

상복부 수술 환자에서 경막외 Morphine의 술전 투여와 술중 투여시 진통 효과 비교

전북대학교 의과대학 마취과학교실

김윤희 · 유래호 · 고성훈 · 한영진 · 최 훈

= Abstract =

Effect of Preoperative Analgesia with Epidural Morphine in Upper Abdominal Surgery

Yun Hee Kim, M.D., Rae Ho Yoo, M.D., Seong Hoon Ko, M.D.
Young Jin Han, M.D. and Huhn Choe, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonbuk National University Medical School,
Chonju, Korea

Background: Preoperative analgesia may prevent nociceptive inputs generated during surgery from sensitizing central neurons and therefore may preempt postoperative pain. Although preemptive analgesia has shown to decrease postinjury pain in animals, studies in human are not consistent. We studied whether epidural morphine injection before surgical incision could affect postoperative pain and analgesic demands, compared with injection after removal of specimen.

Methods: Forty patients scheduled for radical subtotal gastrectomy were randomly assigned to one of two groups for prospective study in a double-blind manner. Group 1 received an epidural injection of 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline before surgical incision, and group 2 after removal of specimen. Postoperative pain relief was provided with I.V. patient controlled analgesia (PCA) system. Numerical rating scales for pain and mood, Prince Henry Hospital scores for pain, cumulative PCA analgesic consumptions, and incidence of side effects were assessed at 2, 6, 12, 24, 48 hours after operation.

Results: Cumulative PCA analgesic consumption in group 1 was significantly less than in group 2 at 2, 6 hours after surgery. Pain scores and the incidence of side effects were similar in both groups.

Conclusions: Preoperative analgesia with epidural morphine showed little difference in patient controlled analgesic consumption after upper abdominal surgery compared to intraoperative morphine.

Key Words: Analgesia: Preemptive. Analgesics: Morphine. Anesthetic techniques: epidural. Pain: Postoperative.

서 론

술후에 초래되는 통증은 환자의 고통뿐만 아니라
각 장기에 유해한 영향을 미치고¹⁻²⁾ 술후 합병증이
나 사망률에도 영향을 미칠 수 있으며, 경우에 따라

서는 만성 통증으로 이행되어 환자들이 난치성 질
병으로 고생하게 되기도 한다. 이와 같은 이유로 술
후 통증은 적절한 치료를 통해 조절되어야 하며, 술
후 통증 관리 방법의 개발을 위해 많은 연구가 행
해지고 있다.

선행 진통(preemptive analgesia)이란 국소마취제나

마약제 또는 기타 여러 가지 방법 등을 수술이 시작되기 전에 미리 적용하여 자극에 따른 뇌척수 후각의 과민 반응, 즉 중심 감각을 예방하여 수술 통증을 관리하는 방법으로 최근 수술 통증 관리의 새로운 개념으로 도입되고 있다. 그 방법으로 말초에서는 지각신경을 따라 국소마취제의 국소 침윤이나 신경 차단 등으로 직접 할 수 있고, 중추신경에서는 비스테로이드성 소염진통제, 국소마취제나 마약제를 이용하여 단독 또는 복합적으로 할 수도 있다.³⁾

그러나 이들 방법의 임상적인 효과를 증명한 여러 문헌이 있는 반면,^{4~6)} 일부의 연구에서는 의미 있는 효과가 없다는^{7~9)} 상반된 결과를 보이고 있다.

