

# Complicanze neurologiche dopo anestesia locoregionale

V. Tagariello, O. De Tommaso

U.O.C. Anestesia e Rianimazione,

Ospedale "S Pietro" Fatebenefratelli - Via Cassia, 600 - 00189 Roma

**Introduzione** : Negli ultimi anni la segnalazione di complicanze neurologiche, anche molto gravi , a seguito di blocchi perimidollari, si e' fatta via via piu' frequente nella letteratura internazionale . Il sanguinamento in uno spazio chiuso come il canale spinale, in assenza, o comunque in carenza di un meccanismo protettivo di fondamentale importanza quale una coagulazione efficiente, puo' essere causa di un danno neurologico grave. La sicurezza della combinazione di manovre invasive nello spazio epidurale o subaracnoideo con l'uso di anticoagulanti nel periodo perioperatorio e' oggetto di dibattito nella comunita' scientifica ed ha condotto a diverse raccomandazioni, le principali recentemente pubblicate(1). Oltre a complicanze gravi , a volte devastanti , come l'ematoma spinale , sono state sporadicamente ascritte ai blocchi centrali una altra nutrita serie di eventi avversi, il piu' delle volte danni neurologici di varia natura, spesso insorti a distanza di tempo variabile , ed in cui la relazione causa - effetto e' piu' dubbia. Alcuni case-report, e, in verita' pochi, studi di tipo retrospettivo, hanno posto la attenzione sul fatto che i blocchi centrali possono causare , anche se raramente , danni neurologici permanenti a carico del midollo spinale e/o delle radici . Le cause di tali danni rimangono per molti versi oscure. Altri tipi di danno neurologico possono essere ascritti, direttamente od indirettamente ad un blocco neuroassiale: tra questi vanno annoverati quelli derivanti da infezioni ( meningiti, ascessi) e quelli , in verita' assai rari , di tipo ischemico-emorragico intracerebrale. La presente review affronta il problema delle complicanze neurologiche da blocchi centrali e periferici, con la eccezione dell'ematoma spinale.

- Trauma midollare o radicolare diretto
  - Danno da ago o da catetere
  - Tossicità da anestetico locale
- Ematoma spinale
  - Disturbi coagulativi
  - Malformazione vascolare
  - Tumori
  - Trauma da ago
- Ematoma intracranico
- Ischemia midollare
  - Sindrome spinale anteriore
- Infezione
  - Ascesso epidurale
  - Meningite batterica esogena
  - Meningite batterica endogena
  - (meningite asettica)

**Tab 1** Classificazione delle Complicanze neurologiche maggiori dopo blocco nevrassiale

**Incidenza ed epidemiologia delle CN** : La reale incidenza di CN non è nota: essa varia molto (da 0 a 0,08%) a seconda delle casistiche considerate: (11, 12). Drips, effettuato un follow up di 10098 spinali, non riferisce nessuna complicanza neurologica grave permanente, eccetto un paziente portatore di meningioma spinale , (13). Marinacci (14), in una grande review riporta solo 4 su 452 segnalazioni come attribuibili ad anestesia locoregionale .

Queste serie di casi risalgono a diverse decine di anni fa, un periodo diverso relativamente alla disponibilita' di materiali, farmaci e soprattutto grado di diffusione dell'anestesia regionale.

Scott e Hubbard (15) su 505.000 casi in una popolazione ostetrica segnalano 1 ematoma cranico bilaterale, 1 ematoma spinale, 38 neuropatie –tra cui 1 permanente-, 1 sindrome della spinale anteriore , 1 ascesso epidurale (0,009%). Sempre Scott (16) , in uno studio prospettico condotto su 108133 blocchi, segnala solo 38 neuropatie tutte reversibili (0,035%).

A causa delle implicazioni medico legale certamente è da considerare una sottostima degli eventi sfavorevoli.

Una buona fonte di riferimento – a carattere indicativo- è il lavoro di Cheney, basato su Closed Claims (17). Su 4183 casi denunciati, il 16% riguardano danni riferibili ad anestesia. Tra questi , 105 danni radicolari (molto spesso accompagnati da parestesia radicolare) e 84 midollari (spesso in concomitanza di anticoagulazione)

Un altro importante studio (18), del 1997, basato sui Patient Insurance Claims in Finlandia, riporta i seguenti eventi sfavorevoli:

|           |        | Paraplegia | Cauda equina | Altri deficit neurologici | Paresi peroneale | Infezioni |
|-----------|--------|------------|--------------|---------------------------|------------------|-----------|
| Spinale   | 550000 | 5          | 1            | 7                         | 6                | 4         |
| Epidurale | 170000 | 1          | 1            | 1                         | 1                | 2         |
|           |        |            |              |                           |                  |           |

**Tab2**

In questo report la percentuale di complicanze dopo epidurale e' dello **0,003%**, mentre dopo spinale e' dello **0,0041%** (i casi di peroneale sono tutti in ortopedia; senza considerarli, in quanto fortemente sospettabile una causa correlata alla chirurgia, la percentuale scende in caso di spinale a **0,003%**).

Auroy (19) ha redatto nel 1997 il più grande studio prospettico trasversale sulla ALR. Per 5 mesi in Francia sono stati riportati gli eventi avversi riferibili a 103730 blocchi regionali. Nella tabella sono riportati i risultati principali:

|           |       | Paraplegia | Cauda equina | Deficit neurologici | Radicolopatia |
|-----------|-------|------------|--------------|---------------------|---------------|
| Spinale   | 40640 | 0          | 5            | 24                  | 19            |
| Epidurale | 30143 | 1          | 1            | 6                   | 5             |

**Tab3**

La tabella non riporta i casi di convulsioni e arresto cardiaco comunque registrati nella review di Auroy. Danni neurologici permanenti si sono avuti , secondo Auroy in 34casi, di cui 19 erano imputabili ad ALR (**0,0144%**). Tale percentuale secondo Aaroma era del **0,0045%** ( anestesia spinale subaracnoidea, SA), e del **0,0052%** considerando la sola Epidurale (EA). Dahlgren, nel suo follow-up di 18000 blocchi centrali eseguiti in tre anni (20) conferma la ipotesi di un maggior numero di CN dopo EA (10 complicazioni/9232 anestesie, pari allo **0,1%** ) rispetto alle spinali (3/8501 blocchi, pari allo **0,03%**). Nel gruppo EA sono compresi 3 casi di ematoma spinale, verificatisi in pazienti con anomalie della coagulazione. Per quanto riguarda l'età pediatrica Gunter (21 , 1991) non segnala alcun danno neurologico permanente su oltre 150.000 blocchi caudali. Flandin-Bety (22) invece segnala in uno studio retrospettivo relativo a oltre 25.000 blocchi centrali (caudali, spinali e peridurali) tre casi , 1 di tetraplegia e 2 di paraplegia in pazienti di età inferiore ai 3 mesi. Pressochè sempre il blocco anestetico in età pediatrica è eseguito in anestesia generale. Ciò è stato additato come un possibile fattore di rischio aggiuntivo (128). Anche Giaufre (23) , su oltre 2200 blocchi in età pediatrica in AG -135 epidurali toraciche , 135 spinali e 2039 epidurali, non segnala complicazioni a lungo termine. Al di là di isolati, nefasti reports non ci sono al momento dati che indichino un rischio maggiore in età pediatrica rispetto agli adulti per quanto riguarda l'impiego dei blocchi centrali.

