

Spinaalisesti käytettyjen lääkeaineiden neurotoksisuus

Hilkka Sivula

Spinaalisesti käytettyjen lääkeaineiden riskejä ovat neurotoksisuus ja keskushermostovauriot. Selkäydin- ja hermojuuritoksisuus ilmenevät histologisina, fysiologisina tai kliinisinä muutoksia lääkeaineen annostelun jälkeen. Neurohistopatologisesti muutokset näkyvät hermovauriona, gliosina ja myeliinituppivauriona. Fysiologinen neurotoksisuus ilmenee muutoksina selkäytimen verenkierrössä, veri-aivoesteessä tai elektrofysiologisessa impulssin johtumisessa. Kliinisesti muutokset ilmenevät kipuna, motorisina ja tuntepuutuksina, ulostamis- ja virtsaushäiriöinä (1).

Spinaalipuudutuksen turvallinen ja tutkimatonta historia

Ensimmäinen spinaalipuudutus tehtiin 1898 kokaanilla. Kehitys on edennyt sen jälkeen kokeilemalla yrityksen ja erehdyksen kautta. Tutkimuksia neurotoksisuudesta ei ole tehty. Yli 50 vuotta sitten tiedettiin paikallispuudutteen aiheuttavan hermavamman eläimille. Spinaalipuudutusta ihmisille on pidetty turvallisena.

Cauda Equina

Vuonna 1991 julkaistiin tapausselostus neljästä cauda equina syndroomasta spinaalipuudutuksen jälkeen. Puudutukset tehtiin spinaalikatetrin kautta, kolmessa tapauksessa 5 % lidokaiinilla (yht. 175-300 mg), yhdessä tetrakaiinilla (yht. 37 mg). Kaikilla potilailla esiintyi vaihtelevan asteisia virtsaus- ja ulostusongelmia, tunnottomuutta perineumin alueella ja alaraajojen motorista heikkoutta.

Oireet ilmenivät useamman juuren alueelta sakraalisesti, joten kirurgista tai asentoon liittyvää vauriota pidettiin epätodennäköisenä. Katetrin laiton tai injektion yhteydessä ei esiintynyt parestesioita eikä kipua, jonka vuoksi trauma oli epätodennäköinen selitys. MRI ja/tai CT:ssä ei

näkyntä poikkeavaa, ei infektiota merkkejä.

Syndrooman todennäköisenä aiheuttajana pidettiin puudutteen aiheuttamaa paikallista neurotoksista reaktiota. Altistaviksi tekijöiksi arveltiin puuduteaineen korkeaa konsentraatiota, hyperbaarisuutta, puudutteen ruiskutusta ohuen katetrin kautta (hidas ja epätasainen laimeneminen) ja katetrin kärjen mahdollista virhesijaintia (kaudaalisesti, hyperbaarisen puudutteen kertyminen sakraalialueelle) (2).

Neurotoksisuustutkimukset eläimillä

Eläintutkimusten mukaan kaikki puuduteaineet ovat potentiaalisesti neurotoksisia. Neurotoksisuus on riippuvainen puuduteaineen konsentraatiosta ja altistusajasta. Hermon johtumiskatkos kuvastaa mahdollisesti puuduteaineen palautuvaa toksista vaikutusta.

5 % lidokaiini ja 0.5 % tetrakaiini aiheuttivat palautumattoman johtumiskatkoksen sammakoiden iskiashermoissa. Johtumiskatkos oli palautuva, kun hermot altistettiin laimeammille puuduteaineille (1.5 % lidokaiini, 0.06 % tetrakaiini ja 0.75 % bupivakaiini) (3).

Lidokaiinin aiheuttamat hermon johtumismuutokset ovat verrannollisia konsentraatioon.

Muutokset alkavat 1 % konsentraatiolla. Palautumattomia muutoksia aiheutuu 2 % konsentraatiolla (sammakon iskiashermo) (4).

5 mg 0.5 % hyperbaarista bupivakaiinia spinaalitalaan ei aiheuttanut histologisia muutoksia selkäyttimeen koirilla. 10mg 1 % ja 20mg 2 % hyperbaarista bupivakaiinia aiheuttivat histologisia muutoksia, lisääntyvästi puuduteainepitoisuuden ja -määrän suurentuessa. Pelkkä 10 % glukoosi tai hypobaarinen 2 % bupivakaiini ei aiheuttanut hermokudosvauriota (5).

Sufentaniili, alfentafentaniili ja morfiini spinaalitalaan annettuna eivät aiheuttaneet morfologisia tai histologisia muutoksia koirilla (6).

Neurotoksisuus ihmisillä

Vakavia neurologisia komplikaatioita esiintyy harvoin spinaalianestesian jälkeen. Yleensä neurologiset oireet ovat ohimeneviä, mutta myös pysyvistä neurologisista oireista on raportoitu.

Ohimenevät neurologiset oireet

Spinaalianestesian jälkeen esiintyvistä ohimenevästä kivusta ja/tai dysestesiasta pakaroissa tai alaraajoissa käytetään termiä TNS (Transient neurologic symptoms), aiemmin TRI (Transient radicular irritation). Oireet saattavat liittyä puuduteaineen suoraan toksiseen vaikutukseen. Ne esiintyvät yleensä lidokaiinianestesian jälkeen, harvoin bupivakaiinin. Riskiä lisäävät gynekologinen asento (cauda equinan venytys, alentunut kudospesuusio, lihasrelaksaatio) polikliininen hoito (kotona makaaminen?) ja obesiteetti (korkeampi puudutusainepitoisuus, kun pienempi selkäydinnestetilavuus?) Myös raskaus on riskitekijä, sillä raskauden aikana herkkyys puuduteaineille on lisääntynyt (7).

