전자궁적출술후 경막외 Bupivacaine, Fentanyl과 Epinephrine의 혼합액에 Clonidine 첨가시 진통효과

조선대학교 의과대학 마취과학교실

최 성 수 · 소 금 영 · 정 종 달

= Abstract =

The Effects of Epidural Clonidine Added to Bupivacaine, Fentanyl and Epinephrine after Total Abdominal Hysterectomy

Sung Soo Choi, M.D., Geum Young So, M.D. and Chong Dal Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea

Epidurally administered clonidine, a selective α_2 -adrenergic agonist, has been reported to produce postoperative analgesia.

The aim of this study was to see if the addition of a small dose of clonidine to a mixture of bupivacaine, fentanyl and epinephrine prolonged the duration of analgesia and reduce the number of injections or the total bupivacaine requirement and the incidence of side effects.

Forty patients presenting for TAH in ASA physical status 1 or 2, were randomly divided into two groups : group 1 was given a 10 ml epidural solution of bupivacaine 12.5 mg combined with fentanyl 50 μ g and epinephrine 50 μ g ; group 2 was given the same solution with clonidine 75 μ g.

Changes in the systolic and diastolic blood pressure and the pulse rate were recorded at 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes after drug administration, and the analgesic effects were assessed by measuring pain score (Prince Henry Score), analgesic duration, total bupivacaine requirement for 24 hours and side effect.

The results were as follows:

- 1) Heart rate changed little in group 1 and decreased significantly in group 2.
- 2) Systolic and diastolic blood pressure decreased significantly in all groups (earlier in group 2 than in group 1).
- 3) The mean duration of analgesia was significantly prolonged in group 2, compared with group 1 (437 min in group 2 ; 229 min in group 1). For 24 hours after the first injection, numbers of injections (6 in group 1 ; 3.15 in group 2) and total bupivacaine requirements (75.0 mg in group 1 ; 39.1 mg in group 2) were significantly reduced.
- 5) The side effects including hypotension, nausea and vomiting, pruritus, and respiratory depression were not significantly different from each other.

These results show that epidurally administered clonidine helps to prolong analgesic duration, and decreased need for supplemental bupivacaine, after lower abdominal surgery.

Key Words : Clonidine, Epidural bupivacaine, Analgesic duration.

서 론

수술후 통증을 완화시키기 위해서 여러 방법이 시

행되고 있으며, 특히 경막외강에 마약류(opioid)와 국소마취제(local anesthetics)를 주입하는 방법이 널리 이용되고 있다^{1,2)}. 경막외로 투여한 마약류는 강력한 진통효과를 나타내지만 호흡억제와 오심 및 소양증

같은 부작용이 발생한다³⁴⁾. Bupivacaine은 경막의 마취 및 수술후 진통에 널리 이용되고 있으며, 특히 수술후 통증치료를 위해 저농도로 사용시 운동신경을 거의 차단하지 않고 감각신경만을 차단하기 때문에 많이 이용되고 있다⁵⁾.

임상적으로 항 고혈압제로 많이 사용되는 clonidine은 아드레날린성 수용체 촉진제로서 척수강내나 경막외강으로 투여할 경우 진통효과와 진정 불안해소 및 심혈관계에 안정작용을 가지며^{6,7)}, 혈관 수축작용에 의하여 경막외로 투여한 마약류나 국소마취제의 효과를 강화시키고 이들 약제의 사용량을 감소시켜 부작용을 줄이고 작용시간은 연장시키는 작용이 있다고 한다^{8,9)}.

본 교실에서는 수술후 통증 치료에 있어서 bupivacaine, fentanyl 및 epinephrine 혼합물에 소량의 clonidine을 첨가하여 경막외강에 투여함으로써 진통 지속시간을 연장시키며 투여 횟수를 줄이고 bupivacaine의 총량을 감소시켜 발생가능한 부작용을 줄이기 위하여 다음과 같은 연구를 시행 비교 검토하여 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대 상

1994년 조선대학교 부속병원에서 전자궁적출술이 예정된 미국 마취과학회 신체상태 분류 기준상 1급과 2급에 해당하는 환자를 선택하였으며 부위마취가 금기된 환자는 제외하였다.