**Radicolopatia:** La usuale presentazione della radicolopatia è la ipoestesia nel territorio della radice interessata e occasionalmente debolezza. Scott (16) riferisce su 14856 spinali , un 0,0054% di neuropatie reversibili. Il trauma diretto da ago o da catetere è fortemente sospettato nel caso di parestesie persistenti.

Nelle 19 radicolopatie riferite da Auroy (19)12 volte era presente una parestesia ed altre 2 volte dolore all'iniezione. In 9/12 che non hanno avuto dolore o parestesia è stata impiegata la Lidocaina 5%; poiché nella popolazione considerata la bupivacaina intratecale è usata molto più frequentemente della Lido 5%, appare ragionevole sospettare un qualche ruolo della lidocaina nell'insorgenza dei sintomi rilevati.

Su 7 casi di parestesie persistenti dopo peridurale in ostetricia (25) (2 irrisolte, 2 di durata superiore al mese ) la parestesia all'introduzione del catetere è costante. Tuttavia tale evento è molto frequente nella pratica comune: quale può esserne il valore come sintomo sentinella? Di fatto l'adozione di cateteri di poliuretano si accompagna a una diminuita incidenza di parestesie rispetto ad altri materiali (26-27), ma non esistono studi che ne possano confermare il valore protettivo.

Diversa l'importanza del dolore acuto che compaia all'introduzione dell'ago spinale o del catetere (o alla sua rimozione), che può essere spia da non sottovalutare , segnale di eventi talvolta catastrofici, come la lesione diretta del midollo spinale (28 92). A tal proposito è utile ricordare che, durante le punture eseguite in

posizione laterale, la linea bisiliaca può facilmente essere valutata erroneamente. Studi prospettici hanno registrato il livello di puntura (e la posizione presunta) confrontandola con il livello reale radiograficamente determinato. I risultati presentano un allarmante errore di uno spazio intervertebrale nel 50% dei casi, e nel 5% un errore di ben due spazi (102).

In altre occasioni la parestesia può essere un campanello d'allarme che segnala complicazioni o situazioni decisamente inusuali (nodo del catetere intorno alla radice(29), mioclono post-spinale(30), compressione radicolare da sacca d'aria in seguito all'impiego di mandrino gassoso(31) o preesistente tabe dorsale (32).

La parestesia è un evento che può presentarsi non solo durante l'introduzione del catetere nello spazio epidurale, ma anche –seppur con minore frequenza- durante la spinale. Sarebbe interessante conoscere il valore predittivo di un simile evento, ma non esistono studi controllati su grande scala. La Horlocker (33) su 4767 anestesie spinali riporta 300 casi (pari al 6,3%) di parestesie durante puntura e 6 casi su 4767 blocchi (1,2%) di parestesia persistenti. 4 dei 6 pazienti con parestesia persistente avevano avuto parestesia alla puntura. Pertanto in questa casistica l'incidenza di parestesia persistente è 1:75 nel gruppo con parestesia alla puntura e 1:2200 nel gruppo senza parestesia. Nella serie di Knowles (130 pazienti) la frequenza di parestesie è dell'8,5%. Tali dati devono far riflettere sul valore predittivo della parestesia (evento evidentemente negativo) come "marker" di possibili radicolopatie postoperatorie.

Con l'impiego dei microcateteri spinali alle complicazioni legate all'accesso intratecale si aggiungono i potenziali problemi legati alle alte concentrazioni di anestetici locali, sia per maldistribuzione all'interno del liquor che per una loro eventuale tossicità. La lidocaina e la tetracaina si sono mostrate in vitro più tossiche istologicamente e elettrofisiologicamente della bupivacaina (57,58,59)

La sindrome della cauda equina (CE) è una disfunzione delle radici L2-S5. In seguito ad insulto midollare le fibre nervose più sottili sono le prime a perdere la funzione. IL danno S2-S4 provoca atonia vescicale; la progressione della sindrome è caratterizzata da debolezza o paralisi della muscolatura sotto il ginocchio e anestesia a sella, che si estende al polpaccio se vengono coinvolte L5 ed S1.

Auroy ha trovato 5 casi (1,2:10000): fortemente sospettata la combinazione Lidocaina 5%-CSE per cui si può invocare una tossicità locale da maldistribuzione (86).

Sono descritti anche casi dopo bupivacaina: Kubina(93) descrisse nel 1997 2 casi in seguito a CSE, ed in un caso coesisteva una stenosi spinale. La stenosi spinale L3/L4 è indicata come cofattore di CE anche in altro caso (94). L'impiego di adrenalina intratecale in un paziente vasculopatico (95) è implicata in altro caso di CE descritto.

Le segnalazioni di sindrome della cauda equina(61,111) legate all'uso di microcateteri spinali hanno preceduto una comunicazione ufficiale della FDA relativamente all'aumentato rischio di questo tipo di complicazione (62).

Oltre la tossicità legata alle caratteristiche chimico-fisiche degli anestetici locali e dei conservanti impiegati nella loro preparazione commerciale, è necessario ricordare la possibilità di eventi, anche catastrofici (104, 105), legati alla erronea somministrazione nello spazio epidurale di varie sostanze (106). Notevole il contributo, in questi sfortunati casi, della disattenzione dovuta ad eccessivi carichi di lavoro (107).

**Ematoma intracranico:** E' una complicanza più rara, perciò meno conosciuta, dei blocchi centrali. Scott (15) riferisce una frequenza di 1:500000. Sono descritti diversi casi di Ematomi Intracranici (EI) a seguito di puntura durale accidentale, prevalentemente in anestesia ostetrica, (35), ma anche in altri interventi non ostetrici (36,37). EI sono riportati anche dopo semplici anestesie spinali (38,39,40,41). Soltanto in un caso(38) la puntura è stata difficoltosa e ripetuta, mentre in un secondo caso il paziente era alcolista (39). Negli altri casi non sono riferiti fattori particolari di rischio. Nel caso riportato da Cohen (45) l'epidurale per travaglio di parto è stata eseguita senza problemi; in questo report una preesistente atrofia cerebrale è riconosciuta come concausa. In un altro caso (109) riportato da Vaughan, l'ematoma subdurale intracranico si sviluppò in una paziente ostetrica senza puntura accidentale; la TC mostrò tuttavia una coincidente malformazione vascolare intracerebrale.

