

L. H. Eberhart<sup>1</sup> · A. M. Morin<sup>1</sup> · P. Kranke<sup>2</sup> · G. Geldner<sup>1</sup> · H. Wulf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg

<sup>2</sup>Klinik für Anaesthesiologie, Universität Würzburg

# Transiente neurologische Symptome nach Spinalanästhesie

## Eine quantitative systematische Übersicht (Metaanalyse) randomisierter kontrollierter Studien

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Unter transienten neurologischen Symptomen (TNS) nach einer Spinalanästhesie (SPA) versteht man ausstrahlende Rückenschmerzen mit dumpfem Charakter, die innerhalb von 24 h nach dem Abklingen einer SPA auftreten und üblicherweise 1–3 Tage anhalten. Neurophysiologische Untersuchungen zeigen keinerlei pathologischen Befund. Die Diskussion um potenzielle Risikofaktoren für TNS dreht sich hauptsächlich um die Art und Zubereitung des Lokalanästhetikums. Diese Risikofaktoren sollten in der vorliegenden systematischen Übersicht näher untersucht werden.

**Methodik.** Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, in denen die Häufigkeit von TNS nach SPA untersucht wurde. Neben einer beschreibenden Statistik wurden auf der Basis eines Random-effects-Modells das gepoolte relative Risiko (RR) und die number-needed-to-harm (NNH) mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) berechnet.

**Ergebnisse.** Insgesamt erfüllten 29 Untersuchungen mit 2.813 Patienten die Einschlusskriterien. Summiert man alle Patienten der identifizierten Studien ohne weitere Gewichtung auf, ergibt sich eine deutlich höhere Inzidenz von TNS nach Lidocain (16,9%) und Mepivacain (19,1%) gegenüber Bupivacain (1,1%) bzw. Prilocain (1,7%). Für Tetra-

caïn, Procain und Ropivacain liegen bislang zu wenige Daten für sichere Aussagen zu TNS-Häufigkeiten vor. Bei der Metaanalyse der Daten aus direkten Vergleichen bestätigten sich diese Ergebnisse. Demnach beträgt das RR für TNS nach Lidocain 6,7 (95%-KI: 2,5–18) im Vergleich zu SPA mit Bupivacain bzw. 5,5 (95%-KI: 2–15) im Vergleich zu Prilocain. Nach Lidocain und Mepivacain treten TNS gleich häufig auf (RR: 1,0; 95%-KI: 0,2–7). Die vorliegenden Daten zeigen zudem, dass die Barizität und die Konzentration des Lokalanästhetikums sowie der Zusatz von Vasokonstriktoren keinen Einfluss auf die TNS-Inzidenz haben.

**Schlussfolgerung.** Prilocain und Bupivacain für die SPA verursachen deutlich weniger TNS als Lidocain und Mepivacain. Zu den anderen verfügbaren Lokalanästhetika liegen für eine valide Beurteilung noch zu wenige Untersuchungen vor.

### Schlüsselwörter

Transiente neurologische Symptome · TNS · Spinalanästhesie · Quantitative systematische Übersicht · Metaanalyse

Seit der Markteinführung von Lidocain im Jahr 1948 wird diese Substanz zur Spinalanästhesie (SPA) eingesetzt. Lange Zeit galt Lidocain als nebenwirkungsarmes Lokalanästhetikum und wurde v. a. für kürzere Operationen verwendet. Eine Sicherheitsevaluation von Lidocain an 10.440 Patienten, deren Daten allerdings erst 1969 publiziert wurden, ergab bei immerhin 284 (2,7%) Patienten unerklärliche Rückenschmerzen, die bei 91 Patienten derart stark und anhaltend waren, dass diese weitere SPA verweigerten [30].

Erst weitere 24 Jahre nach diesem Bericht beschrieben 1993 Schneider et al. einen Symptomenkomplex aus Rückenschmerzen mit Ausstrahlung oder Dysästhesien im Glutealbereich, den Hüften, Oberschenkeln und Waden mit eher dumpfem Schmerzcharakter [39]. Die Beschwerden treten innerhalb von 24 h nach dem Abklingen einer unkomplizierten SPA auf und halten in der Regel 1–3 Tage an. Die betroffenen Patienten klagten über mittelstarke bis starke Schmerzen, die auf einer Schmerzskala typischerweise mit 3–8 Punkten (von

© Springer-Verlag 2002

Dr. Leopold Eberhart  
Klinik für Anästhesiologie, Philipps-Universität  
Marburg, Baldingerstrasse 1, 35033 Marburg  
E-Mail: eberhart@mail.uni-marburg.de

L. H. Eberhart · A. M. Morin · P. Kranke  
G. Geldner · H. Wulf

## Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic review (meta-analysis) of randomized controlled studies

### Summary

**Background.** Transient neurologic symptoms (TNS) after spinal anesthesia (SPA) is defined as back pain with radiation or dysesthesia in the buttocks, thighs, hips and calves, occurring within 24 h after recovery from otherwise uneventful SPA. The symptoms last for about 1–3 days but neurophysiologic evaluation does not show pathologic findings. The type and the preparation of the local anesthetic drug (baricity, concentration, additives or preservatives) are most often discussed as the underlying cause of TNS.