환자는 각 군당 20명씩 2군으로 나누었으며, 1군에서는 bupivacaine 12.5 mg, fentanyl 50 μ g, epinephrine 50 μ g을 2군에서는 bupivacaine 12.5 mg, fentanyl 50 μ g, epinephrine 50 μ g에 clonidine 75 μ g을 혼합하였으며, 경막외 약물 용량은 각군 모두 10 ml 용액으로 만들어 주입하였다.

2) 방 법

마취전 투약은 전신마취 유도 1시간전에 각군 모두에게 demerol 1 mg/kg 과 hydroxyzine 1 mg/kg을 근육 하였다. 환자가 수술실에 도착하면 전신마취

유도전 환자를 측위위로 눕혀 제 3-4 또는 4-5 요추간에 18G Tuohy 침을 사용하여 정중법으로 천자하여 저항소실법으로 경막외강을 확인 하고 2% lidocaine 3 ml와 epinephrine 15 μ g을 주입한 후 3-5분동안 관찰한 다음 지주막하와 혈관내로 주입되지 않았음을 확인 후 epidural catheter를 거치하였다.

마취는 부위마취를 시행하지 않고 전신마취를 시행하였는데 이는 수술후 동통관리의 비교관찰에 있어 마취 유도시 사용된 국소마취제의 영향을 최소화하기 위해서이며, 마취 유도는 thiopental sodium 5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg을 정주하고 100% O₂에 의한 양압조절호흡을 시행한 후 기관내 삽관을 시행하였으며, enflurane과 함께 N₂O와 O₂를 각각 2.5 L/min씩 이용하여 마취를 유지하였고, 근이완을 위하여 pancuronium 4 mg을 정주하였으며 필요시 추가하였다. 경막외 약물의 주입은 회복실에서 환자의 의식이 완전히 회복된 후 심한 통증을 느낄때 시행하였으며, 약물 주입 후 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120분에 CARDIACAP II monitor(DATEX, Helsinki, Finland)을 이용하여 혈압 및 심박수를 관찰하였다.

Pain score는 "Prince Henry Score(PHS)"를 이용하여 환자가 기침을 할때 통증을 느끼지 않는 경우를 0, 기침을 할때는 통증이 있으나 심호흡을 할 경우에는 통증이 없을 때를 1, 심호흡을 할 경우 통증이 있으나 휴식시에는 통증이 없을 때 2, 휴식시 약간의 통증이 있을 때 3, 휴식시 심한 통증을 호소하는 경우를 4로 측정 하였다¹⁰⁾. 진통 지속시간은 약물의 1차 주입 후 부터 pain score가 3에 이르는 시간으로 정하고 이때 2차 약물 주입을 시행하였으며, 경막외 마약류 및 국소마취제 주입에 따른 오심, 구토, 소양증, 서맥, 저혈압, 호흡억제등의 발생가능한 부작용을 관찰하였다.

결과에 대한 통계처리는 군내 비교에서 경막외 약물 투여전 혈압, 맥박에 대한 투여후 혈압, 맥박의 변화는 paired t-test로 하였고, 군간의 비교는 unpaired t-test로 하였으며, p 값이 0.05미만인 경우를 유의한 것으로보았다.

결 과

1) 심박수 변화

1군은 약물 주입 후 120분동안 통계학적 유의있는 변화는 없었으며 2군에서는 5분부터 유의있는 감소를 보였고 45분과 75분에서는 유의있게 감소하였으나($P<0.01$) 군간 비교에서는 유의있는 차이는 없었다 (Fig 1). 모든 군에서 평균 맥박수는 정상치를 나타내었다.

2) 혈압의 변화

수축기 혈압의 변화에 있어서 1군에서는 약물투여 20분부터 유의있는 감소가 있었고($P<0.05$) 2군에서는 10분부터 통계학적 의미가 있는 감소를 보였으며($P<0.05$) 모든 군에서 75분부터 점차 회복되기 시작하였다(Fig 2). 이로써 clonidine을 첨가한 2군에서는 혈압하강의 발현시간이 빠르고 감소폭도 커짐을 보였다.

이완기 혈압은 1군과 2군 모두 10분 후부터 유의 있는 감소를 보였다(Fig. 3).

3) 진통 지속시간의 비교

각군 모두에서 PHS상 3이하로 감소하였으며, 진

Fig. 1. The heart rate was changed little in group 1 and decreased significantly in group 2 following drug administration.

*: $p<0.05$ compared with baseline in each group.
**: $p<0.01$ compared with baseline in each group.
***: $p<0.001$ compared with baseline in each group.