Il meccanismo supposto per questo tipo di complicazione è la perdita di liquor con trazione delle strutture vascolari e loro danneggiamento (43). La cefalea persistente nei giorni successivi alla puntura nei reports è spesso stata inizialmente scambiata per una semplice PPDH, tale da richiedere blood patch (possibile ritardo di diagnosi).

L'ematoma intracranico non è l'unica complicazione grave che può seguire alla puntura accidentale della dura madre: l'effrazione durale quando si impiega la perdita di resistenza con mandrino gassoso può causare pneumoencefalo (45,46,47,48).

**Sindrome della arteria spinale anteriore:** Il midollo è irrorato dalla arteria spinale anteriore (2/3 ant di ogni segmento) e da 2 arterie posteriori (1/3 post di ogni segmento). Queste arterie terminali ricevono il rifornimento da tre distinti vasi di origine aortica (tratto cervicale, toracico superiore e toracolombare, con

scarse anastomosi tra tratto lombare e cervicale). L'arteria di Adamkiewicz si origina a sinistra ed entra attraverso il forame intervertebrale tra T8 e L3. Il danno a questo vaso può causare ischemia dell'intero tratto lombare, a causa della mancanza di validi circoli collaterali toraco-lombari.

La regione anteriore del midollo, dove decorrono i tratti piramidale e spinotalamico anteriore e laterale, è particolarmente vulnerabile dall'ischemia specie quando si associano:

- arteriosclerosi
- ipotensione intraoperatoria
- vasocostrittori (adrenalina aggiunta agli AL)

La lesione ischemica di questa regione dà caratteristicamente, al di sotto del livello di lesione paralisi flaccida, perdita della sensibilità alla temperatura, propriocezione intatta. Piccole arterie segmentali di calibro variabile supportano l'irrorazione fornita dalla arteria spinale anteriore. Il più importante di questi vasi è l'arteria di Adamkiewicz. Kane (1) riporta 4 casi di ischemia midollare successivi a prolungata ipotensione intraoperatoria. Casi simili sono riportati anche dopo AG senza blocco centrale (2), per cui altri fattori possono essere implicati nella genesi di eventi ischemici quali postura, compressione cavale, aggiunta di adrenalina (3,4,5).

In alcuni case report sono presenti vasculopatia di base (7,8) impiego di adrenalina insieme ad Al (7), possibilità di danno diretto dell'arteria radicolare (9) o ipotensione operatoria (6,8).

Linz (6) descrive un'ischemia midollare successiva ad ampia resezione retroperitoneale, in cui l'esordio della paraplegia fu mascherato dall'analgesia postoperatoria con anestetici locali. Machwkee (9) descrive il danno dopo un'operazione sul rene eseguita con tecnica percutanea con approccio a sin. Gaudin (7) dopo bypass iliaco-femorale e adrenalina, Rutter (8) dopo aneurisma dell'aorta. Nel case report di Tetzlaff (116) l'esito in sindrome della cauda equina è quasi certamente sostenuto da un evento ischemico midollare dovuto all'impiego intratecale di adrenalina come adiuvante in un paziente gravemente vasculopatico.

Anche la combinazione di ipotensione e alti volumi di farmaco può costituire una base eziologica per disturbi ischemici midollari (133).

Il danno da ago o da catetere nel punto in cui transita nel forame intervertebrale è sospettato di essere una causa di sindrome della arteria spinale anteriore transitoria (10)

**Infezioni:** La frequenza stimata è **1,2:100000 (18)** nella popolazione generale. La somma di più di 680000 casi in anestesia ostetrica analizzati dal 66 al 98 (15,16,49,50,51,52,53,54,55) non dà casi di meningite. Per contro Sadove (56) ha 3 casi di meningite su 20.000. La sorgente dell'infezione può essere esogena (operatore, contaminazione del materiale) o endogena (cute, sito infetto a distanza). Non è noto se la puntura lombare eseguita nel paziente febbrile aumenti il rischio di meningite. Gli unici studi controllati, che confermerebbero questo rischio, sono estremamente antiquati (96), Wegefert 1919!!), o limitati all'età pediatrica (97). Uno studio relativamente recente (95) dimostra aumentato rischio -nel ratto- di meningite dopo PL con batteriemia, ma anche l'efficacia dell'antibiotico profilassi. Purtroppo non c'è un controllo di efficacia della somministrazione dell'antibiotico dopo la PL. La meningite è più frequente dopo spinale (effrazione della dura). La meningite dopo CSE (Harding Cascio Bouhemad 99,100,101: tutte in ostetricia) facilmente riconosce la breccia durale come fattore causale.

**Ascesso epidurale.** L'organismo più comune è lo stafilococco aureo. La flora saprofitica nasale dell'anestesista è la più frequente causa esogena in caso di ascesso epidurale (110). Baker (60) ha redatto una review dei casi dal 47 al 74, stimando un'incidenza tra lo **0,002 e 0,012%** nella popolazione generale ospedaliera. Kindler (63) in uno spazio di tempo di ben 22 anni, dal 74 al 96, ha identificato 42 casi, di cui 21 (50%!!) non presentavano nessun fattore di rischio documentato (diabete, steroidi, febbre reumatica, infezioni preoperatorie, cancro). Lo stafilococco è il germe responsabile nell'83% dei casi. Esistono ulteriori case report successivi (65-73) sia dopo cateteri lombari che toracici (70,71), con microrganismi inusuali, quale il micobatterio (67) e dopo l'impiego di steroidi epidurali (73). Esiste un unico report di ascesso dopo spinale, in un paziente diabetico (74). Sarubbi (75) riporta 22 ascessi epidurali dopo una media 5 gg di permanenza del catetere, ma nessuno caso si era verificato in pazienti il cui catetere epidurale veniva rimosso entro le 24 h. Importante sembra la medicazione occlusiva impermeabile: l'accumulo di sudore favorirebbe la crescita batterica (76) secondo la metaanalisi di Hoffman del 1992. Si raccomanda dunque di evitare queste medicazioni (77). Da 20 anni a questa parte lo spettro dei germi implicati nelle meningiti post puntura lombare si è spostato dai Gram- allo streptococco (101). Lo streptococco viridans è ospite delle vie respiratorie superiori: la meningite causata da questo microrganismo è l'unica per cui la mascherina funge da efficace profilassi. Vari studi hanno indagato situazioni a presunto alto rischio, quali pazienti con corioamnioidite (78) o pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (79) senza riscontrare ascessi.