**Methods.** Randomized controlled comparative studies reporting the incidence of TNS were systematically searched. Descriptive statistics are presented summarizing the identified trials and the pooled relative risk (RR), the number-needed-to-harm (NNH) with their 95% confidence intervals (95%-CI) were calculated using a random effects model.

**Results.** A total of 29 studies with a 2,813 patients fulfilled the inclusion criteria. Summarizing all patients in these trials without further adjustment, the incidence of TNS was 16.9% after lidocaine, 19.1% after mepivacaine, but only 1.1% after bupivacaine and 1.7% after prilocaine. For tetracaine, procaine, and ropivacaine there were too few studies to draw meaningful conclusions. Using meta-analysis techniques these data were confirmed: the pooled relative risk (RR) for suffering from TNS was 6.7-fold higher after lidocaine (95%-CI: 2.5–18) than after SPA with bupivacaine and 5.5-fold higher (95%-CI: 2–15) than after prilocaine. Furthermore, data show that baricity, concentration of the local anesthetic, and addition of vasoconstrictors have no significant influence on the occurrence of TNS.

**Conclusion.** Prilocaine and bupivacaine for SPA are associated with less TNS than lidocaine and mepivacaine. For the other local anesthetics there were not enough comparative trials to give conclusive recommendations.

### Keywords

Transient neurologic symptoms · TNS · Spinal anesthesia · Quantitative systematic review · Meta-analysis

## Originalien

maximal 10) bewertet werden. Neurophysiologische Untersuchungen zeigen keinen pathologischen Befund [32]. Insbesondere findet sich keinerlei motorische Schwäche. In früheren Fallberichten wurden diese Symptome als „transiente radikuläre Irritation“ bezeichnet, später setzte sich der Begriff „transiente neurologische Symptome“ (TNS) durch. Dieser Begriff sollte auch weiterhin verwendet werden, da hierdurch die Symptome besser beschrieben werden und die bislang unbekannt Ätiologie des Syndroms hervorgehoben wird [32].

Die Falldarstellung von 4 Patienten [39] führte zu einer Intensivierung der Debatte über die Sicherheit von Lidocain für die SPA. Bereits zuvor waren spinale Mikrokatheter vom US-Markt genommen worden, nachdem es nach intrathekaler Applikation von 5%igem hyperbarem Lidocain über diese Katheter zu Cauda-equina-Syndromen gekommen war. Als Ursache wurde eine unzureichende Vermischung mit Liquor und sakralem Pooling des Lokalanästhetikums nach dieser Applikationstechnik diskutiert.

Ein ähnlicher Mechanismus wurde zunächst auch für TNS vermutet. Doch mit der rasch zunehmenden Zahl an Berichten über Fälle von TNS mit weniger konzentriertem (z. B. 2%igem) und isobarem Lidocain wurde klar, dass es sich eher um einen substanzspezifischen Effekt handeln musste. Bislang ist aber die genaue Ätiologie der TNS nicht bekannt. Es wurden daher die verschiedensten Ursachen bzw. Risikofaktoren für deren Auftreten diskutiert, u. a. Patientenfaktoren (Alter, Geschlecht, Vorliegen einer Schwangerschaft), intraoperative Blutsperrung, frühe postoperative Mobilisierung (z. B. im Rahmen der ambulanten Anästhesie), vorbestehende Nervenschäden, schwierige Punktion des Liquorraums (mehrere Anläufe, Knochenkontakt), zu langsame Injektion des Lokalanästhetikums, Art, Dichte und Konzentration des Lokalanästhetikums, Zusätze (v. a. Vasokonstriktoren) oder Konservierungsstoffe [13, 32].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, durch eine systematische Suche und Analyse aller bislang publizierten randomisierten kontrollierten Studien zum Auftreten von TNS mehr Klarheit über kausale Zusammenhänge zu gewinnen. Aus diesem Grund wurde bewusst auf die Auswertung der zahlrei-

chen Fallberichte verzichtet, da sie in diesem Zusammenhang nur wenig zum besseren Verständnis der Symptome beitragen, sondern lediglich Ausgangspunkt für kontrollierte Studien sein können.

### Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche ohne Spracheinschränkung in den elektronischen Ausgaben der Literaturdatenbanken Medline, EMBASE und dem Cochrane Controlled Trials Register nach randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, in denen die Häufigkeit von TNS nach SPA mit verschiedenen Lokalanästhetika bzw. unterschiedlichen Zubereitungen untersucht wurde. Es wurden nur Studien ab dem Jahr 1993 berücksichtigt, da davon ausgegangen wurde, dass erst nach der Beschreibung der TNS [39] eine ausreichende Sensibilität der klinischen Forscher bestand, die tatsächliche Inzidenz dieser Symptome zu erkennen.

Neben einer deskriptiven Analyse der Arbeiten, die mit ihren wesentlichen Inhalten in Tabelle 1 dargestellt sind, wurden alle Interventionen mit einem Modell zufälliger Effekte („random effect model“) nach entsprechender Gewichtung analysiert und gepoolte relative Risiken (RR) berechnet. Als klinisches Maß für die Erhöhung des absoluten Risikos wurde zusätzlich die number-needed-to-harm (NNH) berechnet. Als Parameter für die statistische Sicherheit, mit der die jeweilige Aussage getroffen werden kann, diente jeweils das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI). Ein statistisch signifikanter Effekt wurde im Falle des RR immer dann angenommen, wenn die obere oder untere Schranke des 95%-KI den Wert 1,00 nicht einschloss. Details zu den verwendeten Methoden dieser Metaanalyse werden anderweitig genauer beschrieben [18].

Ziel der Analyse war es, möglichst alle in der Literatur beschriebenen potenziellen Einflussfaktoren für das Auftreten von TNS durch eine metaanalytische Zusammenschau der vorliegenden Daten zu evaluieren. Eine vielfach angenommene Grenze von mindestens 3 randomisierten kontrollierten Untersuchungen für das Poolen von Ergebnissen beschränkte die statistisch-konfirmatorische Auswertung allerdings auf folgende 4 Fragestellungen:

Tabelle 1

Übersicht zu den identifizierten kontrollierten Untersuchungen zum Auftreten von TNS nach SPA<sup>a</sup>

Autor	Lokalanästhetikum	Barizität	Adjuvanzien/andere Modifikationen	Patienten mit TNS/Patienten gesamt	OP-Art	Lagerung während der OP	Datenerhebung postoperativ	Verblindung
Aouad 2001 [1]	Lidocain 5% Bupivacain 0,75%	Hyperbar	–	0/100 0/100	Kaiserschnitt	Rückenlage	Tag 1, 2 u. 3	Verblindet
Ben-David et al. 2000 [2]	Lidocain 1% Lidocain 1%	Hypobar	Fentanyl 25 µg	18/55 2/55	Kniearthroskopie	Rückenlage	Tag 2–3	Verblindet
Bergeron et al. 1999 [3]	Procain 10% Procain 10%	n/a	– Adrenalin 0,3 mg	0/31 1/31	Verschiedene Kurz-OPs	n/a	Tag 7	Verblindet
Ewart u. Rubin 1987 [4]	Lidocain 5% Bupivacain 0,5%	Hyperbar	–	0/10 0/10	Verschiedene	n/a	Tag 1	Verblindet
Frey et al. 1998 [5]	Tetracain 1% Bupivacain 0,75% Lidocain 5%	Hyperbar	–	0/12 0/12 3/12	Freiwillige Probanden	Rückenlage	Studierende	Verblindet
Gautier 1999 [7]	Bupivacain 0,2% Ropivacain 0,2% Ropivacain 0,25% Ropivacain 0,3% Ropivacain 0,35%	Isobar	–	0/30 0/30 0/30 0/30 0/30	Kniearthroskopie	n/a	Tag 1 u. 15	Verblindet
Gentili et al. 1997 [8]	Bupivacain 0,1% Bupivacain 0,15% Bupivacain 0,2%	Hyperbar	–	0/30 0/30 0/30	Varizenoperationen	n/a	n/a	n/a
Hampel et al. 1998 [12]	Lidocain 2% Prilocain 2% Bupivacain 0,5%	Hyperbar	–	9/30 1/30 0/30	Kurze gynäkologische OPs	Steinschnittlage	Tag 1	Verblindet
Hampel et al. 1995 [10]	Lidocain 5% Bupivacain 0,5% Lidocain 5%	Hyperbar Isobar	–	5/15 0/16 4/13	Kurze gynäkologische OPs	Steinschnittlage	Tag 1	Verblindet
Hampel et al. 1996 [11]	Lidocain 5% Lidocain 2%	Hyperbar	–	8/25 10/25	Gynäkologische OPs	Steinschnittlage	Tag 1	Verblindet
Hiller et al. 1997 [14]	Mepivacain 4% Bupivacain 0,5%	Hyperbar	–	30/100 3/100	Verschiedene Kurz-OPs	95% Rückenlage	Tag 1 u. 7	Verblindet
Hodgson et al. 2000 [16]	Procain 10% Lidocain 5%	Hyperbar	–	2/35 11/35	Kniearthroskopie	Rückenlage	Tag 3	Verblindet
Keld et al. 2000 [17]	Lidocain 5% Bupivacain 0,5%	Hyperbar	–	9/35 1/35	Verschiedene Kurz-OPs	n/a	Tag 1 u. 3	Verblindet
Liguori et al. 1998 [22]	Lidocain 2% Mepivacain 1,5%	n/a	–	6/27 0/30	Kniearthroskopie	n/a	Tag 2	Verblindet
Lindh et al. 2001 [23]	Lidocain 2% Lidocain 2%	Hyperbar	Frühmobilisation Mobilisation normal	13/57 12/50	Leistenhernien	n/a	Tag 1, 2 u. 3	Nicht verblindet