Group 1 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine,
Group 2 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine + Clonidine.

통 지속시간은 1군에서는 229분이지만 2군에서는 437분으로 유의있게 길었다. 각군에서 24시간 동안 주입된 bupivacaine 총 용량은 1군에서는 75.0 mg 2군에서는 39.1 mg으로 2군에서 유의있는 감소를 보였다(Table 1).

Fig. 2. The systolic blood pressure was decreased significantly in all group following drug administration.

*: $p<0.05$ compared with baseline in each group.
**: $p<0.01$ compared with baseline in each group.
***: $p<0.001$ compared with baseline in each group.

Group 1 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine,
Group 2 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine + Clonidine.

Fig. 3. The diastolic blood pressure was decreased significantly in all group following drug administration.

*: $p<0.05$ compared with baseline in each group.
**: $p<0.01$ compared with baseline in each group.
***: $p<0.001$ compared with baseline in each group.

Group 1 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine,
Group 2 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine + Clonidine.

4) 약물 주입에 따른 부작용

약물 주입 후 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 감소한 경우가 2군에서 2명이 있었지만 하트만액(H/S) 500 ml와 ephedrine 10 mg의 정주로 곧 회복되었다. 오심 및 구토가 1군에서 3명으로 2군의 1명에 비해 많았으나 특별한 치료를 요하지 않았으며 각군 모두 호흡억제를 일으킨 경우는 없었다(Table 2).

고 찰

수술후 동통관리는 환자에 있어서 매우 중요한 문제 중의 하나로 개흉 수술이나 복부수술후 부적절한 통증 관리시 심호흡 및 기침을 하기 곤란하여 폐 합병증의 빈도가 증가한다¹¹⁾.

수술후 통증을 치료하는 방법으로는 최근까지 경구적 또는 근육, 정주등 고식적 방법으로 진통제를

투여 받았으나 만족할 만한 통증 치료는 되지 않았으며, 최근에는 통증자가조절 장치를 통한 마약성 진통제의 지속적 주입이나 지주막하 및 경막외강내 진통제 투여, 지속적 국소마취 등이 술후 통증관리에 효과적으로 이용되고 있다.

수술후 통증 치료를 위하여 마약류가 흔히 사용되고 있으며, 경막외로 투여한 마약류는 강력한 진통효과를 나타내지만 오심, 구토, 소양감, 운동 및 감각신경차단, 요저류 등과 뒤늦은 호흡억제를 초래한다^{3,4,12)}.

Bupivacaine은 1957년에 합성된 이후 작용시간이 길고, 지각-운동신경에 대한 감별 차단효과가 좋아 경막외 마취 및 수술후 진통에 널리 이용되고 있는 아마이드계열의 국소마취제이다¹³⁾. 그러나 bupivacaine은 임상용량에서도 부위마취 시행중 우발적으로 혈관내 투여되거나, 혈관내로 다량 흡수된 경우에 다른 국소마취제에 비해 높은 심독성의 빈도를 보이는 것으로 보고되고 있다^{14,15)}.

수술후 효과적인 진통을 위해서 척수강내나 경막외에 저농도의 국소마취제와 소량의 마약류를 혼합하여 주입하는 방법이 각각 약물에 대한 부작용을 줄이기 위하여 이용되어 왔다. 여기에 진통효과를 더욱 증대시키고 진통지속 시간을 연장시키기 위하여 근래에는 clonidine을 첨가하여 주입하는 방법이 이용되고 있다^{2,6,12,16)}. Racle 등¹⁷⁾은 bupivacaine을 투여한 척추마취에서 clonidine이 epinephrine보다 감각과 운동 신경차단효과를 연장시켰다고 보고하였으며 Vercauteren 등¹²⁾은 술후 통증 치료를 위하여 경막외강에 sufentanil과 clonidine 1 µg/kg을 혼합 투여하여 진통 지속시간을 연장시켰다고 보고 하였다.

아드레날린성 촉진제인 clonidine은 항 고혈압제로서 경구 및 피내(intradermal) 투여로 많이 이용되어 왔으며, 척수강내 또는 경막외로 주입한 경우 진통효과가 관찰되는데 이는 척수의 후각에 있는 수용체에 작용하여 substance P의 분비를 억제하기 때문이라고 한다^{18,19)}.