La meningite asettica (febbre, rigidità nucale, fotofobia, cefalea, con liquor negativo) non è sempre facilmente differenziabile da quella batterica per il diffuso precoce uso di antibiotici nel paziente febbrile. Negli anni '50 la frequenza era molto alta, pari allo 0,26%: (80). La diminuzione di contaminanti è alla base della diminuzione di meningiti asettiche (81). Fortemente sospettati sono i disinfettanti della cute. L'esordio, nei casi riportati, è sempre entro le 24 ore dalla spinale (82,83).

**Aracnoidite:** E' un disturbo infiammatorio evolutivo, la cui precisa etiologia rimane sconosciuta. L'incidenza è stimata da Parnass da 1:10.000 a 1:25000 (84). Forti sospetti si appuntano sul danno chimico dovuto a conservanti, quali sodio metabisolfito, o disinfettanti (84). Sklar (85) analizza eidologicamente 8 casi di aracnoidite insorti dopo epidurale. Uno dei pazienti affetti riuscì a procurarsi un campione delle fiale di lidocaina 2% utilizzate per il blocco anestetico, che risultò contenere metabisolfito e metilparabene. Tutti i pazienti della casistica di Sklar provenivano dal Sud America, dove, a differenza degli USA, quel tipo di conservanti non era ancora stato bandito (87). Ciò contribuisce ad alimentare i sospetti sul ruolo causale del danno chimico. In altri 18 casi descritti (88,89,90,91) l'aracnoidite insorge dopo anestesia epidurale condotta senza nessun problema, tranne che in un caso (90), dove il tentativo di eseguire un blocco epidurale fu seguito da dolore lancinante ad una gamba, non più risolto. In tal caso la MRI eseguita successivamente mostrò chiari segni di aracnoidite adesiva.

**Conclusioni:** Gli studi di tipo clinico-epidemiologico che sarebbero necessari per approfondire la relazione (per molti versi complessa e di per se multifattoriale) tra anestesia spinale / epidurale e CN dovrebbero coinvolgere, dato l'altissimo numero di casi da reclutare, diversi ospedali, (forse quelli di una intera nazione!) per un tempo non brevissimo, indicativamente di almeno un anno. La analisi degli eventi avversi infatti si basa in molti lavori su un controllo in realtà retrospettivo: cioè si studia prospetticamente una enorme quantità di pazienti, però in coloro che sviluppano poi una complicanza neurologica, lo studio avviene a ritroso (si va a vedere se avevano avuto dolore e/o parestesia, se c'era stata ipotensione etc, ma non si sa quanti tra quelli che avevano presentato un sintomo-allarme hanno in realtà presentato poi la complicanza). Lo stesso concetto di sintomo-allarme (o evento-sentinella che dir si voglia) è in realtà molto vago: emergono chiaramente dallo studio sistematico della letteratura alcuni eventi o episodi riportati spesso come precedenti la comparsa di danno neurologico, ma il loro valore predittivo non è ancora confermato da studi sistematici su serie di pazienti di potenza sufficiente ad una valutazione statisticamente significativa.

## **Danno nervoso periferico ed anestesia locoregionale**

**Introduzione :** La insorgenza di un danno neurologico dopo la esecuzione di un blocco nervoso a scopo anestesiológico, antalgico o diagnostico è una evenienza temuta, anche se il più delle volte reversibile, con sequele permanenti molto rare. Non esistono in letteratura dati epidemiologici riguardo la incidenza di danni nervosi permanenti a carico di plessi/tronchi nervosi da imputare con certezza alla anestesia periferica di conduzione. Nel 1990 uno studio (113) ha evidenziato come, su 1541 denunce di danni da anestesia, 227 riguardavano lesioni nervose periferiche, di cui il 30% erano lesioni a carico del n ulnare, il 26% lesioni a carico del plesso brachiale, ed il 16% lesioni a carico dei nervi originantesi dal plesso lombosacrale. Un altro autore riferisce una maggiore frequenza di danno a carico del n peroneo (114). La stragrande maggioranza di queste lesioni origina da fenomeni di compressione o stiramento durante la esecuzione di interventi condotti in anestesia generale. Lo stesso meccanismo può comunque prodursi durante un intervento condotto in anestesia locoregionale, specie se di lunga durata e condotto con l'ausilio di una profonda sedazione. Meccanismi di compressione possono essere in gioco anche nel periodo postoperatorio, se l'arto bloccato dall'anestesia, e pertanto reso insensibile anche per lungo tempo (basti pensare alle possibilità offerte dai nuovi anestetici a lunga durata d'azione, oppure ai blocchi continui) non viene posizionato correttamente e successivamente controllato ad intervalli regolari. Uno dei maggiori problemi nella valutazione della patogenesi del danno neurologico periferico post-anestesia locoregionale degli arti risiede nel fatto che l'intervento chirurgico viene eseguito sullo stesso arto: è evidente come la sede dell'intervento, le manipolazioni di tronchi nervosi, la postura, la presenza di tourniquet durante l'intervento possono costituire fattori causali del danno neurologico(115,116). Si potrebbe perciò creare, in sede di valutazione del danno, un contenzioso tra chirurgo ed anestesista. La rigorosa applicazione delle tecniche più sicure di anestesia periferica, la informazione del paziente, la annotazione di ogni danno preesistente, la conoscenza dei fattori di rischio, nonché dei segni e sintomi di allarme e, non ultimo, la astensione dalla anestesia periferica in certi casi, sarà la base per minimizzare il rischio.

**Patogenesi del danno neurologico periferico** : Il nervo periferico è una struttura composta da assoni in massima parte mielinizzati, raggruppati in fascicoli ricoperti da una guaina connettivale ( epinevrio) da cui originano vasi nutritivi ( vasa nervorum). Alla fine degli aa 70 , Selander , in una serie di studi (117,118,119) mise in relazione la comparsa di danno neurologico lieve ( parestesie persistenti fino ad alcune settimane ) dopo la esecuzione di blocco ascellare, con la elicitazione di parestesie per mezzo di un ago a bisello acuto. L'idea che la punta dell'ago tagliente potesse ,da sola, determinare danni a livello delle fibre, si è però rivelata troppo semplicistica. Addirittura, uno studio sperimentale dimostrerebbe la pericolosità di aghi a bisello corto (120). Molti altri fattori causali sono in gioco, specie nei casi di danno maggiore con reliquati permanenti (121) . Tra questi sembrano assumere particolare importanza la iniezione accidentale intrafascicolare, che possono determinare la creazione di pressioni elevate per periodi di tempo prolungati all'interno del "compartimento" nervoso(118). In questi casi la lesione si produrrebbe con un meccanismo di compressione dei vasa nervorum e quindi sarebbe fundamentalmente di natura ischemica. È stato dimostrato che la pressione prodotta sul nervo sciatico di ratto da una iniezione extrafascicolare di un volume standard di anestetico, e' di 25-60 mmHg, mentre pressioni di 300-750 mmHg si producono con iniezioni intrafascicolari (118). Tali pressioni sarebbero ampiamente sufficienti a produrre ischemia e danno neurologico. Addirittura , si è dimostrato che con pressioni di questa grandezza l'anestetico può forzare la guaina epineurale fino a guadagnare il SNC a livello delle corde midollari. Un elemento non ancora chiarito è quello rappresentato dalla tossicità neurologica degli anestetici locali(122). Gli effetti degli AL sul flusso ematico per il nervo possono essere quelli legati alla inibizione della vasodilatazione mediata dall'endotelio (prostaciclina) e alla interruzione della sintesi di prostaglandine vasodilatatrici. Sia la prevenzione che il trattamento di eventuali danni neurologici provocati da anestetici locali richiedono informazioni non ancora disponibili sia per i meccanismi fisiopatologici che molecolari della tossicità neurologica degli anestetici locali .