Tabelle 1 (Fortsetzung)  
**Übersicht zu den identifizierten kontrollierten Untersuchungen zum Auftreten von TNS nach SPA<sup>a</sup>**

Autor	Lokalanästhetikum	Barizität	Adjuvanzien/andere Modifikationen	Patienten mit TNS/Patienten gesamt	OP-Art	Lagerung während der OP	Datenerhebung postoperativ	Verblindung
Maehara et al. 2001 [24]	Tetracain 0,5% Tetracain 0,5%	Hyperbar	– 0,5 mg Phenylephrine	0/30 2/34	Verschiedene	n/a	Tag 1–2	Verblindet
McDonald et al. 1999 [27]	Bupivacain 0,5% Ropivacain 0,5%	Hyperbar	–	1/18 0/18	Freiwillige Probanden (cross-over)	Rückenlage	Tag 1 u. 7	Verblindet
Martinez-Bourio et al. 1998 [26]	Lidocain 5% Prilocain 5%	Hyperbar	–	4/98 1/100	Verschiedene Kurz-OPs	73% Rückenlage, Steinschnitt- u. Bauchlage	Tag 3–5	Verblindet
Østgaard et al. 2000 [28]	Lidocain 2% Prilocain 2%	Isobar	–	7/49 2/50	Kurze Urologische OPs	70% Steinschnittlage, 30% Rückenlage	Tag 1	Verblindet
Philip et al. 2001 [29]	Lidocain 5% Bupivacain 0,75%	Hyperbar	–	1/29 2/28	Postpartale Tubenligatur	Rückenlage	Tag 1 u. 2	Verblindet
Plaja et al. 2000 [31]	Prilocain 5% Mepivacain 2%	n/a	–	0/27 0/30	Transurethrale Prostataresektionen	Steinschnittlage	Tag 1	n/a
Pollock et al. 1999 [34]	Lidocain 2% Lidocain 1% Lidocain 0,5%	Hyperbar	–	6/38 8/36 6/35	Kniearthroskopien	Rückenlage	Tag 3	Verblindet
Pollock et al. 1996 [33]	Lidocain 2% Lidocain 5% Bupivacain 0,75%	Hyperbar	– Adrenalin 0,2 mg	8/51 8/51 0/50	Kniearthroskopien	n/a	Tag 3	Verblindet
Sakura et al. 1997 [35]	Tetracain 0,5% Tetracain 0,5% Tetracain 0,5%	Hyperbar Isobar Hyperbar	– – 2,5–3,75 mg Phenylephrin	1/40 0/40 6/40	Verschiedene	78% Rückenlage, Steinschnittlage	Tag 1	Verblindet
Salazar et al. 2001 [36]	Tetracain 0,5% Mepivacain 2% Lidocain 2%	Isobar Isobar	–	4/40 3/40 1/40	Kurze orthopädische OPs	Rückenlage	Tag 1	Verblindet
Salmela et al. 1998 [38]	Lidocain 5% Mepivacain 4% Bupivacain 0,5%	Hyperbar	–	6/30 11/30 0/30	Verschiedene Kurz-OPs	87% Steinschnittlage, Rückenlage	Tag 1	Verblindet
Tarkkila et al. 1996 [40]	Bupivacain 0,5% Bupivacain 0,5%	Isobar Hyperbar	–	0/116 1/110	Verschiedene	>90% Steinschnittlage	Tag 1 u. 7	Nicht verblindet
Le Truong et al. 2001 [19]	Procain 10% Lidocain 5%	Isobar	–	0/30 8/30	Verschiedene Kurz-OPs	je 50% Steinschnitt- u. Rückenlage	Tag 2	Verblindet
de Weert et al. 2000 [41]	Lidocain 2% Prilocain 2%	Isobar	–	7/35 0/34	Orthopädische OPs	Rückenlage	Tag 1–2	Verblindet

<sup>a</sup>Eine genauere Tabelle findet sich unter <http://www.med.uni-marburg.de/anaesthesie/tns>.  
n/a keine Angabe.

