

## Propofol을 이용한 외래마취시 Nitrous Oxide사용은 회복과 오심구토에 영향을 주지 않는다: Bispectral Index의 이용

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

길혜금 · 김정일 · 구본녀 · 심연희 · 최용선 · 김원옥

= Abstract =

### Propofol for Ambulatory Laryngomicrosurgery Using Bispectral Index Monitoring: Nitrous Oxide Does Not Significantly Affect Postanesthetic Recovery and Emetic Sequelae

Hae Keum Kil, M.D., Jeong Il Kim, M.D., Bon Noyo Koo, M.D., Yon Hee Shim, M.D.,  
Yong Sun Choi, M.D., and Won Oak Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University  
College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Although nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) is used commonly during anesthesia, the roles of N<sub>2</sub>O in postanesthetic recovery and emetic sequelae are not well established in the ambulatory surgery. The goal of this study was to compare outcomes in patients anesthetized with propofol/air versus propofol/N<sub>2</sub>O using BIS.

**Methods:** Patients for ambulatory laryngomicrosurgery were randomly allocated to the group of anesthesia with propofol/air (Air, n = 44) or propofol/67% N<sub>2</sub>O (N<sub>2</sub>O, n = 44). The target concentration of propofol was controlled to maintain the BIS values between 35 and 40. By the end of surgery, anesthetics were discontinued and the time to eyes-open (TTEO) on verbal command was measured. The BIS values, effect site concentration (ESC), and total propofol doses were measured at eyes-open. Time to first drink (TTD), walk (TTW), and PONV were evaluated by blinded observers in the phase II recovery room. All data were analyzed using the student t-test and the Chi-Square Test.

**Results:** In the Air group, TTEO was significantly shorter than in the N<sub>2</sub>O group ( $7.6 \pm 3.1$  min vs  $9.5 \pm 2.3$  min) despite the higher ESC of propofol ( $1.8 \pm 0.4$  mcg/ml vs  $1.5 \pm 0.3$  mcg/ml). The propofol doses, BIS scores at eyes-open, TTD and TTW, and the incidence of PONV were no different in the two groups. Females showed faster emergence from anesthesia than males in the operating room, but showed slower recovery in the phase II recovery room.

**Conclusions:** N<sub>2</sub>O does not affect significantly postanesthetic recovery and emetic sequelae. Since N<sub>2</sub>O has no effect on BIS values, propofol doses may be titrated accordingly. (**Korean J Anesthesiol 2003; 44: 754~760**)

**Key Words:** Ambulatory anesthesia; BIS; nitrous oxide; propofol.

논문접수일 : 2002년 11월 11일

책임저자 : 길혜금, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의대 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-5847, Fax: 02-312-7185

E-mail: hkkil@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O)는 전신마취에 흔히 병용되는 약제이며 오랫동안 안전하게 사용되어 왔음에도 이 약제와 관련된 위험성 또한 꾸준히 제기되어오고 있다.<sup>1)</sup> 외래마취에서 N<sub>2</sub>O의 사용은 환자뿐 아니라 수술장에서 일을 하는 의료진에 대한 영향 때문에도 논란이 되어 오고 있으며 전정맥마취가 이러한 문제점들을 해결하는 것으로 주장되기도 한다.<sup>2)</sup> N<sub>2</sub>O의 병용유무에 관한 연구들의 결과 N<sub>2</sub>O의 사용으로 주마취제의 투여량을 줄일 수 있다고 하였지만 N<sub>2</sub>O의 사용이 임상적으로 더 유용한지도 불명확하며<sup>3)</sup> 더욱이 수술 후 구역이나 구토(PONV)의 빈도가 증가되고 퇴원을 지연시킨다고 한다.<sup>4,5)</sup>

본 연구는 외래마취환자에서 bispectral index system (BIS)을 이용하면서 진정의 깊이에 따라 propofol의 투여량을 조절한 마취에서 N<sub>2</sub>O의 병용여부가 마취로부터의 각성과 회복 및 오심 구토의 발생에 영향을 주는지 비교하는 것을 목적으로 하였다.