La concentrazione dell'anestetico, la sua tossicità intrinseca e soprattutto la presenza di adrenalina nella soluzione anestetica possono a loro volta giocare un ruolo nella genesi del danno (123,124), ma , ancora una volta, la realtà potrebbe essere diversa da come la immaginiamo . Evidenze sperimentali indicano che la soluzione fisiologica è altrettanto tossica per le fibre nervose della Bupivacaina , e che la iniezione intraneurale deliberata di anestetico locale , nell'animale da esperimento , non produce lesioni permanenti(125) . Quale allora il meccanismo in gioco ? Molti ritengono che , oltre ai fattori sopra ricordati, uno dei maggiori determinanti della comparsa di danno neurologico dopo blocco periferico sia la creazione , certo accidentale e non voluta , di un ematoma in sede intra/ epinervosa(125) . Sarebbe quindi l'ematoma, con la conseguente cascata di mediatori dell'infiammazione, a creare la degenerazione assonale e l'edema responsabili della sofferenza nervosa. Il processo riparativo, con la comparsa di fibrosi, determinerebbe la permanenza del danno a distanza. In effetti, l'esplorazione chirurgica condotta a distanza di alcune settimane o mesi dalla insorgenza dei sintomi, ha spesso evidenziato stenosi cicatriziale del/dei nervi interessati, con percentuali di miglioramento postneurolisi confortanti. Nella interpretazione della natura di una lesione nervosa , non va mai dimenticato che , comunque , la probabilità che questa sia attribuibile alla sola anestesia periferica, rimane sempre molto bassa. Le lesioni iatrogene per causa chirurgica ( sezione, compressione , fibrosi perinervosa postoperatoria), oppure per sofferenza ischemica da tourniquet mal posizionato o troppo inflato , sono certamente le cause più frequenti. Non vanno dimenticate le lesioni da postura, che deve essere sotto il controllo dell'anestesista sia nel periodo intraoperatorio che, con adeguate raccomandazioni al personale paramedico, nel periodo postoperatorio nel caso il blocco sia proseguito nelle ore o nei giorni successivi.

**Condotta dell'anestesia:** È importante ricordare alcune malattie e sindromi in cui lesioni subcliniche del nervo periferico possono essere presenti ed in cui si può avere una maggiore suscettibilità agli insulti di natura tossico – ischemica (Neurofibromatosi, diabete, sclerodermia ,artrite reumatoide, LES, lebbra) (126). A maggior ragione vanno valutate le condizioni neurologiche in soggetti con pregresse malattie neurologiche o con precedenti quali ernia discale, traumi recenti degli arti, neuromi o sospette lesioni da "entrapment", oppure in coloro che in passato hanno subito interventi sul sistema nervoso periferico. Va anche ricordato che alcune infezioni virali, oppure risposte particolari alla immunizzazione antiDPTed anti tifo-paratifo possono causare plessopatie acute. In ogni caso si dovrà informare il paziente della possibilità, per quanto remota, della comparsa di danno neurologico, ed in alcuni soggetti sarà bene astenersi del tutto dal praticare una anestesia periferica. Per quanto a nostra conoscenza al momento, non vi sono argomenti assoluti a favore di una o dell'altra tecnica di anestesia periferica. Esistono statistiche favorevoli all'uso della transarteriosa per i blocco del plesso brachiale, ma attualmente la adozione routinaria di un elettrostimolatore per la esecuzione di ogni tipo di blocco nervoso sembra essere considerata la tecnica più

sicura, se usata con perizia e prudenza.. Nella Tab 1 sono elencati alcuni punti importanti, a giudizio degli autori, ma senza alcuna pretesa di valore assoluto.

#### Tab 4 Prevenzione del danno neurologico nei blocchi nervosi periferici

|  |
|--|
| <p><b>Riducono il rischio</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Elettrostimolatore</li><li>1 Aghi isolati a smusso corto</li><li>1 Soluzioni meno concentrate</li><li>1 Soluzioni senza adrenalina</li><li>1 Asepsi rigorosa</li><li>1 Tecnica delicata</li><li>1 Conoscenze anatomiche</li></ul> <p><b>Aumentano il rischio</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Iniezione rapida</li><li>1 Iniezione dolorosa (violento dolore urente)</li><li>1 Iniezione contro resistenza</li><li>1 Punture multiple</li></ul> <p><b>Punti controversi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Sedazione profonda</li><li>1 Anticoagulazione</li></ul> <p><b>Attenzione!</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Tourniquet</li><li>1 Postura (intra –postoperatoria)</li><li>1 Compressione su nn superficiali</li><li>1 Lavoro dei chirurghi</li></ul> |
|--|

**Monitoraggio e comportamento in caso di danno neurologico** Se un blocco anestetico periferico viene sospettato di aver prodotto un danno neurologico, e' opportuno far seguire il paziente da un neurologo per il monitoraggio nel tempo ( EMG, SSEPs RMN) per il corretto inquadramento diagnostico ( sede e, se possibile, natura della lesione) . Il trattamento viene di solito fondato sia su presidi farmacologici (cortisonici, neurotrofici) che su di un intenso programma riabilitativo. La maggioranza degli aa consigliano un atteggiamento conservativo nelle lesioni prevalentemente sensoriali, mentre se si e' di fronte a fenomeni di lesioni gravi con compromissione motoria si ritiene indicato procedere ad una esplorazione chirurgica a livello della sede presunta del danno, a distanza di 10-15 settimane dall'insorgenza dei sintomi. In molti casi descritti in letteratura di danno insorto dopo blocco ascellare , la neurolisi aderenziale al cavo ascellare ha permesso di verificare la stenosi cicatriziale post-anestesia ed ha permesso in genere un discreto recupero funzionale(127).