- ▶ Hat die Art des Lokalanästhetikums einen Einfluss auf die TNS-Inzidenz (Substanzeffekt)?
- ▶ Hat die Dichte des Lokalanästhetikums einen Einfluss auf die TNS-Inzidenz (Barizitätseffekt)?
- ▶ Schützt das Verdünnen des Lokalanästhetikums vor TNS, d. h. hat die Konzentration einen Einfluss auf die TNS-Inzidenz (Konzentrationseffekt)?
- ▶ Führt der Zusatz von Vasokonstriktoren zum Lokalanästhetikum zu einer höheren TNS-Inzidenz (Additivaeffekt)?

## Ergebnisse

Es wurden 29 randomisierte Vergleichsstudien identifiziert, die die Inzidenz von TNS nach SPA bei insgesamt 2.813 Patienten untersucht hatten. Die Studien sind

mit ihren wesentlichen Inhalten und Ergebnissen in Tabelle 1 aufgelistet. Darüber hinaus kann eine noch ausführlichere Tabelle im Internet unter der Adresse <http://www.med.uni-marburg.de/anaesthesie/tns> abgerufen werden. Zwei Untersuchungen, die den initialen Einschlusskriterien entsprochen hatten, wurden nicht in die Auswertung mit aufgenommen, da Patienten mit Allgemeinanästhesien als Vergleichsgruppe herangezogen wurden [15, 25].

### Hat die Art des Lokalanästhetikums einen Einfluss auf die TNS-Inzidenz?

In 20 Studien wurde der TNS-Inzidenz nach verschiedenen Lokalanästhetika nachgegangen. Dabei wurden 7 verschiedene Substanzen untersucht (Bupivacain, Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Procain,

Ropivacain und Tetracain), zwischen denen somit 21 Vergleiche denkbar sind. Davon wurden in den verfügbaren Studien allerdings nur 10 Vergleichsgruppen tatsächlich evaluiert. Die Ergebnisse aller Vergleiche (Anzahl der Studien, absolute Häufigkeiten von TNS in den Vergleichsgruppen, sowie das gepoolte RR und NNH) sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Es sollen allerdings nur die Resultate näher beleuchtet werden, die auf der Basis von mindestens 3 randomisierten kontrollierten Untersuchungen entstanden sind. Diese betreffen ausschließlich das Lidocain, das im Vergleich zu Bupivacain (9 Vergleiche), Mepivacain (3 Vergleiche) und Prilocain (4 Vergleiche) untersucht wurde. Dabei zeigt sich, dass Lidocain mit einer fast 7fach höheren Inzidenz von TNS einhergeht als Bupivacain und Prilocain. Da das dazugehörige

Tabelle 2

### Gegenüberstellung der TNS-Inzidenzen in den untersuchten Vergleichsstudien mit 2 Lokalanästhetika

	Mepivacain	Tetracain	Procain	Prilocain	Bupivacain	Ropivacain
Lidocain	3 Studien [22, 36, 37] <i>Lidocain:</i> 13/97 <i>Mepivacain:</i> 14/100 RR: 1,0 (0,2–7) NNH: 100 (4,8–8)	1 Studie [5] <i>Lidocain:</i> 3/12 <i>Tetracain:</i> 0/12	2 Studien [19, 16] <i>Lidocain:</i> 19/65 <i>Procain:</i> 2/65 RR: 6,9 (1,9–25) NNH: 3,9 (2,6–7,1)	4 Studien [28] <i>Lidocain:</i> 27/212 <i>Prilocain:</i> 4/214 RR: 5,6 (2,0–14) NNH: 7,1 (3,8–100)	9 Studien [1, 4, 5, 9, 12, 17, 29, 33, 37] <i>Lidocain:</i> 53/376 <i>Bupivacain:</i> 3/311 RR: 6,7 (2,5–18) NNH: 6,7 (3,2–8)	<sup>a</sup>
Mepivacain	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	1 Studie [31] <i>Mepivacain:</i> 0/30 <i>Prilocain:</i> 0/27	2 Studien [14, 37] <i>Mepivacain:</i> 41/130 <i>Bupivacain:</i> 3/130 RR: 11 (3,9–33) NNH: 3,4 (2,6–4,8)	<sup>a</sup>
Bupivacain	<sup>a</sup>	1 Studie [5] <i>Bupivacain:</i> 0/12 <i>Tetracain:</i> 0/12	<sup>a</sup>	1 Studie [12]: <i>Bupivacain:</i> 0/30 <i>Prilocain:</i> 1/30	<sup>a</sup>	2 Studien [7, 27] <i>Bupivacain:</i> 1/48 <i>Ropivacain:</i> 0/138 RR: 3,0 (0,13–69) NNH 100 (14–8)

Es sind jeweils das relative Risiko (RR) und die number-needed-to-harm (NNH) des Lokalanästhetikums der ersten Spalte im Vergleich zu dem Lokalanästhetikum der darauf folgenden Spalten (Spalten 2–7) angegeben.