## 대상 및 방법

병원 윤리위원회의 승인하에 외래마취로 미세성대 LASER수술을 받는 환자를 대상으로 하였다. 성별에 관계없이 16세에서 59세 사이의 성인환자를 대상으로 환자의 사전동의를 얻은 후 쪽지 뽑기로 67%의 N<sub>2</sub>O를 투여하는 군(N<sub>2</sub>O군, n = 44)과 N<sub>2</sub>O대신 Air를 투여하는 군(Air군, n = 44)으로 분류하였다. 마취 전투약은 하지 않았으며 vecuronium 0.8~1 mg을 전 큐라레 목적으로 투여하고 fentanyl 1.5µg/kg과 1% lidocaine 3 ml를 정주한 후 TCI (Diprifusor™, Fresenius Vial SA, France) propofol의 목표농도를 4 mcg/ml로 하여 마취를 유도하였다. Succinylcholine 1~1.5 mg/kg을 정주한 후 내경 6.0 mm의 laser-shield 튜브로 기관내 삽관하였으며 술후제통과 성대 및 후두부종의 경감을 위해 ketorolac 1 mg/kg과 dexamethasone 10 mg을 정주하였다. Bispectral index system (BIS™, Aspect Medical Systems, Inc., Netherlands)의 값이 모니터에 나타나는 시간을 15초로 하고 BIS값이 35~40대로 유지되도록 propofol의 투여량을 조절하였다. 척골신경에 대한 신경자극기의 감시상 TOF의 T3와

T4의 근축이 약간 나타나는 정도를 유지하면서 1% succinylcholine을 펌프주사기를 이용하여 mcg/kg/min의 모드로 지속적 주입 하에 근육이완을 유지시켰다. 수술이 종료되기 직전 propofol과 succinylcholine의 투여를 중지하였으며 N<sub>2</sub>O군에서는 N<sub>2</sub>O투여도 함께 중단하였고 100% 산소로 환기시키면서 구두명령에 반응하거나 연하운동과 기침 등의 상기도 보호반사반응을 나타내면 기관내 튜브를 제거하였다. 마취 전, 삽관 전, 삽관 후 1분, 5분, 수술용 후두경 거치 후 1분, 5분, propofol 중단 시, 눈을 떴을 때 및 발관 시에 평균동맥압과 심박수를 기록했으며 propofol의 총투여량을 투여시간(분)과 환자의 체중 kg당으로 계산하였다. Propofol의 투여를 중지한 시간부터 각성(wake-up)이 되는 징후인 구두명령에 대해 눈을 뜰 때까지의 시간을 기록하였다. 제 1회복실을 거쳐 제 2회복실로 환자가 이송된 후에는 실험의 내용을 알지 못하는 간호사에 의해 환자가 일어나 걸거나 음료수를 마시기까지의 시간 및 합병증유무가 기록되었다. 모든 결과는 평균 ± 표준편차로 구하였고 Student's t-test와 Chi-Square test로 비교하였으며 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

$\alpha = 0.05$ ,  $d = 0.7$ 로 연구의 power는 0.9였다.

N<sub>2</sub>O군과 Air군간 환자의 나이, 체중, 마취시간 및 분당 체중 kg당 propofol 투여량에 있어 유의한 차이는 없었다(Table 1). 성별로는 N<sub>2</sub>O군과 Air군에서 남자와 여자가 각각 23, 21명 및 21, 23명이었다.

N<sub>2</sub>O군에서 마취유도 후 혈압의 하강이 유의하게 있었으나 각 시점별 N<sub>2</sub>O군과 Air군간에 있어서 혈압과 맥박의 유의한 차이는 없었다.