**Conclusioni:**In casi rari l'uso clinico di tecniche di anestesia periferica e di anestetici locali e' stato associato con la comparsa di una morbidity a carico di plessi o tronchi nervosi . Il meccanismo fisiopatologico con il quale tale danno si produce sembra essere l'inibizione del trasporto assonale rapido, la distruzione della citoarchitettura assonale, la degenerazione assonale e il danno ischemico. E' necessario indagare attentamente la natura e la sede delle lesioni prima di ascrivere con certezza la comparsa del danno alla esecuzione di una anestesia periferica, che rappresenta a tutt'oggi una delle tecniche piu' sicure nell'approccio anestesilogico per la chirurgia degli arti. A questo proposito vale la pena citare la esperienza riportata da uno studio multicentrico francese (128), in cui la percentuale di danno neurologico dopo anestesia locoregionale era pari allo0.15% per i blocchi centrali, ed ad un confortante 0 % per i blocchi periferici.

## Bibliografia

- 1 The second ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation. *Reg Anesth Pain Med* 29, S2, 2004
- 2 Kane RE: Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 60:150, 1981
- 3 Ditzler JW, McIlever G: Paraplegia following general anesthesia. *Anaesth Analg* 34:501, 1956
- 4 Harrison PD: Paraplegia following epidural analgesia *Anaesthesia* 1975 Nov;30(6):778-82
- 5 Davies A, Solomon B, Levene A Paraplegia following epidural anaesthesia *Br Med J* 1958;2:654-7
- 6 Urquhart –Hay D Paraplegia following epidural analgesia *Anaesthesia* 1989;24:464-6
- 7 Linz SM Charbonnet C e coll: Spinal artery syndrome masked by postoperative epidural analgesia. *Can J Anaesth* 1997 Nov;44(11):1178-81
- 8 Gaudin P, Lefant D: Paraplegia after epidural anesthesia for vascular surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10(5):468-71
- 9 Rutter SV, Jeevananthan V, Souter R, Cowen MJ Shared spinal cord: paraplegia following abdominal aortic surgery under combined general and epidural anaesthesia *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(9):646-9
- 10 Machwkee 1991
- 11 Richardson J, Bedder M: Transient anterior spinal cord syndrome with continuous postoperative epidural analgesia. *Anesthesiology* 72:764, 1990
- 12 Moore DC, Bridenbaugh LD. Spinal (subarachnoid) block: review of 11,574 cases. *JAMA* 1966;195:123-128
- 13 Phillips OC, Ebner H, Neison AT, Black MH. Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine: a prospective review of 10,440 cases. *Anesthesiology* 1969;30:284-289
- 14 Dripps RD, Vandam LD. Long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics: Failure to discover major neurological sequelae. *JAMA* 1954;156:1486-1491.
- 15 Marinacci AA. Neurological aspects of complications of spinal anesthesia with medico-legal implications. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1960;25:170-192.
- 16 Scott DB, Hibbard BM: Serious non-fatal complications associated with extradural block in obstetric practice. *Br J Anaesth* 1990;64:537-541
- 17 Scott DB, Tunstall ME: Serious complications associated with epidural/spinal blockade in obstetrics: a two years prospective study: *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1995;4:133-139
- 18 Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner K. Nerve injury associated with anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90: 1062-1069
- 19 Aromaa U, Lahdensuu M, Cozaniotis DA: Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987-1993. A study based on patient insurance claims. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(4):445-52
- 20 Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:479-486.
- 21 Dahlgren N, Tornebrandt K. Neurologic complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:872-880.
- 22 Gunter J: Caudal anaesthesia in children: a survey. *Anesthesiology* 1991, 75:A936
- 23 Flandin-Blety C, Barrier G: Accident following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paediatr Anaesth* 1995; 5:41
- 24 Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: A one year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists. *Anesth Analg* 1996; 83:904-912.
- 25 Greene NM. Neurological sequelae of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1961;22:5:682
- 26 Yoshii WY, Rottman RL, Rosenblatt RM e coll. Epidural catheter induced traumatic radiculopathy in obstetrics. one centre's experience. *Reg Anesth* 1994;55:473-475
- 27 Rolbin SH, Hew E, Ogilvie G. A comparison of two types of epidural catheters: *Can J Anaesth* 1987;34:459-461
- 28 Juneja M, Kargas GA, Miller DL. Comparison of epidural catheters induced paraesthesia in parturient. *Reg Anesth* 1995; 20(2S):152
- 29 Greaves JD. Serious spinal cord injury due to ematomyelia caused by spinal anaesthesia in a patient treated with low-dose heparin. *Anaesthesia* 1997;52(2):150.4
- 30 Osuga K, Hirabayashi Y, Fukuda H, e coll. *Masui* 1999; 48(1):67-9
- 31 Sidhu MS, Asrani RV, Bassel GM. An unusual complication of extradural catheterization in obstetric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983;55:473-5
- 32 Gracia J, Gomar C, Rimbau V, Cardenal C. Radicular acute pain after epidural anaesthesia with the technique of loss of resistance with normal saline solution. *Anaesthesia* 1999;54(2):168-71
- 33 Yamashita S, Joukou M, Kuramoto T. Severe lightning pain during spinal anesthesia. *Masui* 1990;39(12):1708-10
- 34 Horlocker TI, McGregor DG, Matsushige DK, Schroeder DR, Besse JA. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central nervous system complications. *Anesth Analg* 1997;84:578-584
- 35 Loo CC, Dahlgren G, Irestedt L Neurological complications in obstetric regional anaesthesia *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2000;9:111
- 36 Deglaire B, Duverger P, Muckensturm B, Maissin F, Desbordes JM. Acute intracranial subdural hematoma after accidental dural puncture in epidural anesthesia *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7(2):156-8