이에 저자들은 morphine을 경막외로 수술 시작 전에 투여하여, 같은 약물을 수술 중에 투여한 군과 진통 효과를 비교하고, 중추신경계의 감각을 예방하는 효과가 있는지 알아보려고 본 실험을 실시하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 근치적 위아전절제술 (radical subtotal gastrectomy)이 계획된 환자로, 미국 마취과학회 전신 상태 분류상 1, 2군에 해당되는 40명의 환자에게 수술 전날 환자를 방문하여 통증자가조절장치 (PCA, patient controlled analgesia, Walkmed[®], Medex, U.S.A.)의 작동법을 설명하였다. 70세 이상, 관상동맥 질환, 울혈성 심부전증, 심방박 질환, 신, 간 질환이 있는 환자 및 경막외마취가 적합하지 않다고 생각되는 환자는 제외하였다. 대상 환자는 무작위로 두 군으로 나누었으며, 저항 소실법으로 제 7~8 또는 8~9흉추간에 경막외 카테테르(Abott, Ireland)를 거치하였다. 경막외 카테테르 삽입후 이중 맹검법으로 1군 (20명)에게는 피부절개 전 morphine 3 mg과 생리식염수 혼합액 8 ml를 경막외 투여하고, 장기 적출 후 생리식염수 8 ml를 경막외 투여하였으며, 2군 (20명)에게는 피부 절개전에 생리식염수 8 ml를 경막외 투여하고 장기 적출 후 morphine 3 mg과 생리식염수 혼합액 8 ml를 경막외 투여하였다.

모든 대상 환자에게 전투약은 하지 않았으며 succinylcholine chloride 사용에 따른 속상수축 예방을 위해 pancuronium 0.01 mg/kg을 정주한 다음, thiopental sodium 4~6 mg/kg을 정주하여 전신마취를 유도하

고 succinylcholine chloride 1.5 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였으며, enflurane-N₂O-pancuronium으로 마취를 유지하였다. 수술 중에는 다른 진정제나 진통제는 사용하지 않았으며, 수술 후 회복실에서 환자의 의식이 완전히 회복된 후 통증에 따라 환자 스스로 통증자가조절장치의 버튼을 눌러 정맥로를 통하여 진통제를 투여받도록 하였다.

통증자가조절장치에 사용된 약물은 백선기등¹⁰⁾의 균형 진통을 근거로 한 표준용액으로 morphine 60 mg과 ketorolac 180 mg, droperidol 5 mg에 생리식염수를 혼합하여 총 60 ml가 되게 한 것으로 기초주입 (basal infusion)을 하지 않고, 1회 주입량은 1.5 ml로 하여 환자가 버튼을 눌렀을 때만 약물이 주입되도록 하였으며, 폐쇄간격 (lockout interval)은 10분, 시간당 최대 주입 횟수는 4회로 제한하였고 투여된 총량을 기록하였다.

수술 종료 후 2, 6, 12, 24, 48시간에 통증 정도와 기분 정도, 투여된 진통제의 양과 부작용 발생을 관찰 기록하였으며 통증의 정도는 통증이 전혀 없는 경우를 0, 가장 심한 통증을 10으로 한 수치통증등급 (numerical rating scale: NRS)과 복부 수술 후 통증 평가에 통용되는 Prince Henry Hospital score (PHS: 기침을 하여도 통증이 없는 경우 0, 심호흡시 통증이 없으나 기침을 하여 통증이 있는 경우 1, 휴식시 통증이 없으나 심호흡시 통증이 있는 경우 2, 휴식 상태에서 약간의 통증이 있는 경우 3, 휴식상태에서도 심한 통증이 있는 경우를 4)를 이용하여 측정하였다. 기분정도는 기분이 가장 안 좋은 상태를 0, 최고인 상태를 10으로 하여 NRS로 측정하였다.

통계학적 검정은 두 군간의 통증자가조절장치 누적 진통제 사용량 비교시 unpaired t-test를 이용하였고, 통증 정도와 기분 정도, PHS 비교시 Mann-Whitney U test를 사용하였으며, 합병증 발생 빈도는 chi-square test를 이용하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 양군 대상 환자의 성별, 나이, 몸무게, 키, 수술 시간은 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 1군에서 약물 투여후 피부 절개까지 18.3±4.8분이 소요되었고, 2군에서 피부 절개후 약물 투여까지 125.2±

43.6분이 소요되었다(Table 1).

