden ser secundarios a lesión estructural de los pacientes de acuerdo a su patología de fondo , lo cuál modifica el patrón electroencefalográfico, sin embargo, no interfirió en los resultados del estudio.

CONCLUSIONES. _____

- 1) Hay una notable relación en cuanto a la disminución de la actividad eléctrica cerebral con niveles medios de sedación (Ramsay 3) con la utilización de PROPOFOL.

- 2) Es útil el monitoreo electroencefalográfico en las unidades de cuidados Intensivos para valorar en forma objetiva la actividad eléctrica cerebral en los pacientes sometidos a sedación

- 3) Consideramos que es necesario evaluar los cambios electroencefalográficos con otros sedantes utilizados comúnmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (tiopental y midazolam) para correlacionarlo con los obtenidos en nuestro estudio, y poder elegir el sedante/hipnótico más adecuado en cuanto al costo/beneficio.

Los cambios de asimetría interhemisférica y focalización observados en algunos de los trazos EEG , pueden ser secundarios a lesión estructural de los pacientes de acuerdo a su patología de fondo , lo cuál modifica el patrón electroencefalográfico, sin embargo, no interfirió en los resultados del estudio.

CONCLUSIONES. _____

- 1) Hay una notable relación en cuanto a la disminución de la actividad eléctrica cerebral con niveles medios de sedación (Ramsay 3) con la utilización de PROPOFOL.

- 2) Es útil el monitoreo electroencefalográfico en las unidades de cuidados Intensivos para valorar en forma objetiva la actividad eléctrica cerebral en los pacientes sometidos a sedación

- 3) Consideramos que es necesario evaluar los cambios electroencefalográficos con otros sedantes utilizados comúnmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (tiopental y midazolam) para correlacionarlo con los obtenidos en nuestro estudio, y poder elegir el sedante/hipnótico más adecuado en cuanto al costo/beneficio.

REFERENCIAS .

- 1) Shomoerker, Ayres, Grenvik. *Trarato de Medicina Crítica y terapia Intensiva* . 3ª. Edición. Editorial Panamericana; 1996, Buenos Aires, Argentina
- 2) Burns A.M., Shelly M., Dark G.R. The use of sedative agents in critically ill patients. *Br. J. Intensive Care* 1992; 43: 509-517
- 3) Vinik H.R., and Kissin I. Sedation in ICU. *Intensive Care Medicine* 1991; 17(S1): S20-S23
- 4) Sullivan G., Park G.R., The assessment of sedation in critically ill patient. *Clin Intensive Care* 2, 1995; 116-122
- 5) Marinski M-A., Mufferiman B., Ulatowski J-A., Hauley D. Sedation for the critically ill neurologic patient. *CriticL Care Medicine* 1995; 23(12): 2038-2053
- 6) Veselis R.A., Reinsel P., Marino P., et. al. The effect of midazolam onthe EEG during sedation of critical ill patient. *Anaesthesia* 1993; 48: 463-470
- 7) Sney J.R., Satwant kK., Davidson B., et. al. Electrophysiologic effects of propofol sedation. *Anesthesia –Analgesia* 1994; 79: 1151-1158
- 8) Feshchenco V.A., Veselis R.A., Reinsel R.A., Comparision of the EEG effects of midazolam, thiopental and propofol: the role of the underlying oscillatory systems. *Neuropsychobiology* 1997; 35: (4): 211-220
- 9) Hung O.R., Varvel J.R., Shafer S.L., Stanski D.R., Thiopental pharmacodynamics II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77(2): 237-244

- 10) Buhner M., Maitre P.O., Hung O.R., et. al. Thiopental pharmacodynamics I: Defining the pseudo-steady-state serum concentration EEG effects relationship. *Anesthesiology* 1992; 77(2): 226-236
- 11) Buhner M., Maitre P.O., Hung O., Stanski D.R., Electroencephalographic parameter to measure the effects of midazolam on the central nervous system. *Clin. Pharmacology* 1990; 48(5): 544-554
- 12) Martin Tobin. *Monitoring in Intensive –Care Units. Monitoring electroencephalographic.* 1ª. Edición. Ed. Panamericana. 1998 US.
- 13) Trujillo M.R., Arai K., Bellorin E. Propofol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1998; 35: (4): 334-372
- 14) Jacobs J.R., Watkins W.D. Pharmacokinetics the multiple organ failure. *Critical Care Medicine* 1988; 0: 163-176
- 15) Harry A., Robert T., Pattilyn F., et. al. Sedative doses of propofol increase beta activity of the processed electroencephalogram. *Anesthesia Analgesia* 1993; 76: 976-978
- 16) Sydney R., Samra S., Davidson B. Electrophysiologic effects of propofol sedation. *Anesthesia Analgesia* 1994; 79: 1151-1158
- 17) Veselis R.A., Reinsel R.A., Marino P., et.al. EEG and memory effects of low dose infusions of propofol. *BJA* 1992; 69: 246-254
- 18) Kearse L.A., Fhamy N.R. The electroencephalographic effects of propofol anesthesia in humans: a comparison with thiopental/eflurone anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 24-27
- 19) Veselis R.A., Resinsel R., Alagesan R., et.al. The EEG as a monitor of midazolam amnesia : changes in power and topography as a function of amnesia state. *Anesthesiology* 1991; 74: 866-874
- 20) Domino E.F., French J., Pohorecki R., et. al. Further observations on the effects of subhypnotic doses of midazolam in normal volunteers. *Pharmacology bulletin* 1989; 25: 460-465
- 21) Tinker J.H., Sharbrough F.W., Michenfelder J.D., Anterior shift of the dominant EEG rhythm during anesthesia in the java monkey: correlation with anesthetic potency. *Anesthesiology* 1977; 46: 252-259

- 22) Levy J.R. Power spectrum correlates of changes in consciousness during anesthetic induction with enflurane. *Anesthesiology* 1986; 64: 688-693
- 23) Tuxen D. Sedation and Paralysis in Mechanical Ventilation. *Clinical pulmonary medicine* 1998; 5(5): 314-327