- 37 Garcia-Sanchez MJ, Prieto-Cuellar M e coll. Chronic subdural hematoma secondary to an accidental dural puncture during lumbar epidural anesthesia Rev Esp Anesthesiol Reanim 1996;43(9):327-9
- 38 Bottiger BW, Diezel G. Acute intracranial subarachnoid hemorrhage following repeated spinal anesthesia. Anaesthesist 1992;41(3):152-7
- 39 Kunz U, Panning B, Stolke D Chronic subdural hematoma following spinal anesthesia. Reg Anaesth 1989;12(2):34-7
- 40 Lee ST, Hu WM, Lin CC. Intracranial chronic subdural hematoma following spinal anesthesia:report of a case J Formos Med Assoc 1993;92(7):671-3
- 41 Takahashi K, Sakata H e coll. Intracranial subdural hematoma following spinal anesthesia Masui 1994;42(10):1596-7
- 42 Cohen JE, Godes J, Morales B Postpartum bilateral subdural hematomas following spinal anesthesia:case report Surg Neurol 1997;47(1):6-8
- 43 Newrick P, Read D. Subdural hematoma as a complication of spinal anaesthetic. Br Med J 1982;285:341-2
- 44 Knowles PR, Randall NP, Lockhart AS Vascular trauma associated with routine spinal anaesthesia Anaesthesia 1999;54(7):647-50
- 45 Gonzalez-Carrasco FJ, Aguilar JL, Llubia C, Nogues S, Vidal-Lopez F Pneumoencephalus after accidental dural puncture during epidural anesthesia Reg Anesth 1993;18(3):193-5
- 46 Sherer DM, Onyeije CI, Yun E Pneumoencephalus following inadvertent intrathecal puncture during epidural anesthesia: a case report and review of the literature J Matern Fetal Med 1999;8(3):138-40
- 47 Krimmer H, Klingelhofer G, Sprötte G Pneumoencephalus permanganus. An unusual complication following lumbar puncture. Reg Anaesth 1984;7(4):134-6
- 48 Harrell LE, Drake ME, Massey EW Pneumocephaly from epidural anesthesia South Med J 1983;76(3):399-400
- 49 Kandel PF, Spoerel WE, Kinch RA Continuous epidural analgesia for labour and delivery:review of 1000 cases. Can Med Assoc J 1966;95:(947-53
- 50 Crawford JS Some maternal complications of epidural analgesia for labour. Anaesthesia 1985;40:1219-25
- 51 Holdcroft A, Morgan M. Maternal complications of obstetric epidural analgesia. Anaesth Intensive Care 1976;4:108-12
- 52 Blayert A e coll. Bupivacaine 0,125% in obstetric epidural analgesia:experience in 3000 cases Anesthesiology 1979;51:435-8
- 53 Abouleish E. Neurologic complications following epidural analgesia in obstetrics. Am Soc Reg Anesth 1982;7:119-124
- 54 Ong BY, Cohen M e coll. Paresthesia and motor dysfunction after labor and delivery Anesth Analg 1987;66:18-22
- 55 Paech MJ, Godkin R, Webster S. Complications of obstetric epidural analgesia and anesthesia: a prospective analysis of 10 995 cases. International Journal of Obstetric Anesthesia 1998;7:5-11
- 56 Sadove MS, Levin MJ, Rant-Sejdinaj I. Neurological complications of spinal anaesthesia. Can Anaes Soc J 1961;8:405-16.
- 57 Ross BK Reg Anesth 1992
- 58 Lambert DH Anesth Analg 1991
- 59 Hodgson Anesth Analg 1999
- 60 Baker AS, Ojemann RG, Swartz MN, Richardson P Jr. Spinal epidural abscess. N England J Med 1975;293:463
- 61 Rigler M, Dröner K e coll. Cauda equina syndrome after continuous spinal anaesthesia. Anesth Analg 1991;72:275-81
- 62 FDA Safety Alert:Cauda equina syndrome associated with the use of small bore catheters in continuous spinal anaesthesia. Food and Drug Administration;May29,1992
- 63 Kindler CH, Seeberger MD, Staender. Epidural abscess complicating epidural anesthesia. An analysis of the literature. Acta Anesthesiol Scand 1998;42(6):614-20 1996
- 64 Barontini F, Conti P, Marelllo G, Maurri S Major neurological sequelae of lumbar epidural anesthesia. Report of three cases Ital J Neurol Sci 1996;17(5):333-9
- 65 Brookman CA, Rutledge ML Epidural abscess:case report and literature review Reg Anesth Pain Med 2000;25(4):428-31
- 66 Kranke W, Angster R, Forst H Epidural abscess following a lumbar epidural catheter for mobilization of the knee Anaesthesist 1999;48(3):169-72
- 67 O'Brien DP, Rawluk DJ Iatrogenic Mycobacterium infection after an epidural injection Spine 1999;15;24:1257-9
- 68 Raj V, Foy J Paraspinal abscess associated with epidural in labour Anesth Intensive Care 1998;26(4):424-6
- 69 Nordberg G, Mark H Epidural abscess after epidural analgesia treated successfully with antibiotics. Acta Anesthesiol Scand 1998;42(6):727-31
- 70 Yuste M, Canet J e coll. An epidural abscess due to resistant Staphylococcus aureus following epidural catheterisation. Anaesthesia 1997;52(5):163-5
- 71 Baron M, Heredero J e coll. Dorsal subdural spinal abscess after epidural anesthesia. Neurologia 1997;12(6):262-4
- 72 Schroter J, Wa Jamba D e coll. Epidural abscess after combined spinal-epidural block Can J Anaesth 1997;44(3):300-4
- 73 Knight JW, Cordingley JJ, Palazzo MG Epidural abscess following epidural steroid and local anaesthetic injection Anaesthesia 1997;52(6):576-8