2) 통증자가조절장치를 이용한 누적 진통제 사용량은 1군에서 2시간과 6시간에 각각 1.1 ± 0.4 ml, 2.1 ± 0.9 ml로 2군의 2.5 ± 0.5 ml, 4.4 ± 0.9 ml에 비해 통계적으로 유의하게 적었으나, 그 이후는 유의한 차이가 없었다(Fig 1).

3) 통증 정도는 NRS과 PHS 모두 양군간 유의한 차이를 보이지 않았으며 기분 점수 (NRS mood)도

양군간 유의한 차이가 없었다(Table 2, 3, 4).

4) 수술 후 통증 치료 기간중 morphine 사용에 따른 오심, 구토, 요저류, 졸림증, 소양증의 발생 빈도

Table 1. Demographic Data of the Patients and Duration of Operation

	Group 1	Group 2
Sex (male/female)	15/5	15/5
Age (year)	52.4 ± 10.3	55.8 ± 9.3
Height (cm)	161.4 ± 6.0	163.1 ± 6.9
Weight (kg)	56.1 ± 9.0	57.5 ± 10.9
Duration of operation (min)	266.0 ± 37.1	245.2 ± 52.3

Values are mean \pm S.D.

Group 1: Patients who received 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline epidurally before the surgical incision.
Group 2: Patients who received the same analgesic regimen as group 1 after the removal of the specimen.

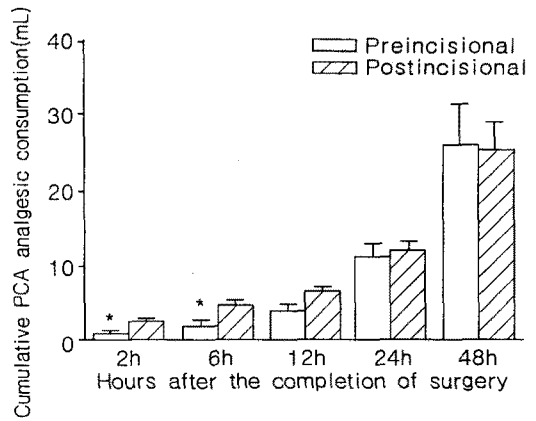


Fig. 1. Cumulative PCA analgesic consumption following time after operation. Data are expressed as mean \pm SD. *: Significant difference between groups ($P < 0.05$). Analgesic consumption was reduced in preincisional group at 2 and 6 hours after operation. Thereafter, there was no difference in analgesic consumption between the preincisional and post incisional groups.

Table 2. Numerical Rating Scales for Pain at 2, 6, 12, 24 and 48 hours after Surgery

Group \ Time(hr)	2	6	12	24	48
Group 1	4.3 ± 2.3	3.9 ± 2.3	3.7 ± 2.1	4.1 ± 2.2	4.1 ± 2.2
Group 2	4.4 ± 2.7	3.4 ± 2.4	3.2 ± 2.0	3.1 ± 2.4	2.6 ± 2.2

Values are mean \pm S.D.

Group 1: Patients who received 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline epidurally before the surgical incision.
Group 2: Patients who received the same analgesic regimen as group 1 after the removal of the specimen.

Table 3. Prince Henry Hospital Score for Pain at 2, 6, 12, 24 and 48 hours after Surgery

Group \ Time(hr)	2	6	12	24	48
Group 1	1.5 ± 0.9	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.5	1.3 ± 1.0	1.1 ± 1.0
Group 2	1.8 ± 1.2	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.0	1.3 ± 0.9	0.9 ± 0.6

Values are mean \pm S.D.

Group 1: Patients who received 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline epidurally before the surgical incision.
Group 2: Patients who received the same analgesic regimen as group 1 after the removal of the specimen.

Table 4. Numerical Rating Scales for Mood at 2, 6, 12, 24 and 48 Hours after Surgery

Group \ Time(hr)	2	6	12	24	48
Group 1	6.0±1.8	6.0±2.2	6.1±2.0	5.6±2.5	5.9±2.8
Group 2	6.3±2.5	6.8±2.1	6.8±2.1	6.9±2.5	6.9±2.4

Values are mean±S.D.

