척수강 내로 투여한 Midazolam이 척추 마취 및 술 중 진정에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 마취통증의학교실

박 준 모 · 전 영 훈 · 홍 정 길

Effect of Intrathecal Midazolam Added to Bupivacaine on Spinal Anesthesia and Peri-operative Sedation

Jun Mo Park, M.D., Young Hoon Jeon, M.D., and Jung Gil Hong, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kyungpook National University Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: There have been recent reports on the effects of the addition of intrathecal midazolam to bupivacaine on spinal anesthesia. Therefore, the effects of the addition of intrathecal midazolam to bupivacaine on spinal anesthesia and peri-operative sedation were investigated.

Methods: Thirty one ASA class 1 and 2 patients, scheduled for transurethral resection of the bladder or prostate (TURB or TURP), were randomly divided into two groups. Group B (n = 15) received bupivacaine 12 mg, and normal saline 0.6 ml, whereas group BM (n = 16) received bupivacaine 12 mg, midazolam 2 mg, and normal saline 0.2 ml. The blood pressure (BP), heart rate (HR), arterial oxygen saturation (SaO₂), bispectral index (BIS) and Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S scale) scores were recorded every 5 minutes, both before and during the spinal anesthesia. The sensory blockade was measured using a pin-prick test, and motor blockade evaluated using the Bromage motor scale. In addition, the side effects, including pruritus, nausea, vomiting, and headache, and so on, were observed for a period of 24 hours.

Results: There were no differences in the motor and sensory block and recovery between the two groups. However, a difference was found in the time to first recognition of pain and the BIS scores between the two groups.

Conclusions: Intrathecal midazolam did not, itself, affect the spinal anesthesia, but was found to have a statistically prolonged postoperative analgesic and more sedative effects. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 490~5)

Key Words: intrathecal midazolam, sedation score.

서 론

비뇨기과 수술 시에 흔히 행해지는 척추 마취는 환자가 마취 및 수술 중에 의식을 유지하여 수술 중에도 관류용액의 흡수에 따른 경요도 절제증후군의 발생이나 방광 천공 등 합병증의 조기 발견이 가능할 뿐만 아니라 수술 후에도 통증의 감소 효과가 있어 비뇨기과 의사들도 선호하는 마취방법이다. 더구나, 비뇨기과 환자들의 연령이 주로 고령인 점이나 심폐혈관계의 질환을 동반하는 경우가 많은 것

을 고려할 때 척추 마취는 비뇨기과 수술 시에 유용하다 하겠다.

이런 특성을 감안해 최근에 척추 마취를 시행함에 있어 그 효과를 극대화하기 위해 척추 마취 시간이나 부작용의 발생에는 별다른 영향을 주지 않으면서도 통증 완화 효과를 더욱 늘리기 위한 목적으로 척수강 내에 국소 마취제와 함께 아편양 제제¹⁾나 ketamine,²⁾ clonidine,³⁾ neostigmine⁴⁾ 등을 투여하는 방법이 많이 시도되고 있다. 그러나, 이런 약제들을 사용한 경우에 발생할 수 있는 가려움증, 요저류, 호흡 저하, 혈액학적 불안정성, 안구진탕, 심한 오심과 구토 등과 같은 부작용으로 인해 쉽사리 임상에 적용하기에는 어려운 점이 있다. 이에 1980년대 이후부터 척추 마취 시에 척수강 내로 국소마취제와 함께 투여된 midazolam이 통증 억제 효과가 있다는 연구결과들이 발표되고 있다.⁵⁻⁸⁾

본 연구에서는 국소마취제와 함께 척수강 내에 midazolam

논문접수일 : 2005년 5월 21일

책임저자 : 전영훈, 대구시 중구 삼덕동 2가 50번지

경북대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 700-721

Tel: 053-420-5871, Fax: 053-426-2760

E-mail: toohoonn@yahoo.co.kr

을 함께 투여해 그것이 척추 마취 시에 운동 및 감각 신경 차단에 미치는 영향과 술 후의 통증에 미치는 영향을 살펴 보았으며 술 중 진정효과에 미치는 정도를 관찰하였다.

대상 및 방법

본 연구는 척추마취에 금기증이 없고 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 해당하는 TURB 혹은 TURP 수술이 예정된 비뇨기과 환자를 대상으로 하였으며 모든 대상 환자에게 수술에 대한 충분한 설명 후에 동의서를 받았다. 31명의 환자를 무작위로 두 군으로 나누었으며 B군(n = 15)은 bupivacaine 12 mg과 생리식염수 0.6 ml를 사용하였으며, BM군(n = 16)은 bupivacaine 12 mg, midazolam 2 mg, 생리식염수 0.2 ml로 두 군 모두 척추마취제 투여 용적을 3 ml로 동일하게 하였다.