Propofol종료 후 구두명령에 대해 눈을 뜨기까지의 시간은 Air군이 유의하게 짧았으며 이때의 효과치 농도도 Air군이 더 낮았다. 그러나 눈을 뜬 시점의 BIS값은 두 군간 유의한 차이가 없었다. 제 2회복실에서 물을 처음 마시기까지의 시간은 Air군이 더 짧았으나 처음 일어나 걸기까지의 시간은 두 군간 차이가 없었으며 PONV는 N<sub>2</sub>O군과 Air군에서 각각 3예, 2예 있었으나 치료가 필요하지는 않았다(Table 2).

N<sub>2</sub>O군과 Air군에서 남녀 성별간 구두명령에 눈을 뜬 시간 및 그 시점의 ESC에 유의한 차이를 나타냈

Table 1. Demographic Data

Group	Age (yr)	Body weight (kg)	Duration of anesthesia (min)	Mean $\pm$ SD	
				Propofol dosage (mcg/kg/min)	
N <sub>2</sub> O (n = 44)	44.4 $\pm$ 13.0	64.1 $\pm$ 11.2	43.4 $\pm$ 22.9	192.8 $\pm$ 44.7	
Air (n = 44)	44.4 $\pm$ 10.2	63.1 $\pm$ 9.0	42.1 $\pm$ 12.1	197.4 $\pm$ 38.4	

Table 2. Recovery Profiles and PONV by Group

Group (n)	TTEO* (min)	BIS	ESC* (mcg/ml)	TTD* (min)	TTW (min)	Mean $\pm$ SD	
						PONV (n)	
N <sub>2</sub> O (n = 44)	9.5 $\pm$ 2.3	76.4 $\pm$ 7.0	1.5 $\pm$ 0.3	61.8 $\pm$ 12.6	58.3 $\pm$ 21.3	3	
Air (n = 44)	7.6 $\pm$ 3.1	75.5 $\pm$ 6.7	1.8 $\pm$ 0.4	50.1 $\pm$ 21.2	55.5 $\pm$ 37.1	2	

\*P < 0.05. TTEO: time to eyes-open on verbal command, ESC: effect site concentration of propofol, TTD: time to drink, TTW: time to walk, PONV: postoperative nausea and vomiting

Table 3. Recovery Profiles and Propofol Dosage by Sex

Group (n)	TTEO (min)	BIS	ESC (mcg/ml)	TTD (min)	TTW (min)	Propofol (mcg/kg/min)
N <sub>2</sub> O						
Male (21)	10.3 $\pm$ 2.1*	75.2 $\pm$ 6.5	1.3 $\pm$ 0.1*	49.6 $\pm$ 28.6*	46.7 $\pm$ 28.9*	196.6 $\pm$ 49.3
Female (23)	8.4 $\pm$ 2.1*	78.0 $\pm$ 7.6	1.8 $\pm$ 0.2*	77.9 $\pm$ 24.8*	72.3 $\pm$ 28.71	87.6 $\pm$ 38.1
Air						
Male (23)	9.0 $\pm$ 3.3*	75.1 $\pm$ 5.3	1.5 $\pm$ 0.5*	36.6 $\pm$ 18.0	39.1 $\pm$ 11.2	199.6 $\pm$ 39.2
Female (21)	6.8 $\pm$ 2.7*	75.7 $\pm$ 7.6	2.0 $\pm$ 0.2*	57.1 $\pm$ 17.4	64.1 $\pm$ 21.0	195.8 $\pm$ 38.6

\*P < 0.05. between values in male and female, TTEO: time to eyes-open on verbal command, ESC: effect site concentration of propofol, TTD: time to drink, TTW: time to walk