- 74 Mahendru V, Bacon DR, Lema MJ. Multiple epidural abscess and spinal anesthesia in a diabetic patient. Case report. *Reg Anesth* 1994;19(1):66-8
- 75 Sarubbi FA, Vasquez JE Spinal epidural abscess associated with the use of temporary epidural catheters:report of two cases and review *Clin Inf Diseases* 1997;25:1155-8
- 76 Hoffman KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. *JAMA* 1992;267(15):20072-6
- 77 Vasdev GM, Leicht CHBr *J Anaesth* 1993;70(6):703-4
- 78 Bader Am, Datta S, Gilbertson L, Kirz L Regional anesthesia in women with chorioamnionitis. *Reg Anesth* 1992;76:84-6
- 79 Darchy B, Forceville X, e coll. Clinical and bacteriologic survey of epidural analgesia in patient in the intensive care unit *Anesthesiology* 1996;85:988-98
- 80 Goldman WW, Sandford JP. An epidemic of chemical meningitis. *Am J Med* 1960;29:94-101
- 81 Bert AA, Laasberg LH. Aseptic meningitis following spinal anesthesia- a complication of the past? *Anesthesiology* 1985;62:674-7
- 82 Gibbons RB Chemical meningitis following spinl anesthesia. *JAMA* 1969;210:910-12
- 83 Harding SA, Collis RE, Morgan BM Meningitis after CSE anaesthesia in obstetrics. *Br J Anaesth* 1991;73:545-7
- 84 Parnass Sm, Schmidt KJ. Adverse effects of spinal and epidural anaesthesia. *Drug Safety* 1990;5:179-94
- 85 Sklar EML, Quencer RM e coll. Complications of epidural anesthesia:MR appearance of abnormalities. *Radiology* 1991;181:549-54
- 86 Gissen A. The controversy II: is Chlorprocaine neurotoxic? *Reg Anesth* 1984;9:134-45
- 87 Boiardi A, Sghirlanzoni A e coll. Diffuse arachnoiditis following epidural analgesia. *J Neurol* 1983;230(4):253-7
- 88 Sghirlanzoni A, Marazzi R e coll Epidural Anaesthesia and spinal arachnoiditis *Anaesthesia* 1989;44(4):317-21
- 89 Torres D, Bauso Toselli L, Vecchi E e coll. Spinal arachnoiditis as a complication of peridural anesthesia *Medicina (B Aires)* 1993;53(5):391-6
- 90 Haisa T, todo T, Mitsui I, Kondo T Lumbar adhesive arachnoiditis following attempted epidural anesthesia. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1995 35(2):107-9
- 91 Teztlaff JE, Dilger J, Yap e coll. Cauda equina syndrome after spinal anaesthesia in a patient with severe vascular disease *Can J Anaesth* 1998;45(7):667-9
- 92 Rajakulendram Y, Rahman S, Venkat N. Long term neurological complication following traumatic damage to the spinal cord with a 25 g Withacre spinal needle. *Int J Obstet Anesth* 1999;8:62-6
- 93 Kubina P, Gupta A, Oscarsson e coll Two cases of cauda equina syndrome following spinal-epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1997;22(5):447.59
- 94 Stambough JL, Stambough JB, Evans S Acute cauda equina syndrome after total knee arthroplasty as a result of epidural anesthesia and spinal stenosis. *J Arthroplasty* 2000;15(3):375-9
- 95 Carp H, Bailey S The association between meningitis and dural puncture in bacteriemic rats *Anesthesiology* 1992;76:739-42
- 96 Wegeforth P, Latham JR Lumbar puncture as a factor in the causation of meningitis. *Am J Med Sci* 1919;158:183-202
- 97 Stafford MA, Wilder RT, Berde CB The risk of infecion from epidural anesthesia in children: a review of 1620 cases. *Anesth Analg* 1995;80:234-8
- 98 Bouhemad B, Dounas M, Mercier FJ, Benhamou D Bacterial meningitis following combined spinal-epidural analgesia for labour *Anaesthesia* 1998;53(3):292-5
- 99 Harding SA, Collis RE, Morgan BM Meningitis after combined spinal-extradural anaesthesia in obstetrics *Br J Anaesth* 1994;73(4):545-7
- 100 Cascio M, Heath G. Meningitis following a combined spinal-epidural technique in a labouring term parturient. *Can J Anaesth* 1996;43:399-402
- 101 Schenbergeer PM, Janssen M, Voss Alpha-hemolytic streptococci: a major pathogen of iatrogenic meningitis following lumbar puncture: case-reports and a review of the literature. *Infection* 1996;24:29-35
- 102 Van Gessel EF, Forster A, Gamulin Z. Continuous spinal anaesthesia: where do spinal catheter go? *Anesth Analg* 1993;76:1004-7
- 103 Bromage PR, Benumof JL Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia. *Reg Anesth* 1998;2:104-7
- 104 Shanker KB, Palkar NV, Nishkala R, Paraplegia following epidural potassium chloride. *Anaesthesia* 1985;40:45-7
- 105 Craig DB, Habib GG Flaccid paraparesis following obstetric anesthesia:possible role of benzyl alcohol *Anesth Analg* 1977;56:219-21
- 106 Brahams D Record award for personal injuries sustained as a result of negligent administration of epidural anaesthetic. *Lancet* 1982;1:159
- 107 Moore-Ede MC Medical care whenever you need it:human fatigue and the law. In *The twenty-four hour society*. Reading, Mass, Addison-Wesley 1993:97-107,137-47
- 108 Eastwood DW Anterior spinal artery syndrome after epidural anaesthesia in a pregnant diabetic patient with scleredema *Anesth Analg* 1991;73:90-1
- 109 Vaughan DJ, Stirrup CA, Robinson PN Cranial subdural haematoma associated with dural puncture in labour *Br J Anaesth* 2000;84(4):518-20
- 110 North JB, Brophy BP, Epidural abscess,. *N Engl J Med* 1975;293:463
- 111 Schell RM, Brauer FS, Cole DJ, Applegate RL Persistent sacral nerve root deficits after contiuous spinal anaesthesia *Can J Anaesth* 1991;38(7):908-11

- 112 Wulf H, Striepling E Postmortem findings after epidural anaesthesia *Anaesthesia* 1990;45(5):357-61
- 113 Kroll DA et al : "Nerve injury associated with anesthesia" *Anesthesiology* 1990; 73:202-7
- 114 Hindso Ket al: "Posture related injuries and patient insurance" *Ugesk Laeger* 14;157(33):4572-5
- 115 Dawson DM: "Perioperative nerve lesions" *Arch Neurol* 1989 46(12):1355-60
- 116 Hernot et al "Different types of nerve injuries in locoregional anesthesia" *Ann Fr Anesth Rean* 1999 16(3):274-281
- 117 Selander D et al : "Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia. An experimental study of the acute effects of needle point trauma" *Acta anesthesiol Scand* 1977; 21(3):182-8
- 118 Selander D et al : "Longitudinal spread of intraneurally injected local anesthetics. An experimental study of the initial neural distribution following intraneural injections" *Acta anesthesiol Scand* 1978; 22(6): 622-34
- 119 Selander D et al : *Acta anesthesiol Scand* "Paresthesiae or no paresthesiae? Nerve lesions after axillary blocks" 1979; 23(1): 27-33
- 120 Rice AS et al : "Peripheral nerve injury caused by injection needles used in regional anaesthesia influence of bevel configuration, studied in a rat model" *Br J Anaesth* 1992 ; Nov;69(5):433-8
- 121 Royer JM et al : "Severe paralysis of the upper limb after axillary brachial plexus block" *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10(2): 168-70
- 122 Selander D et al : Neurotoxicity of local anaesthetics . Animal data . *Reg Anesth* 1993 : Nov-Dec; 18(6 suppl) : 461-8
- 123 Gentili ME et al : "Peripheral neurologic complication of brachial plexus blocks" *Cah Anesthesiol* 1990; 38(8): 561-7
- 124 Selander D et al : "Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine" *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; Apr;23(2):127-36
- 125 Hoffmeister B : "Morphological changes of peripheral nerves following intraneural injection of local anesthetic" *Dtsch Zahnartzl Z* 1991 Dec;46(12): 828-30
- 126 Stewart JD : Focal peripheral neuropathies  
Elsevier Science Pub.,NY ,1987 pg 101-104; pg 257-261
- 127 Regnard PJ et al : Local complications after axillary block anesthesia .  
*Ann Chir Main Memb Super* 1990; 9 ( 1 ) : 59-64
- 128 Giaufre E et al "Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologist"  
*Anesth Analg* 1996 Nov; 83(5):904-12