Group 1: Patients who received 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline epidurally before the surgical incision.

Group 2: Patients who received the same analgesic regimen as group 1 after the removal of the specimen.

Table 5. Incidence of Side Effects

	Group 1	Group 2
Nausea & Vomiting	1	—
Urinary retention	2	1
Somnolence	1	2
Pruritus	1	—

Group 1: Patients who received 3 mg of morphine in 8 ml of 0.9% saline epidurally before the surgical incision.

Group 2: Patients who received the same analgesic regimen as group 1 after the removal of the specimen.

에서 양군간 유의한 차이를 보이지 않았으며, 호흡 억제제를 보인 환자도 없었다(Table 5).

고 찰

수술등의 조작에 의한 말초 조직 손상은 화학 물질을 분비하여 말초 침해 수용체를 감각시키고, 지속적인 말초 침해 수용체의 흥분 전달은 중심 감각을 일으키는데, 이는 척수 후각에 나타나는 신경원의 과민 반응을 말하는 것으로, 조직 손상시 척수 후각이 A-δ와 C-fiber에 의해 전도된 input보다 통증의 강도나 기간면에서 훨씬 증폭된 output를 투사하여 심한 통증을 인지하게 된다. 중심 감각의 결과로 척수의 수용영역이 확장되고 통증의 역치가 감소되고 반응 기간이 연장되는데 이를 wind up이라 하며 수술 후 통증의 가장 중요한 원인이 된다. 이렇게 척수 후각에서 통증 정도가 증폭되는데, 여기에 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 관여하고, 유전자 표현등이 동반되는 것으로 알려져있다.^{3,11,12)}

따라서 유해한 자극에 의해 말초, 혹은 중추신경

계의 감각이 발생하기 전에 예방적으로 통증 경로를 차단하면 술후 통증을 줄일 수 있다는 것이 선행진통의 기본 개념이며,¹³⁾ NMDA 수용체 길항제,¹⁴⁾ 국소마취제,¹⁵⁾ 비스테로이드 소염진통제,^{16,17)} 아편양제제^{18~24)} 등을 수술 전에 투여하여 말초나 중추의 감각을 예방하는지에 대한 연구가 진행되고 있다.

Dickenson등¹⁸⁾은 포르말린 자극 전에 투여한 척수강내 morphine이 포르말린 자극 후 투여한 경우보다 C-fiber반응을 더욱 억제하였다고 보고하였으며, Abram등¹⁹⁾은 흰쥐에서 포르말린 투여 전에 척수강내로 morphine을 투여하여 통증 과민 반응을 예방할 수 있었다고 보고하였다. 또한 Tolle등²⁰⁾은 흰쥐에서 자극 전에 morphine을 정주하여 척수내에서 유전자 표현 발생을 감소시켰다고 보고하였다.

그러나, 대부분의 동물 실험과는 달리, 수술 자극 전에 투여한 마약성 진통제가 술후 통증 과민 상태를 예방할 수 있는지에 대한 임상 연구는 아직 논란의 여지가 있다.^{4,21~24)} Tversky등⁴⁾은 전자궁적출술을 시행받은 환자에서 fentanyl을 투여하여 술후 통증 과민 상태를 예방하였다고 보고하였고, McQuay등²¹⁾은 마약성 진통제의 전처치가 술후 진통제 투여 시기를 지연시킨다고 보고하였으며, Richmond등²²⁾은 수술 전에 morphine을 정주하여 술후 진통제 요구량을 감소시켰으며 통증 과민을 예방하였다고 보고하였다. 또한 Negre등²³⁾도 경막의 morphine 5 mg을 수술 전에 투여하여 이를 시행하지 않은 대조군에 비해 진통 효과가 우수하였으며, 안은경등²⁴⁾의 연구에서도 수술 전에 morphine 0.1 mg/kg을 정주하여 술중에 투여한 군에 비하여 진통 효과가 우수하였다. 최근의 연구들^{25,26)}은 morphine을 손상된 말초 조직에 투여함으로써 통증의 정도나 진통제 요구량을 감소시킬 수 있음을 보고하였는데 이는 morphine이