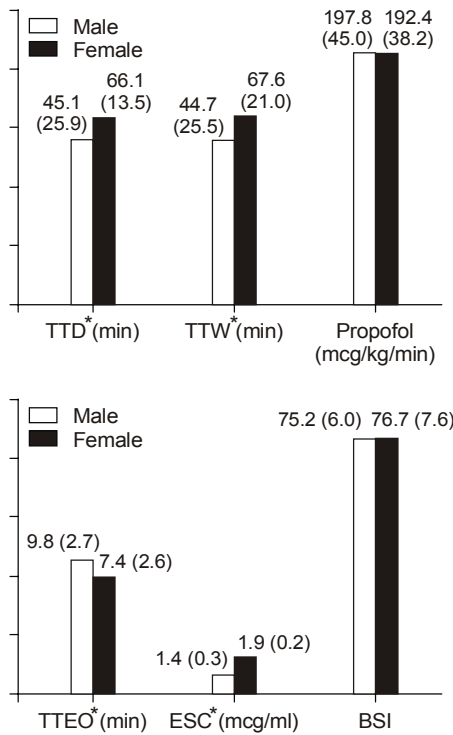
으며 N<sub>2</sub>O군의 경우 제 2회복실에서 남자가 더 빨리 일어나 걷고 물을 마셨으며 남녀간 propofol의 투여량은 유의한 차이가 없었다(Table 3, Fig. 1). 두군을 합한 전체 대상의 성별분류에서도 propofol의 효과치농도가 더 높았음에도 불구하고 여자가 구두명령에 눈을 뜬 시간이 더 빨랐으며 제 2회복실에서 물을 마시거나 걸기까지의 시간은 남자가 더 빨랐다(Fig. 2).

## 고 찰

지난 수년간 외래마취의 수요는 급격히 증가하고 있으며 이에 따라 마취과의사들은 수술 중 적절한 마취깊이를 유지하고 종료 후에는 부작용 없이 신속하게 회복시킬 수 있는 방법 및 약제를 강구하게 되었다.

Propofol은 짧은 작용시간과 빠르고 명료한 각성 및 항오심효과로 인해 외래마취에서 널리 사용되고 있다. N<sub>2</sub>O 또한 균형마취의 한 요소로 흔히 함께 투여되는데 N<sub>2</sub>O의 오랜 사용역사에도 불구하고 아직 까지도 그 장, 단점이 논란되고 있으며<sup>6-8)</sup> N<sub>2</sub>O를 아주 배제한 전정맥마취도 선호되고 있다. N<sub>2</sub>O의 사용은 주마취제의 투여량을 감소시킨다고 하지만<sup>7,9,10)</sup> 다른 임상적 장점여부는 아직도 논란이 되고 있다.<sup>3)</sup> 외래마취 시 N<sub>2</sub>O는 PONV를 증가시키고 퇴원을 지연시킨다 하나<sup>11,12)</sup> 그러한 연구들에 있어 부작용과 N<sub>2</sub>O 투여간의 관련성이 명확히 제시되지 못했음이 지적되고 있다.<sup>2,4)</sup>

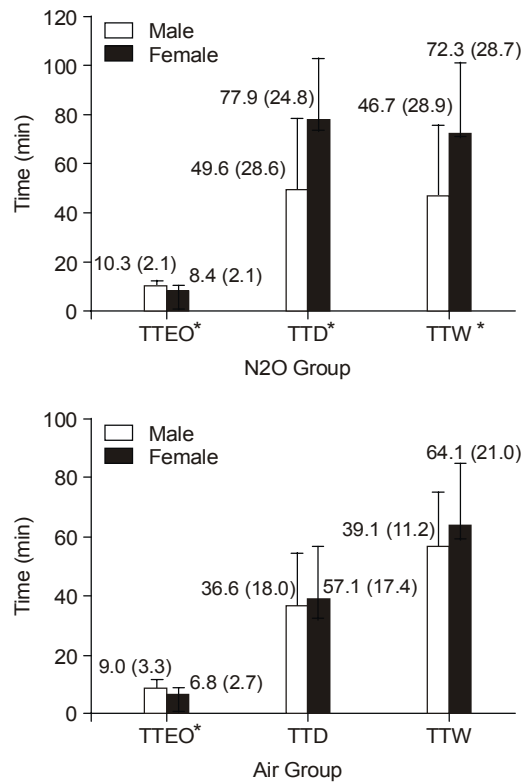
본 연구에서는 N<sub>2</sub>O를 사용한 군이 마취제의 중단 후 눈을 더 늦게 뜨고 제2회복실에서 물을 더 늦게



**Fig. 1.** Comparison of recovery profiles by sex. Female showed faster emergence from anesthesia in compare with male in the groups (\*P < 0.05, TTEO: time to eyes-open on verbal command, TTD: time to walk).