모든 경우에 있어서 마취 전 처치는 시행하지 않았으며 척추마취 시행 전 모든 대상 환자에게 Ringer's lactate 용액을 400-450 ml를 정주하였고 이후에는 시간당 4 ml/kg의 속도로 지속 정주하였다. 수술방에 도착하여 환자를 수술대에 눕히고 안정을 도모한 다음, 척추마취 시행 전 맥박산소 측정기, 심전도, 비침습적 자동혈압측정기로 활력징후를 측정하였으며 마취 시행 후 5분 간격으로 수술이 끝난 때까지 지속적으로 측정하였다. 또한 비침습적 EEG 감시 기구인 Bispectral Index Monitor (A-2000 BIS monitor, Aspect Medical Systems, Inc, USA)와^{9,10)} Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S scale, Table 1)¹¹⁾을 이용해 술 전과 술 중에 지속적으로 환자의 진정 정도를 측정했으며, BIS score는 지속적으로 측정치가 변하고 1분 간격으로

수치가 기록되는 특성을 고려해 5분 동안 측정되어진 평균치를 기록하였다.

모든 경우에서 척추 마취는 우측측와위에서 제 3-4요추 간에 정중접근법으로 25 G Quincke 바늘을 사용하여 경막 천자를 시행하였다. 이 때 척추침의 사단은 척추간 인대의 주행방향과 동일하게 하였고 뇌척수액이 나오는 것을 확인한 후 사단방향을 그대로 유지하여 약물을 10-15초에 걸쳐 서서히 주입하였고 주입 후 즉시 양와위로 하고 10분 후에는 쇄석위(lithotomy position)를 유지하였다.

Midazolam이 척추 마취에 미치는 영향을 알아보기 위해 운동 및 감각 차단이 일어나는 시간을 확인하였다. Pin-prick 방법으로 5분 간격으로 30분 동안 확인해 피부 분절 T10 부위의 감각 차단이 일어난 최초 시각을 확인했으며 감각 차단이 제일 높이 일어난 피부 분절을 최고 감각 차단높이(maximum sensory block)로 하였다. 감각 차단 지속시간은 S1 분절까지 감각이 회복되는 시간(duration of sensory block at S1)으로 하였다. 운동 차단은 Bromage motor scale (등급 0 = 운동 차단 없음. 1 = 다리를 펴서 들어 올릴 수 없다. 2 = 무릎을 굽힐 수 없지만 발목을 굽힐 수 있다. 3 = 발목을 굽힐 수 없다)을 이용하여 운동차단이 완전히 회복되는 시간(duration of motor block)을 이용해 확인하였다. 또한, midazolam이 진통 효과에 미치는 영향을 알아보기 위해 술 후 최초로 진통제를 필요로 하는 시간을 알아보았다.

두 군에서 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이거나 수축기 혈압이 기준 값보다 20% 이하일 때 저혈압으로 간주하고 ephedrine 8 mg을 정주하였으며 심박수가 분당 50회 이하일 때 atropine 0.5 mg을 정주하였다. 맥박산소포화도가 92% 이하일 때를 호흡 부전이 있다고 간주하고 산소 3 L/min를 산

Table 1. Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale

Responsiveness	Speech	Facial expression	Eyes	Score
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5 (alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation (slack jaw)	Glazed or marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words	-	-	2
Does not respond to mild prodding or shaking	-	-	-	1 (asleep)

Table 2. Demographic Data

Group	Group B (n = 15)	Group BM (n = 16)
Sex (M/F)	9/6	10/6
Age (yr)	48.7 ± 16.9	58.9 ± 10.8
Height (cm)	165.7 ± 9.2	162.4 ± 7.2
Weight (kg)	62.1 ± 10.5	60.0 ± 10.0
Operation time (min)	35.9 ± 14.4	46.6 ± 40.1

Data are expressed as mean ± SD.