Clonidine은 마약류와 다른 기전에 의해 진통효과를 나타내기 때문에 naloxone이 아닌 yohimbine, phentolamine, idazoxan과 같은 α₂-antagonist에 의해 길항되며^{8,20)} 마약류에 내성을 갖는 만성적 통증

Table 1. Demographic Data

	Group 1	Group 2
Age (yr)	44.2 ± 6.9	43.1 ± 6.4
Body Weight (kg)	58.4 ± 8.2	59.1 ± 6.1
Height (cm)	159.1 ± 3.2	158.6 ± 3.3
Bupivacaine (mg/day)	75.0 ± 9.7	39.1 ± 4.5
Analgesic Duration (min)	229 ± 30	437 ± 50

Values are mean ± SD

Group 1 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine

Group 2 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine + Clonidine

Table 2. Complication in Each Group following Drug Administration

	Group 1(n=20)	Group 2(n=20)
Nausea & Vomiting	3	1
Hypotension	0	2
Pruritus	0	0
Respiratory Depression	0	0

Group 1 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine

Group 2 : Bupivacaine + Fentanyl + Epinephrine + Clonidine

이 있는 환자나 마약류에 의한 부작용이 발생한 환자에서 clonidine을 마약류에 대체해서 유용하게 이용할 수 있다.^{16,19,21)}

Clonidine이 혈관내로 흡수되어 뇌간의 아드레날린성 수용체에 작용하여 졸림증이 발생되는데¹⁹⁾ 이러한 효과 또한 naloxone이 아닌 아드레날린 길항제에 의해 길항되며, Eisenach 등²²⁾은 경막외로 투여한 마약류와는 대조적으로 clonidine은 투여후 1시간 동안 호흡에 영향을 미치지 않았으며 부작용의 발생도 없었다고 한다.

Clonidine은 중추 교감신경 유출을 억제하여 catecholamine 유리를 억제하므로 진통효과와 함께 저혈압과 서맥이²³⁾ 발생할 수 있으며 혈액동학적으로 불안정한 사람이나 저혈량증이 있는 환자에서는 주의를 해야한다. Clonidine은 뇌간에서 교감신경 활성의 감소, 부교감신경 활성의 향진과 척수에서 교감신경 유출을 억제하여 저혈압과 서맥을 일으키며, 근육내 투여보다 경막외 투여시 더욱 심한 혈압하강을 나타낸다고 Bonnet 등²⁴⁾은 보고하였다. 고비중 tetracaine을 이용한 척수마취에서 clonidine을 보조제로 사용하여 운동 차단 시간을 연장시켰으며, clonidine 150 μ g 보다 75 μ g을 사용한 경우에서 저혈압과 서맥의 발생이 적었다고 Bonnet 등²⁵⁾이 보고하였다. 본 연구에서는 clonidine 사용으로 진통지속시간을 연장시키고 부작용의 발생을 최소화하기 위하여 clonidine 75 μ g을 사용하였으나, 저혈압이 2명 발생하여 수액의 빠른 주입과 소량의 혈압상승제를 투여하여 즉시 회복되었으며 졸음이나 서맥은 발생하지 않았다.

경막외로 투여한 epinephrine은 국소혈관 수축을 일으켜 기정맥(azygos vein)으로 국소마취제의 흡수를 제한함으로써 뇌척수액과 신경축에 국소마취제를 좀더 남게함으로써 진통효과를 강화시키고 기간을 연장시킨다고 한다.^{26,27)}

국소마취제의 경막외진통에 있어 clonidine과 epinephrine의 혼합사용으로 작용지속시간을 보다 더 연장시켰으며 이는 epinephrine의 국소 혈관수축에 의한 것이라기 보다는 clonidine이 아드레날린성 수용체의 작용에 의한 것이라고 할 수 있다.²¹⁾

본 연구결과 경막외로 투여한 bupivacaine 12.5

mg, fentanyl 50 μ g, epinephrine 50 μ g을 혼합 투여한 것보다 여기에 clonidine 75 μ g을 첨가하여 투여할 경우 진통 지속시간을 229분에서 437분으로 연장시켜 24시간동안 사용된 bupivacaine 총량을 75.0 mg에서 39.1 mg으로 줄일 수 있었다.