마셨으나 그 후의 회복에 있어서는 비슷한 결과를 나타냈으며 PONV의 빈도 또한 낮아 N<sub>2</sub>O의 병용이 마취 후 회복의 질을 저하시키거나 회복을 지연시키지는 않는 결과를 나타내 다른 연구들과<sup>2,3,7)</sup> 유사한 결과를 보였다.

Arellano 등과<sup>2)</sup> Sukhani 등은<sup>3)</sup> PONV의 빈도가 N<sub>2</sub>O 사용여부와 관련이 없었다고 하며 이는 Tramer 등의<sup>4)</sup> 결론과도 일치되고 있다. 비록 Tramer 등의 meta-analysis결과 odds ratio와 신뢰구간이 PONV와 N<sub>2</sub>O의 연관성을 암시하고 있지만 그들의 연구에서는 기본적으로 PONV의 발생위험성이 큰 환자들에서 유의한 관련성을 가진 것으로 지적되고 있다. 한편, propofol을 주마취제로 사용하는 경우에는 술 후 6시간 내의 PONV 예방에 특히 효과적이며 술 후 24시간 까지도 그 빈도는 매우 적은 것으로 보고되고 있다.<sup>13)</sup> 본 연구에서는 N<sub>2</sub>O사용군과 비사용군간 술 후 4시간 동안의 PONV 빈도에 차이가 없었으나 전 대



**Fig. 2.** Comparison of ESC, BIS, propofol dosage, and recovery profiles by sex in total patients. Female showed faster emergence from anesthesia compare with male (\*P < 0.05, TTEO: time to eyes-open, time to eyes-open, ESC: effect site concentration of propofol, TTD: time to drink, TTW: time to walk).

상환자에서 마취유도후 dexamethasone을 투여한 것이 이 결과에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다.

Sukhani 등은<sup>3)</sup> propofol로의 전정맥마취와 N<sub>2</sub>O를 병용한 균형마취에서 회복의 특성을 비교한 결과 propofol의 투여를 중지한 후 눈을 뜨기까지의 시간이 전정맥마취환자에서 유의하게 길었지만 퇴원하기까지의 시간은 비슷했다고 하였다. 본 연구에서는 마취제의 투여중지 후 N<sub>2</sub>O군이 더 늦게 눈을 떴는데 Sukhani 등과<sup>3)</sup> 다른 연구들에서는<sup>8-10)</sup> 얇은 마취의 임상징후나 수술에 대한 반응에 따라 propofol을 증감시킨 결과 전정맥마취군에서 propofol이 더 많이 투여되어 그 결과 눈을 뜨기까지의 시간이 더 길었던 것으로 생각된다. 본 연구대상이 된 수술은 현미경하의 성대미세수술로서 후두경을 거치하는 조작은

교감신경계의 자극이 심하여 더 깊은 마취를 필요로 하지만 임상징후와 함께 BIS값을 근거로 하여 propofol의 투여량을 조절하였기 때문에 두 군간 propofol의 평균 투여량의 차이가 없었던 것으로 생각되며 마취제투여를 중단한 후에는 N<sub>2</sub>O의 잔여효과에 의해 더 늦게 각성이 된 것으로 여겨진다.