Table 3. Onset Time Blocked up to Dermatome T10, Maximum Sensory Block Level, Duration of Sensory and Motor Block, and Time to First Recognition of Pain

Group	Group B (n = 15)	Group BM (n = 16)
Onset time blocked up to dermatome T10 (min)	8.7 ± 4.0	9.1 ± 3.8
Max. sensory block level (score)	T5.7 ± 2.0	T6.4 ± 1.7
Duration of sensory block (min)	224.5 ± 81.9	278.4 ± 81.7
Duration of motor block (min)	182.3 ± 43.7	179.4 ± 34.8
Time to first recognition of pain (min)	233.0 ± 62.3	321.8 ± 66.6*

Data are expressed as mean ± SD. *P < 0.05 compared with the group B.

소마스크를 이용하여 투여하였고 척추 마취 시행 후 24시간 동안 오심, 구토, 소양증, 허리 통증, 두통, 호흡 및 의식 저하 등의 부작용의 발생 여부를 확인하였다.

본 연구의 결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며 통계는 SPSS 11.5를 이용한 t-test와 chi-square test를 통해 검증하였으며, 모든 검증에서 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

두 군 간에 성별과 나이, 키, 체중에는 유의한 차이가 없었다. 수술 시간 역시 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2). 또한, 피부분절 T10에 이르는 시간과 최고 감각차단높이, 운동 차단이 회복되는 시간 및 감각 차단 지속시간에도 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 3).

그러나, 두 군 간에 수술 후에 최초로 통증을 느껴 진통제를 필요로 하는 시간에 있어서는 BM군에서 길었으며, BIS score와 OAA/S scale score로 관찰했을 때 BM군에서 진정 정도가 심한 것이 확인되었다(P < 0.05, Table 4).

두 군 간에 나타난 부작용의 예로는 bupivacaine만을 사용

Table 4. Perioperative BIS and OAA/S Scale Score

Group	Group B (n = 15)	Group BM (n = 16)
BIS score	95.2 ± 3.6	90.7 ± 5.8*
OAA/S scale score	4.7 ± 0.4	4.0 ± 0.6*

Data are expressed as mean ± SD. *P < 0.05 compared with the group B.

Table 5. Comparison of Incidence of Side Effects

Group	Group B (n = 16)	Group BM (n = 15)
Hypotension	-	2*
Bradycardia	-	1
Respiratory depression	-	-
Nausea/vomiting	-	1*
Pruritus	-	-
Backache	-	-
Headache	-	-

*1 of 2 hypotensive patients underwent nausea coincidentally.

한 B군에서는 별다른 부작용이 관찰 되지 않았으나 midazolam을 함께 투여한 BM군에서는 2예에서 저혈압이 관찰되었으며, 그 중의 1예에서는 오심, 구토가 동반되었다. 또한, BM군에서는 1예에서 서맥이 관찰되었다. 저혈압을 일으킨 환자에서 저혈압의 발생시기는 각각 마취 유도 후 20분경과 40분경에 발생했으며 20분경에 발생한 저혈압의 예에서는 ephedrine 8 mg 투여 후 이내 활력 징후가 정상화되었다. 마취 유도 후 40분경에 발생한 저혈압의 경우에는 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 떨어지면서 오심이 동반되어 ephedrine 8 mg을 투여하여 활력 징후는 정상화되었으나 오심이 지속되어 바로 ondansetron 4 mg을 투여하였으며 그 이후에 오심 증상은 소실되었다. 그리고, 1예에서 서맥이 관찰되었는데 이는 마취 유도 후 30분경에 다른 혈액학적 지표들의 변화 없이 심박동수가 50회 이하로 떨어졌으나 별다른 처치 없이도 이내 정상화되었다. 그 외에 호흡저하 등과 같은 부작용은 관찰되지 않았다(Table 5).

대상 환자 모두에서 의식은 명료하였고, 퇴원 시에도 감각 이상이 관찰된 경우는 없었으며 퇴원 후에도 이상감각을 호소한 환자는 없었다.

고 찰

비뇨기과 수술 중에서도 특히 경요도 전립선 절제술이나 경요도 방광 절제술 같은 경우에는 수술 후까지 통증 감소를 통한 출혈 예방 등을 위해서도 특히 척추 마취를 선

호하는 실정이며 비뇨기와 의사들은 환자들에게 특별한 부작용이 없으면서도 수술 후에도 통증 억제 효과가 어느 정도 지속되는 마취 방법을 원하고 있다. 이에 최근 들어 특별한 부작용은 없으면서도 척추 마취의 통증 억제 효과를 좀더 길게 유지할 수 있는 방법들이 연구되고 있는데 그 중에서도 널리 사용되고 있으며 수용성으로 흡수가 빠르고 부위 마취 시에 사용시 진정, 항불안, 기억 상실 등의 효과를 가지는 midazolam을 국소마취제와 함께 척수강 내로 투여하는 시도들이 이루어지고 있다.⁵⁻⁸⁾