따라서 수술후 통증이나 압성 동통치료를 위하여 경막외 약물 투여시 마약류와 국소마취제의 사용으로 인한 부작용을 줄이고 마약류에 내성을 갖는 환자에서 clonidine을 첨가하여 사용하는것이 효과적일 것으로 사료된다.

결 론

전자궁적출술이 예정된 미국 마취과학회 신체상태 분류 기준상 1급과 2급에 해당하는 부인과 환자 40명을 대상으로 수술후 경막외 통증치료를 시행하였다. 1군은 bupivacaine 12.5 mg, fentanyl 50 μ g, epinephrine 50 μ g을 혼합 투여하고, 2군은 clonidine 75 μ g 을 첨가하여 혼합 경막외 투여하여 수축기, 이완기 혈압 및 심박수를 관찰하고 24시간 동안 사용된 bupivacaine 총량과 진통지속시간, 부작용을 비교 관찰하여 다음과같은 결과를 얻었다.

- 1) 심박수는 1군에서 변동이 적었으며 2군에서는 유의있게 감소하였다.
- 2) 이완기 및 수축기 혈압은 1군에서보다 2군에서 빨리 감소하였으며 각군 모두 통계학적 의의가 있는 감소를 보였다.
- 3) 진통 지속시간은 1군에 비하여 2군에서 유의있게 길었으며 술후 24시간 동안 경막외 투여한 bupivacaine의 총량이 1군에서는 75.0 mg 2군에서는 39.1 mg으로 유의있는 감소를 보였다.
- 4) 부작용으로 저혈압이 2군에서 2명 발생하였으며 하트만 수액과 혈압상승제 투여로 즉시 호전되었다. 오심과 구토가 1군에서 3명으로 2군의 1명에 비하여 많았으나 특별한 치료를 요하지 않았으며 각군 모두 호흡억제를 일으킨 경우는 없었다.

이상의 결과로 보아 경막외로 bupivacaine, fentanyl, epinephrine만을 투여하는 것보다는 clonidine을 혼합

투여하는 것이 수술후 통증이나 암성 동통치료시 진통 지속시간을 연장시키고 마약류와 국소마취제 사용으로인한 부작용을 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Miller RD. *Anesthesia*. 3rd ed. New York : Churchill Livingstone. 1990; 2141
2. Polain BL, Kock MD, Scholtes JL, Lierde MV. Clonidine combined with sufentanil and bupivacaine with adrenaline for obstetric analgesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 657-60.
3. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988; 68: 444-8.
4. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479-86.
5. Longnecker DE, Murphy FL. *Dripps/Eckenhoff/Vandam Introduction to anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992; 202
6. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 73: 848-52.
7. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
8. Kiowski W, Hulthen UL, Ritz R, Buhler FR. α_2 Adrenoceptor-mediated vasoconstriction of arteries. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 565-9.
9. Gordh T, Feuk U, Norlen K. Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesth Analg* 1986; 65: 1312-8.
10. Torda TA, Pybus DA. Extradural administration of morphine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1983; 56: 141-6.
11. Stromskag KE, Reiestad F, Holmqvist ELO, Ogenstad S. Intrapleural administration of 0.25%, 0.375%, and 0.5% bupivacaine with epinephrine after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1988; 67: 430-4.
12. Vercauteren M, Lauwers E, Meert T, Hert SD, Adriaensen H. Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1990; 45: 531-4.
13. Covino BG. *Pharmacology of local anesthetic agents*. *Br J Anaesth* 1986; 58: 701-16.
14. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7.
15. 정병연, 김구자. Bupivacaine이 생체막에서의 Ca^{++} 이동과 심독성에 미치는 영향. 대한 마취과학회지 1988; 21: 102-16.
16. O'Meara ME, Gin T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651-6
17. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987; 66: 442-6.
18. Yaksh TL, Reddy VRR. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal action of opiates, α -adrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-67
19. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne JF, Touboul C, et al. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465-9.
20. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74.
21. Coombs DW, Saunders RL, Lachance D, Savage S, Ragnarsson TS, Jensen LE. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine. DA/LE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 358-63.
22. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
23. Nishikawa T, Dohi S. Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217-22.
24. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M. Clonidine-induced analgesia in post-operative patients: epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 423-7.
25. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68: 619-22.
26. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH. Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural morphine. *Anesthesiology* 1983; 58: 257-62.
27. Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukawa M. Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WRD neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1984; 60: 269-75.