BIS는 최면상태의 평가뿐 아니라 마취의 진통요소를 관찰하는데도 유용한 감시장치로 보고되고 있다.<sup>14,15</sup> BIS를 이용하여 적절한 최면의 깊이를 유지한다면 과도한 마취의 깊이를 피하는 동시에 마취약제의 과 소모를 줄이는 경제적 효과도 얻을 수 있다.<sup>16-19</sup> 특히 통원수술을 위한 외래마취의 경우 마취약제의 적절한 투여는 마취로부터의 빠른 각성과 회복을 기대할 수 있다.<sup>20</sup> Propofol, fentanyl, alfentanil, 및 isoflurane, desflurane, sevoflurane 등의 진정제 및 흡입마취제들의 BIS에 대한 영향에 관한 많은 연구 보고가 있는데 이 약제들과 N<sub>2</sub>O를 병용하는 경우엔 BIS에 있어 유의한 영향을 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>19,21,22</sup> 그러나 N<sub>2</sub>O를 단독마취제로 사용하는 경우엔 의식이 소실된다 하더라도 BIS에 별 영향을 보이지 않았다고 한다.<sup>23-25</sup> 즉, N<sub>2</sub>O의 steady-state에서는 뇌파의 고주파와 theta파 범위의 활성화가 약간 증가되지만 BIS값을 변화시키거나 유의한 정도의 최면효과를 유도하지는 않는 것으로 여겨지고 있다.<sup>25</sup> 본 연구에서는 임상징후와 BIS값에 근거하여 propofol의 투여량을 조절하였으며 N<sub>2</sub>O를 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 평균 분당 체중당 propofol의 투여량에 차이가 없는 결과를 나타내 N<sub>2</sub>O가 BIS에 별 영향을 주지 않는 것을 간접적으로 추정할 수 있다.

본 연구에 있어 흥미 있는 결과는 성별에 따른 차이로써, 두 군 모두에서 마취제 투여를 중단한 후 눈을 떠보라는 구두명령시 여자들이 남자보다 propofol의 효과치 농도가 유의하게 더 높았음에도 불구하고 눈을 뜨기까지의 시간이 더 짧았으며 이 시점의 BIS값은 차이가 없었다. 정맥마취제는 일회용량의 주입시엔 그로부터의 회복이 약물의 재분포에 의존적이지만<sup>26</sup> 지속정주시에는 대사와 제거에 점차 의존적이 되어 가며 propofol의 경우는 이중에서도 재분포가 더 우세한 인자로 여겨지고 있다.<sup>27</sup> Gan 등은<sup>19</sup> 이러한 각성의 성별차이는 재분포뿐 아니라 약동학적 및 약력학적으로 다양한 요인들이 관여될 것이라고 주장하였지만 Vuyk 등은<sup>28</sup> 성별의 차이는 심박출

량, 체지방의 정도 등의 생리적 차이와 관계가 있을 것으로 주장하고 있다. 즉, 여자들은 남자보다 심박출량이 적어 약물의 제거는 느리지만 체지방이 많아 propofol에 대한 말초분포용량이 증가되므로 지속적 정주시에는 유지량을 남자보다 10%정도 더 높여주어야 한다는 것이다. 그러나 같은 정주용량을 유지하는 경우라면 여자들에서 혈중 propofol의 농도가 상대적으로 낮게되어 마취로부터의 각성이 빠른 결과를 가져올 것으로 추정하고 있다. 본 연구결과에서 여자들이 N<sub>2</sub>O군이나 Air군 모두에서 남자보다 빠른 각성시간을 보인 것도 이 생리적 차이에 기인하는 것으로 생각할 수 있다. 현재 흔히 사용되고 있는 TCI (Diprifusor<sup>TM</sup>, Fresenius Vial SA, France)에 입력되어 있는 약력학적 자료는 성별의 구별이 없는 일률적인 신체구획모델에 따른 자료이다. 그러므로, 연령과 체중만을 대비시켜 목표농도를 맞추어주는 주입방법을 사용하여, BIS값이 일정한 범위 내로 유지되도록 용량을 조절 투여하였기 때문에 눈을 뜬 시점의 효과치 농도가 여자에서 더 높게 나타난 것으로 생각된다. 또한 눈을 뜬 때의 BIS값이 남녀간 차이가 없었던 것도 이 추정을 더 뒷받침하는 것으로 여겨진다. 여자의 경우, 제2회복실에서의 회복은 남자에 비해 느린 결과를 보였는데 이것 또한 증가된 말초분포용량으로부터 propofol이 서서히 방출되고 제거된 것이 그 요인일 것으로 여겨진다. 이러한 결과를 본다면 남녀의 성별에 따른 차이를 감안하여 TCI시 propofol의 용량을 설정해주거나 조절해야 하며 궁극적으로는 남녀차이에 따른 약력학적 신체구획모델이 적용되어야 할 것으로 여겨진다.