Midazolam은 1978년에 처음 소개되었으며 수용성의 imidazobenzodiazepine이라고 알려져 있으며,¹²⁾ 현재는 중환자 관리나 마취 유도 시에 진정제나 마취 보조제로 많이 사용되고 있다.^{13,14)} 척수강 내로 투여된 midazolam은 특징적으로 benzodiazepine GABA-A (gamma amino butyric acid) receptor complex에 의해 그 작용을 나타낸다고 알려져 왔으며,¹⁵⁾ 이런 작용은 GABA-A 길항제인 flumazenil이나 bicucullin을 척수강 내로 투여하면 그 작용을 역전시킬 수 있다고 알려져 있었다. 또한, 이런 midazolam의 효과는 아마도 non- μ 인 kappa 수용체에 의한 것이라고 생각되어 왔었다.¹⁶⁾ 그러나, 최근의 연구 결과들에 의하면 척수강 내로 투여된 midazolam이 척수의 delta 수용체에 작용하는 endogenous opioid의 분비와 관련되어 있다고 여겨지며 이런 nociceptive effect는 delta 수용체에 선택적인 opioid 길항제 naltrindole에 의해 억제된다고 알려져 있다.¹⁷⁾ 하지만, midazolam 역시 다른 benzodiazepines과 마찬가지로 용량 의존적으로 호흡기계나 심혈관계에 영향을 미침으로 주의를 해야 한다고 알려져 있다.¹⁸⁾

본 연구에서는 척수강 내로 국소마취제와 midazolam을 함께 투여하여 피부분절 T10 부위가 차단된 최초 시간을 비교했을 때 척추 마취 유도를 하는 초기에도 midazolam은 차단 정도에 별다른 영향을 주지 않았으며 최고 감각 차단높이에도 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다. 또한, 운동 및 감각 신경의 차단이나 회복 능력에도 별 다른 차이를 보이지는 않았다. 이는 Van Zundert 등의¹⁹⁾ 연구나 Son 등의²⁰⁾ 연구 결과들과서와 같이 2 mg/0.4 ml 정도의 midazolam의 첨가로 인한 농도의 회석과 용적의 증가로는 용량이 3 ml로 일정하게 유지되는 한 농도 및 용적의 변화가 척추 마취에 따른 감각 및 운동 차단의 높이나 정도에는 영향을 미치지 않는다는 연구결과와 일치한다 할 수 있겠다. 그러나, 최초 진통제를 필요로 하는 시간으로 확인한 결과 두 군 간에 유의한 차이가 있는 것으로 보아 midazolam이 술후에 진통작용을 연장시켜 준다고 생각된다. 이런 결과는 Yegin 등에⁸⁾ 의한 연구 결과에서처럼 척수강 내로 국소마취제와 함께 투여된 midazolam은 운동 및 감각 신경의 차단이나 회복에는 별다른 영향이 없고 통증억제 효과만 가진다고 할 수 있을 것이다. 하지만, 이에 대해 서로 다른 결과들을 보여

주는 연구들도 있다. Batra 등에⁵⁾ 의하면 척수강 내로 국소마취제와 midazolam을 함께 주었을 때, 운동 신경의 차단 및 회복에는 차이가 없으나 감각 신경의 차단이나 회복에는 차이가 있고, midazolam이 술 후 통증 억제 효과를 가진다 하였다. 반면 Bharti 등은⁷⁾ 운동, 감각 신경 모두에 차이가 있고 통증 억제 효과도 가진다고 하였다. 이런 결과들로 볼 때 척수강 내로 국소마취제와 함께 투여된 midazolam이 척추 마취 자체에 미치는 영향에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 국소마취제와 midazolam을 척수강 내에 함께 투여한 후 BIS score^{9,10)}와 OAA/S scale score¹¹⁾를 이용해 midazolam이 척추 마취 시의 진정 정도에 미치는 영향을 살펴해보았다. BIS를 이용해 관찰한 결과 대조군인 B군에서는 BIS score가 95.2 ± 3.6 로 관찰되었으나, midazolam을 첨가한 BM군에서는 BIS score가 90.7 ± 5.8 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한, OAA/S scale score를 비교하더라도 B군에서는 score가 4.7 ± 0.4 로 나타났으나, BM군에서는 4.0 ± 0.6 로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 본 연구에서는 일반적으로 임상에서 진정 작용을 나타낸다고 생각하는 BIS점수인 90점 미만으로까지 내려가지는 않았으나 Liu 등의²²⁾ 연구에서처럼 midazolam을 사용했을 때, OAA/S scale score가 4인 경우에 BIS score가 90.3 ± 4.5 로 나타난 연구 결과를 참고할 때 척수강 내에 투여한 midazolam은 진정 작용을 가진다고 할 수 있겠다. 그리고, midazolam은 용량 의존적 양상으로 효과를 나타낸다는 점을 고려할 때,¹⁸⁾ midazolam의 양을 더욱 늘려서 투여하면 임상적으로 더욱 의미있는 수준까지 BIS 및 OAA/S scale score가 내려갈 것으로 생각되기는 하나, 양의 증가로 인한 부작용의 가능성을 고려해 볼 때 적절한 양에 대해서도 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