(Kursivtext) Aussagekräftige Ergebnisse der Metaanalyse, d. h. Substanzvergleiche, bei denen 3 und mehr Vergleichsgruppen für eine metaanalytische Auswertung zur Verfügung standen. Die anderen Ergebnisse müssen mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

<sup>a</sup>Keine direkten Gruppenvergleiche vorhanden.

Tabelle 3

**Aufsummierte Inzidenzen (ohne Gewichtung) der einzelnen Studien zur TNS-Inzidenz nach SPA mit verschiedenen Lokalanästhetika**

Lokalanästhetikum	Zahl der Studien	Häufigkeit von TNS [%] (relative/absolute Inzidenz)	Beobachtete Inzidenzen [%] (Minimum–Maximum)
Ropivacain	2 [7,27]	0/168	0
Bupivacain	15 [1,4,5,7,8,9,12,14,17,27,29,34,35,37,40]	1,1 (8/745)	0–7,1
Prilocain	5 [12,26,28,31,41]	1,7 (4/241)	0–4,0
Procain	3 [3,16,19]	2,4 (3/127)	0–5,7
Tetracain	3 [5,24,35]	5,5 (13/236)	0–6,9 davon eine Subgruppe mit 40 Patienten mit einer Inzidenz von 15 (6/40) [35]
Lidocain	20 [1,2,3,4,5,9,11,12,16,17,21,23,26,28,29,33,34,36,37,41]	16,9 (180/1066)	0–36
Mepivacain	4 [14,21,31,37]	19,1 (44/230)	0–36,7

95%-KI die Zahl 1,00 nicht mit einschließt, muss dieses Ergebnis als statistisch signifikant angesehen werden. Erhalten 7 Patienten eine SPA mit Lidocain anstatt mit Prilocain oder Bupivacain, wird einer davon TNS aufweisen (NNH: Bupivacain: 6,7; NNH Prilocain: 7,1). Im Gegensatz dazu verursacht Mepivacain nicht weniger TNS-Beschwerden als das Lidocain. Das RR beträgt hier 1,0.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt man, wenn man die TNS-Inzidenz getrennt für die einzelnen Lokalanästhetika aufsummiert ohne eine Gewichtung der Studienergebnisse durch das Random-effect-Modell vorzunehmen. Dabei werden nicht nur diejenigen Studien berücksichtigt, in denen Lokalanästhetika miteinander verglichen wurden, sondern auch solche, die z. B. iso- mit hyperbaren Substanzen oder den Einfluss eines Vasokonstriktorzusatzes untersucht hatten. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Auch hier zeigt sich, dass Lidocain und Mepivacain mit 16 bzw. 19% erheblich häufiger TNS verursachen als Bupivacain und Prilocain (TNS-Inzidenz 1 bzw. 2%). Andere Lokalanästhetika wie Procain und Tetracain sind diesbezüglich schwerer einzuschätzen, da zu diesen Substanzen weniger Studien mit eher geringer Patientenzahl vorliegen.

**Hat die Dichte des Lokalanästhetikums einen Einfluss auf die TNS-Inzidenz?**

In 3 Studien wurde der Einfluss von Glukose als Adjuvans zum Lokalanästhetikum untersucht, d. h. isobarem gegenüber hyperbarem Lokalanästhetikum [9, 35, 40]. Dabei zeigen die gepoolten Resultate, dass die Dichte des Lokalanästhetikum keine signifikante Auswirkung auf die TNS-Inzidenz hat (isobar: 8/169 vs. hyperbar: 13/165). Das RR unter TNS zu leiden beträgt mit hyperbarem Lokalanästhetikum 1,4 (95%-KI: 0,7–3).

**Konzentration des Lokalanästhetikums**

Fünf Studien haben den Einfluss der Konzentration des Lokalanästhetikums auf die TNS-Inzidenz untersucht [7, 8, 11, 33, 34]. Das Zusammenfassen der Studienergebnisse gestaltete sich allerdings schwierig, da unterschiedlichste Lokalanästhetikakonzentrationen (Lidocain: 0,5–5%, Bupivacain: 0,2–0,5% und Ropivacain: 0,2–0,35%) untersucht wurden. Erschwerend kam hinzu, dass in 2 Studien [7, 8] nach Bupivacain bzw. Ropivacain überhaupt keine TNS auftraten. Daher kann weder ein RR noch eine Odds-Ratio für diese beiden Studien berechnet werden und die Ergebnisse können folglich auch nicht gepoolt werden. Zu-

dem wird die Aussagekraft von Studien, in denen eine Zielgröße nicht beobachtet wird, kontrovers beurteilt. Fasst man aber die verbleibenden 3 Studien trotz ihrer Heterogenität für eine gemeinsame Analyse zusammen, errechnet sich ein gepooltes RR für die hohen Konzentrationen (TNS: 22/114 Patienten) von 1,2 (0,7–1,9) im Vergleich zu niedrigen Konzentrationen. (32/147 Patienten). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant.