척수에서 중추 감각을 억제할 뿐만 아니라, 말초 감각 억제와도 연관이 있을 것으로 설명된다. 그러나 Campbell등²⁷⁾은 마약성 진통제를 술전과 술후에 투여한 군간에 통증 정도와 진통제 요구량에서 차이가 없었다고 보고하였으며, Wilson등²⁸⁾도 alfentanil을 수술 자극 전과 자극 후에 투여한 군간에 술후 진통제 요구량에 있어서 차이가 없다고 보고하였다.

따라서 morphine의 선행진통 효과를 좀더 확실하게 하고자 본 연구를 시행하였는데, 경막외 morphine 3 mg을 술전에 투여한 군이 술중에 투여한 군에 비해서 술후 2시간, 6시간에 통증자가조절장치를 이용한 누적 진통제 사용량의 감소를 보였으나 그 이후에는 차이가 없었고, 통증정도도 차이가 없었다.

Kissin²⁹⁾은 선행 진통의 효과가 나타나지 않는 원인을 5가지로 설명하였는데, 선행진통이란 용어를 정의하는데 있어서 문제점이 있고, 불충분한 유해 자극의 차단이나, 대조군에도 부분적인 선행진통의 효과가 있을 수 있으며, 유해 자극의 강도가 낮아지지 연구결과를 측정하는데 있어 문제점이 있을 수 있다고 하였다. 수술 자극 전에 약물을 투여하는 것이 수술 자극 후 약물을 투여하는 것보다 더욱 효과적이라는 것이 좁은 개념의 선행 진통이며, 수술 동안과 수술후 초기에 유해 자극을 차단함으로써 술후 통증을 감소시킨다는 것이 넓은 개념의 선행 진통이다. 수술에 따른 강한 자극은 피부 절개시 뿐만 아니라, 손상 조직으로부터 나오는 여러 화학 물질과 효소에 의해서 수술 후까지 지속되기 때문에 중추 신경 기능의 변성을 예방하기 위해서는 수술 전기간은 물론 수술후까지 통증을 차단해 주어야 한다. 본 연구에서 술전 투여군이 술중 투여군과 큰 차이가 없었는데, 장기 적출후 투여한 morphine이 수술후의 염증에 의한 중추 감각을 예방할 가능성이 있으며 이것은 넓은 개념의 선행 진통 효과로 볼 수 있다. 다른 원인으로 수술중 유해자극의 완전한 차단이 수술후 통증을 감소시킬 수 있는데 본 연구에서 사용된 경막외 morphine 3 mg이 수술에 따른 모든 유해자극을 완전히 차단하지 못했을 가능성이 있다. Moller등³⁰⁾에 의하면 T4~S5에 이르는 광범위한 경막외 마취만이 하복부 수술시의 코르티솔 반응을 예방할 수 있다고 하였다. 그외에도 최근 연구에 따르면 아산화질소도 선행 진통 효과를 갖는다고 보고하였는데³¹⁾ 양군 모두에서 사용되었으므로

로 대조군에서 일부 선행 진통 효과를 공유하였다고 볼 수 있다. 또한 본 연구에서 통증자가조절장치를 이용하여 진통효과를 평가하였는데, 실제 진통제 요구량은 통증에 의해서만이 아니라 술후 다른 요소, 즉, 환자의 기분 상태, 불안감, 회복에 대한 기대 정도등 여러 가지 여건에 따라서도 좌우되는 경우가 많으므로 이러한 평가 방법에 있어서도 문제가 있을 수 있다고 사료된다.