척수강 내에 midazolam을 투여한 경우의 부작용으로는 쥐나 토끼를 이용한 몇몇 동물실험에서 신경독성의 증거가 되는 조직학적 변성을 보인 예가 있다고 보고된 적이 있다.²³⁻²⁵⁾ 그러나, 이와는 상반된 연구 결과들에서는 척수강 내에 투여된 midazolam에 의한 신경독성의 증거가 되는 조직형태학적 변화가 관찰되지 않는다고 보고하였으며²⁶⁻²⁹⁾ Nishiyama 등도³⁰⁾ 사람의 뇌척수액을 이용한 실험 연구에서 bupivacaine에 midazolam의 첨가는 pH 및 투명도에 있어 임상 용량에서는 신경 독성이 없다고 하였다.

척추 마취 시에는 여러 가지 다양한 형태의 부작용이 나타날 수 있다.³¹⁾ 그 중에서 저혈압, 서맥, 호흡 저하나 오심, 구토 등은 비교적 흔한 부작용이라고 알려져 있다. 본 연구에서는 bupivacaine만을 사용한 B군에서는 별다른 부작용이 관찰되지 않았으나, midazolam을 함께 투여한 BM군에서는 2예에서 저혈압이 발생하였으며 1예에서 서맥이 발생하였

으나 그 이외에서는 부작용이 관찰되지 않았다. 서맥이 관찰된 경우에는 특별한 조치가 없이 이내 활력징후가 정상화되었다. 마취 유도 후 20분경에 발생한 1예의 저혈압의 경우에는 ephedrine 8 mg 투여 후 활력징후가 곧 정상화되었다. 다른 1예의 저혈압의 경우에는 마취 유도 후 40분경에 갑작스럽게 오심이 동반된 저혈압이 발생하였는데 ephedrine 8 mg을 투여하고 난 이후에 활력징후는 좋아졌으나 오심이 지속되어 ondansetron 4 mg을 주고 나서 환자의 오심 증상이 사라졌다. 특히 이 경우에는 증상 발생 이전에는 95와 3정도로 유지되던 BIS와 OAA/S scale score가 증상 발생 10분전부터 98에서 87로, 5에서 3으로 떨어지고 나서 발생했으며, 이후로는 지속적으로 BIS와 OAA/S scale score가 85에서 80사이, 3정도로 관찰되었다. 이 당시 SaO₂는 97에서 94%로 떨어졌으나 이후 계속 유지되었다. 척추 마취 시에 발생하는 오심 및 구토는 혈압 하강에 따른 뇌혈류의 저하에 의한 뇌의 저산소혈증이나 절전교감신경 차단에 의한 소화관 연동운동의 항진 등에 의해 주로 발생된다고 하며, 그 이외에 간혹 술 중 내장의 견인 등과 같은 미주신경의 견인 혹은 자궁의 견인 등에 다양한 원인에 의해 발생할 수 있지만³¹⁾ 본 저자들은 증상 발생 10분 전에 BIS와 OAA/S scale score의 변화된 점을 고려하면 midazolam의 작용에 의한 것임을 배제할 수 없다고 추측한다. 이런 점으로 보아 척수강 내에 국소마취제와 midazolam을 함께 투여하는 경우에 발생할 수 있는 부작용에 대해서 좀더 다각적인 연구가 필요하다고 여겨진다.