**Zusatz von Vasokonstriktoren zum Lokalanästhetikum**

Der Zusatz von Vasokonstriktoren wie z. B. Phenylephrin (2 Studien [24, 35]: Dosis: 0,5–2,5 mg) oder Adrenalin (2 Studien [3, 33]: Dosis: 0,2–0,3 mg) zum Lokalanästhetikum wurde ebenfalls für eine erhöhte Inzidenz von TNS verantwortlich gemacht. In der Zusammenschau der bislang vorliegenden Untersuchungen kann diese Vermutung allerdings nicht bestätigt werden. Das RR für TNS nach einer SPA, bei der das Lokalanästhetikum mit Adrenalin oder Phenylephrin versetzt wurde, beträgt zwar 1,7 (19/192 Patienten vs. 11/196 Patienten) im Vergleich zu einer SPA ohne Vasokonstriktorzusatz. Allerdings beträgt das dazugehörige 95%-KI 0,4–7, so dass diese Aussage statistisch nicht signifikant ist. Eine getrennte Auswertung der beiden Katecholamine ist wegen der geringen Zahl der zur Verfügung stehenden Studien nicht sinnvoll.

Für andere Einflussfaktoren konnten trotz der umfassenden Literatursuche in verschiedenen Datenbanken nicht genügend Studien gefunden werden, um eine metaanalytische Auswertung durchführen zu können. Im Folgenden sollen sie dennoch kurz beschrieben werden.

**Opioidzusatz**

In einer Studie von Ben-David et al. [2] konnte die durch reine Lidocain-SPA bedingte hohe Inzidenz von TNS (33%) durch den Zusatz von 25 µg Fentanyl zum Lokalanästhetikum signifikant auf 4% reduziert werden.

**Zeitpunkt der postoperativen Mobilisierung**

In einer Studie wurde der Einfluss der postoperativen Mobilisierung untersucht. Dabei machte es keinen Unter-

schied, ob die Patienten sofort nach Abklingen der SPA das Bett verlassen oder eine traditionelle Bettruhe von mindestens 12 h eingehalten hatten [23]. In beiden Gruppen waren TNS-Beschwerden nach der erfolgten SPA mit Lidocain gleich häufig (23 vs. 24%).

## Diskussion

Die SPA ist unbestritten ein technisch einfaches und sicheres Regionalanästhesieverfahren mit einer unübertroffenen hohen Erfolgsquote [13]. Obwohl millionenmal praktiziert, wurde erstmals 1993 über Patienten berichtet, die nach dem vollständigen Abklingen einer unkomplizierten SPA mit Lidocain starke Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in den Glutealbereich, die Oberschenkel und Waden verspürten. Dieser Symptomenkomplex, dessen Ursache bislang noch nicht befriedigend geklärt ist und deshalb mit dem wenig aussagekräftigen Begriff „transiente neurologische Symptome“ (TNS) bezeichnet wird, ist momentan Gegenstand intensiver Forschung.

Ziel dieser quantitativen systematischen Übersicht war es in erster Linie, den Einfluss des Lokalanästhetikums auf das Auftreten von TNS zu analysieren. Weitere potenzielle Einflussfaktoren sind, abgesehen vom intrathekalen Opioidzusatz [2] und von der postoperativen Frühmobilisation [23], nicht in kontrollierten Studien untersucht worden.

Transiente neurologische Symptome wurden bisher nach allen gängigen intrathekal verabreichten Lokalanästhetika beschrieben. Dies gilt auch für das Ropivacain, nach dessen intrathekalen Verabreichung im Rahmen kontrollierter Untersuchungen an insgesamt 168 Patienten zwar keine TNS beschrieben wurden, zu dem aber mittlerweile ein entsprechender Fallbericht vorliegt [6]. Dasselbe gilt für Pethidin, das aufgrund seiner lokalanästhetischen Eigenschaften als Monosubstanz für die SPA eingesetzt werden kann [20].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass TNS nach SPA durch die einzelnen Substanzen unterschiedlich ausgelöst werden. Dabei schneidet nicht nur das Lidocain schlecht ab, sondern auch das Mepivacain scheint mit einer ebenso hohen TNS-Inzidenz einherzugehen. Allerdings liegen für Mepivacain nur 5 randomisierte kontrollierte Untersuchungen vor, in denen insgesamt 260 Patien-