본 연구의 결과 근직적 위아전절제술을 시행 받은 환자에서 경막외 morphine 3 mg을 술전에 투여한 군이 술중에 투여한 군에 비하여 술후 2시간과 6시간에 진통제 사용량의 감소를 보였으나, 12시간 이후에는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그러나 이러한 결과가 중추 감각을 예방하지 못했기 때문이라고 생각되지는 않으며, 앞서 기술된 여러 원인들 때문에 차이가 없었던 것으로 사료된다. 더불어 선행 진통의 정확한 기전과 그 효과를 높일 수 있는 방법에 대한 추후 연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Cousins MJ: Acute pain and the injury response immediate and prolonged effects. *Reg Anesth* 1989; 14: 162-79.
- 2) Weissman C: The metabolic response to stress; An review and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-27.
- 3) Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
- 4) Tverskoy M, OZ Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-9.
- 5) Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
- 6) Katz J, Klairoux M, Karanagh BP, Roger S, Redahan C, Sandler AN: Preemptive lumbar epidural anesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain* 1994; 59: 395-402.
- 7) Willson RJT, Leith S, Jackson IJB, Hunter D: Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. *Anaesthesia* 1994; 49: 591-3.

- 8) Dahl JB, Hansen BL, Hjorts ϕ NC, Erichsen CJ, M ϕ iniche S, Kehlet H: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
- 9) 김동희, 박충학, 이상철: 술전 마취제 침윤법이 복식 전 자궁 절제술 환자의 술후 진통제 요구량에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 513-8.
- 10) 백선기, 한영진, 최 훈: 술후 통증에 대한 morphine, ketorolac, droperidol의 혼합정주에 의한 균형진통 효과. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1448-56.
- 11) McQuay HJ, Dickenson AH: Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anesthesia* 1990; 45: 101-2.
- 12) Dubner R, Ruda MA: Activity dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.
- 13) Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-90.
- 14) Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A: Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1161-5.
- 15) Ejlersen E, Andersen HB, Elliasen K, Mogensen T: A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.
- 16) Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre-and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 420-4.
- 17) Campbell WI, Kendrick R: Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anesthesia* 1990; 45: 763-6.
- 18) Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987; 30: 349-60.
- 19) Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 1993; 78: 713-21.
- 20) Tolle TR, Schadrack J, Castro-Lopes JM, Evan G, Roques BP, Zieglensberger W: Effects of ketatorphan and morphine before and after noxious stimulation on immediate-early gene expression on rat spinal cord neurons. *Pain* 1994; 56: 103-12.
- 21) McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Post-operative orthopaedic pain: the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
- 22) Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ: Preoperative morphine preempts postoperative pain. *Lancet* 1993; 342: 73-5.
- 23) Négre I, Guéneron JP, Jamali SJ, Monin S, Ecoffey C: Preoperative analgesia with epidural morphine. *Anesth Analg* 1994; 79: 298-302.
- 24) 안은경, 윤덕미, 김종훈, 이윤우, 김종래, 석미자: 선제 무통법에 의한 술후 통증 완화. *대한마취과학회지* 1996; 30: 479-86.
- 25) Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-91.
- 26) Heine MF, Tillet ED, Tsueda K, Loyd GE, Schroeder JA, Vogel RL, et al: Intraarticular morphine after arthroscopic knee operation. *Br J Anesth* 1994; 73: 413-5.
- 27) Campbell WI: Analgesic side effects and minor surgery; which analgesic for minor and day-case surgery? *Br J Anesth* 1990; 64: 617-20.
- 28) Wilson RJ, Leith S, Jackson IJB, Hunter D: Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anesthesia* 1994; 49: 591-3.
- 29) Kissin I: Preemptive analgesia: Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.
- 30) Moller IW, Hjortso E, Ktratz T, Wandall E, Kehlet H: The modifying effect of spinal anesthesia in intra-and postoperative adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 266-9.
- 31) Goto T, Marota JJA, Crosby G: Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. *Anesthesiology* 1994; 80: 409-16.