요약하면 본 연구에서는 국소마취제와 함께 척수강 내로 투여된 midazolam은 척추 마취 시의 감각 및 운동 차단의 정도에는 별다른 영향을 미치지 않지만 통증 억제 효과가 있었으며 또한 진정작용의 효과가 있다고 여겨지므로 이에 척수강 내에 투여하는 midazolam의 적절한 용량과 부작용에 대해서 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.
- Howksworth C, Serpell M: Intrathecal anaesthesia with ketamine. *Reg Anaesth* 1998; 23: 283.
- Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W: α_2 -adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
- Liu SS, Hodgson PS, Moore JM, Trautman WJ, Burkhead DL: Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 710-7.
- Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reddy GM: Addition of intrathecal midazolam to bupivacaine produces better post-operative analgesia without prolonging recovery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 519-23.
- Lee YM, Kim MH, Choi YJ, Choi SJ, Kim JA: The effect of intrathecal midazolam on bupivacaine induced spinal anesthesia after hemorrhoidectomy. *Korean J Anesthesiol* 2000; 38: 404-8.
- Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL: Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1101-5.
- Yegin A, Sanli S, Dosemeci L, Kayacan N, Akbas M, Karsli B: The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 658-62.
- Johansen JW, Sebel PS: Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.
- Michael EM: Monitoring the nervous system. In: *Clinical anesthesia practice*. 2nd ed. Edited by Robert RK, Nikolaus G, Emilio BL, Joachim SG: Philadelphia, W.B. Saunders Company. 2002, pp 429-30.
- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
- Jen WC, Paul FW: Nonopioid intravenous anesthesia. In: *Clinical anesthesia*. 4th ed. Edited by Paul GB, Bruce FC, Robert KS: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, pp 334-5.
- Young CC, Prielipp RC: Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17: 843-62.
- Liu LL, Gropper MA: Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit: a guide to drug selection. *Drugs* 2003; 63: 755-67.
- Edward M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS, Chir B: On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990; 73: 273-7.
- Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS: Naloxone reverses the spinal analgesic effects of midazolam. *Br J Anaesth* 1989; 62: 233-4.
- Goodchild CS, Guo Z, Musgreave A, Gent JP: Antinociception by intrathecal midazolam involves endogenous neurotransmitters acting at spinal cord delta opioid receptors. *Br J Anaesth* 1996; 77: 758-63.
- Crawford ME, Jensen FM, Toftdahl DB, Madsen JB: Direct spinal effect of intrathecal and extradural midazolam on visceral noxious stimulation in rabbits. *Br J Anaesth* 1993; 70: 642-6.
- Van Zundert AAJ, Grouls RJE, Kotsten HHM, Lambert DH: Spinal anesthesia: volume or concentration-what matters. *Reg Anesth* 1996; 21: 112-8.
- Son SC, Ahn MJ, Jo Jo: Volume and concentration using the hyperbaric bupivacaine in spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 1999; 7: 603-7.
- Valentine JM, Lyons G, Bellamy MC: The effect of intrathecal midazolam on post-operative pain. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 589-93.
- Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predict the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-9.

23. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R: Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75: 91-7.
 24. Svensson BA, Welin M, Gordh T, Westman J: Chronic subarachnoid midazolam (Dormicum) in the rat: morphological evidence of spinal cord neurotoxicity. *Reg Anesth* 1995; 20: 426-34.
 25. Erdine S, Yucel A, Ozyalcin S, Ozyuvaci E, Talu GK, Ahiskali B, et al: Neurotoxicity of midazolam in rabbit. *Pain* 1999; 80: 419-23.
 26. Serrao JM, Kackenzie JM, Goodchild CS, Gent JP: Intrathecal midazolam in the rat: an investigation of possible neurotoxic effects. *Eur J Anaesthesiol* 1990; 7: 115-22.
 27. Schoeffler P, Auroy P, Bazin JE, Taxi J, Woda A: Subarachnoid midazolam histological study in rats and reports of its effect on chronic pain in humans. *Reg Anesth* 1991; 16: 329-32.
 28. Schwieger IM, Jorge-Costa M, Pizzolato GP, Forster A, Morel DR: Intrathecal midazolam reduces isoflurane MAC and increases the apnoeic threshold in rats. *Can J Anaesth* 1994; 41: 144-8.
 29. Nishiyama T, Sugai N, Hanoaka K: Acute phase histopathological study of spinally administered midazolam in cats. *Anesth Analg* 1999; 89: 717-20.
 30. Nishiyama T, Sugai N, Hanaoka K: In vitro changes in the transparency and PH of cerebrospinal fluid caused by adding midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 27-31.
 31. Cheun JK, Chung JK, Bae JJ, Kim JM, Kim AR, Lee JK, et al: Spinal anesthesia for clinicians. Seoul, Koon Ja Publishing Inc. 2001, pp 155-70.
-