결론적으로, 외래마취에서 BIS를 이용하여 진정의 깊이에 따라 propofol을 투여한 경우에서 N<sub>2</sub>O의 병용시 Air군에 비해 마취로부터의 각성은 약간 느리지만 술 후 회복과 PONV빈도에는 차이가 없었다. Propofol과 N<sub>2</sub>O를 병용하는 경우에는 N<sub>2</sub>O가 BIS에 영향을 주지 못하는 점을 고려하면서 propofol 투여량을 조절해야 할 것으로 여겨진다. 또한 남녀 성별간의 생리해부학적 특성을 고려한 약력학적 약물주입 모델이 개발되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Baughman VL: N<sub>2</sub>O: of questionable value. J Neu-

- rosurg Anesthesiol 1995; 7: 79-81.
2. Arellano RL, Pole ML, Rafus SE, Fletcher M, Saad YG, Friedlander M, et al: Omission of nitrous oxide from a propofol-based anesthetic does not affect the recovery of women undergoing outpatient gynecologic surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 332-9.
  3. Sukhani R, Lurie J, Jabamoni R: Propofol for ambulatory gynecologic laparoscopy: Does omission of nitrous oxide alter postoperative emetic sequelae and recovery? *Anesth Analg* 1994; 78: 831-5.
  4. Tramer M, Moore A, McQuay H: Omitting nitrous oxide in general anesthesia: Meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996; 76: 186-93.
  5. Melnick BM, Johnson LS: Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 982-4.
  6. Tang G, Chen L, White PF, Wender RH, Naruse R, Kariger R, et al: Use of propofol for office-based anesthesia: effect of nitrous oxide on recovery profile. *J Clin Anesth* 1999; 11: 226-30.
  7. Lindekaer AL, Skielboe M, Guldager H, Jensen EW: The influence of nitrous oxide on propofol dosage and recovery after total intravenous anesthesia for day-case surgery. *Anesthesia* 1995; 50: 397-9.
  8. Eger EI 2nd, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH: Clinical pharmacology of nitrous oxide: An argument for its continued use. *Anesth Analg* 1990; 71: 575-85.
  9. Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN: Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 458-64.
  10. Heath KJ, Sadler P, Winn JH, McFadzean WA: Nitrous oxide reduce the cost of intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 369-72.
  11. Palazzo MG, Strunin L: Anaesthesia and emesis. II: prevention and management. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 407-15.
  12. Hartung J: Nitrous oxide-it's enough to make you vomit. (letter) *Anesthesiology* 1993; 78: 405-6.
  13. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS: Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996; 85: 1036-42.
  14. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7.
  15. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, et al: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-9.
  16. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K: EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 545-9.
  17. Ioyama H, Ozaki M, Suzuki H: Bispectral index based comparison of propofol dose requirement combined with various types of analgesic methods for total intravenous anesthesia. *Masui* 1998; 47: 1451-8.
  18. Glass PS, Sebel PS, Rosow C, Payne FB, Embree PB: Improved propofol titration using the bispectral index (BIS). *Anesthesiology* 1996; 85: A531.
  19. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15.
  20. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.
  21. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, et al: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63.
  22. Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A: Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 1365-70.
  23. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7.
  24. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-30.
  25. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130-5.

26. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
  27. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22.
  28. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG: Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86: 183-8.
-