Pysyvät neurologiset oireet

Vaikka puuduteaineet ovat neurotoksisia, kliinisessä käytössä spinaalipuudutus on suhteellisen turvallinen ja pysyvät neurologiset oireet harvinaisia.

Lundin yliopistollisessa sairaalassa suoritettiin 17 733 sentraalista puudutusta (8 501 spinaali- ja 9 232 epiduraalipuudutusta) vuosina 1991-1994. Neurologisia komplikaatioita esiintyi 17 potilaalla, 13 pysyvää. Pysyvistä komplikaatioista kolme ilmeni spinaalianestesian jälkeen. Kahdelle potilaalle jäi tuntopuutoksia, yhdelle sekä tuntopuutos että alaraajan motorinen heikkous

(8).

1. Artroskopiaa varten ruiskutettiin 3 ml bupivakaiinia 5 mg/ml. Injektoitaessa tuntui sähkötystä vasempaan reiteen. Toimenpiteen jälkeen esiintyi tuntopuutos parestesia-alueella. EMG:ssä näkyi vaurio vasemmalla L3-juuren alueella. Tuntopuutos oli pysyvä (8).

2. Vasemman reisiluun kaulan murtuman fiksaatioon spinaalipuudutuksessa käytettiin lidokaiinia 20 mg/ml + glukoosi 30 mg/ml. 2.2ml injektion jälkeen tuntui voimakas parestesia vasemmalla jalassa ja 0.3ml lisäannoksen jälkeen kipua vasemmalla jalassa, jonka jälkeen injektio lopetettiin. Toimenpiteen jälkeen ilmeni tunnottomuutta vas. jalassa, kyvyttömyyttä liikuttaa vas. jalkaa. MRI:ssä näkyi ödeemamuutoksia kaudaalijuurissa distaalimedullassa, EMG tuki muutoksia. 1 vuoden kuluttua potilas ei kävellyt ilman apua, vasen jalka oli edelleen tunnoton. (8)

3. Transuretraaliseen resektioon spinaalipuudutuksessa käytettiin 100 mg lidokaiinia 50 mg/ml + glukoosi 75 mg/ml. Puudutusta seurasi asymmetrinen blokki, vasen puoli dominoi. Toimenpiteen jälkeen ilmeni tuntopuutos vasemmalla lateraalireidessä. EMG:ssä näkyi vaurio L5 juuren alueella. Tuntopuutos pieneni vähitellen, 18 kk kuluttua jäljellä oli vielä kämmenen kokoinen alue (8).

Ruotsin lääkevalvontalaitokseen on raportoitu 6 cauda equina -tapausta vuosina 1993-1997. Kaikissa tapauksissa spinaalipuudutus on suoritettu 5 % hyperbaarisella lidokaiinilla. Annos vaihteli 60-120 mg, yhdessä suoritettiin toistettu injektio riittämättömän puudutuksen vuoksi, muissa kertapuudutus, kaikissa jäi pysyvät vauriot. Suoraa neurotoksisuutta pidettiin vaurion todennäköisenä aiheuttajana (9).

Spinaalipuudutuksen turvallisuus

Ruotsissa myytiin yli 600 000 puuduteaineampullia spinaalianestesiaa varten 1993-1997, näistä 29 % hyperbaarista lidokaiinia. Cauda equina syndrooman esiintyvyys oli 1:100 000 spinaalianestesian yhteydessä. Kaikki liittyivät 5 % hyperbaariseen lidokaiiniin (9).

Neurotoksisuus on verrannollinen puuduteaineen konsentraatioon ja altistusajalle: 0.5 % bupivakaiini vastaa teholtaan 2 % lidokaiinia. Onko totuttu käyttämään liian vahvaa puudutetta liian paljon? Suositetaan, että yli 2 % hyperbaarista lidokaiinia ei käytetä lainkaan eikä yli

60 mg yhteensä (9).

Anestesiaan liittyy aina oma riskinsä. Spinaalianestesia lienee turvallista, kun noudatetaan riittävää varovaisuutta. Käytetään mahdollisimman laimeaa puudutepitoisuutta. Jos käytetään katetria, sen pitäisi olla mahdollisimman lyhyen matkaa spinaalitulassa. Jos puudutus epäonnistuu eli tavallisella määrällä puudutetta ei saavuteta oletettua puutumista, on huomioitava mahdollinen puuduteaineen epätasainen jakautuminen. Tällöin kannattaa muuttaa potilaan asentoa, vaihtaa katettrin tai neulan paikkaa, vaihtaa raskas puudute kevyeksi, ettei puudute kerry pienelle aluelle neurotoksiseksi annokseksi.

Kirjallisuusviitteet

1. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE. The Neurotoxicity of Drugs Given Intrathecally (Spinal). *Anesth Analg* 1999;88:797-809
2. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:275-81
3. Lambert L, Lambert D, Strichartz G. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology*

1994;80:1082-93

4. Bainton C, Strichartz G. Concentration dependence of lidocaine-induced irreversible conduction loss in frog nerve. *Anesthesiology* 1994;81:657-67.
5. Ganem EA, Thadeu P, Marques M. Neurotoxicity of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in dogs. *Regional Anesthesia* 21(3):234-238,1996
6. Sabbe MB, Grafe MR, Mjanger E. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil, and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. *Anesthesiology* 1994;81:899-920
7. Freedman JM, Li D-K, Drasner K. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:633-41
8. Dahlgren N, Törnebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18 000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:872-880
9. Loo CC, Irestedt L. Cauda equina syndrome after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lignocaine: a review of six cases of cauda equina syndrome reported to the Swedish Pharmaceutical Insurance 1993-1997. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999 Apr;43(4):371-9

Hilkka Sivula, erikoistuva lääkäri
TAYS



Kuva: Juhani Lassander