ten die Substanz im Rahmen einer SPA erhalten hatten. Die dabei beschriebene TNS-Inzidenz variiert zwischen 0% [22, 31] und bis zu 37% [37]. Im Vergleich zu Bupivacain liegen 2 Untersuchungen mit 2-mal 130 Patienten vor, deren Ergebnisse übereinstimmend eine höhere TNS-Inzidenz nach Mepivacain nahe legen. Das sich daraus ergebende RR von 11 und die niedrige NNH von 3,4 sind zwar rein formal als statistisch signifikant zu werten, doch müssen diese Ergebnisse mit großer Zurückhaltung interpretiert werden, da hier die Datenlage noch eher spärlich ist. Daher kann noch keine endgültige Bewertung des Mepivacains vorgenommen werden. Die durchschnittliche hohe kumulative Inzidenz von 19% mahnt aber zu einem zurückhaltenden Einsatz der Substanz, bis weitere Studien vorliegen.

Weit besser dokumentiert sind allerdings die ungünstigen Effekte des Lidocains. Im Vergleich zu den anderen Lokalanästhetika zeigen 11 von 14 Studien eine höhere Inzidenz von TNS nach SPA mit Lidocain. Unter den 3 anders lautenden Studien sind 2, in denen überhaupt keine TNS postoperativ beobachtet werden konnten [1, 4]. Studien mit „Nullinzidenzen“ müssen aber zurückhaltend bewertet werden. In einer weiteren Untersuchung wurden bei einem Patienten nach Lidocain TNS beobachtet, während dies in der Vergleichsgruppe mit Bupivacain 2 Patienten waren [29].

Bereits vor der Erstbeschreibung des TNS-Symptomenkomplexes wurde Lidocain für neurologische Schäden im Rahmen von SPA verantwortlich gemacht. Seit dieser Zeit wird in verschiedensten Editorials und Übersichtsarbeiten dieses Problem behandelt. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass Lidocain weltweit nach wie vor die am häufigsten zur SPA eingesetzte Substanz ist [32]. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in den angloamerikanischen Ländern keine entsprechende Alternative zum kurz wirksamen Lidocain besteht. Prilocain, das sich aufgrund seiner geringen TNS-Inzidenz und der ebenfalls kurzen Wirkdauer als Lidocainersatz anbietet, ist in diesen Ländern nicht zugelassen.

Inwieweit Lidocain und evtl. Mepivacain auch nach peripheren Leitungsanästhesien TNS verursacht, kann mit der vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden. Hierzu sind sicherlich weitergehende Untersuchungen erforderlich.

Die hohe Variabilität der TNS-Inzidenzen zwischen den einzelnen Studien wirft auf den ersten Blick die Frage nach der Qualität der erhobenen Daten auf. Wie kann es möglich sein, dass eine Arbeitsgruppe [1] bei 100 Patientinnen der Lidocaingruppe nach Kaiserschnittverbindungen keine TNS beobachteten (das 95%-KI beträgt hier 0–4%), während in einer Reihe anderer Untersuchungen mit demselben Lokalanästhetikum (5%iges hyperbares Lidocain) durchweg eine deutlich höhere TNS-Inzidenz zwischen 25 und 34% beschrieben wurde [5, 9, 11, 16, 17, 37]? Die Autoren der erstgenannten Untersuchung führen das Ausbleiben von TNS-Beschwerden auf einen protektiven Effekt der Schwangerschaft zurück und tatsächlich wurde in einer weiteren Untersuchung an Patientinnen, die sich einer postpartalen Tubenligatur in SPA – ebenfalls mit 5%igem hyperbarem Lidocain – unterzogen hatten, eine ebenfalls niedrige Inzidenz von 3,5% (1 von 29 Patientinnen) berichtet. Letztendlich kann diese interessante Hypothese jedoch nur durch weitere kontrollierte Untersuchungen verifiziert werden.

Von diesen wenigen Studien mit „Ausreißerergebnissen“ abgesehen, erwiesen sich die Resultate der übrigen Untersuchungen als durchweg homogen. So zeigte beispielsweise der Test auf Homogenität zwischen den verbleibenden 7 Studien, die in den direkten Vergleich zwischen Lidocain und Bupivacain mit eingingen, mit einem *p*-Wert von 0,39 an, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen untereinander sehr ähnlich sind. Dies kann im vorliegenden Beispiel als Hinweis auf die Reliabilität der Untersuchungsergebnisse interpretiert werden.

## Fazit für die Praxis

Transiente neurologische Symptome wurden mit Ausnahme von Ropivacain bislang nach allen intrathekal verabreichten Lokalanästhetika beschrieben. Allerdings variiert die Inzidenz erheblich, je nachdem welche Substanz für die Durchführung einer SPA verwendet wird. Lidocain und wahrscheinlich auch Mepivacain führen deutlich häufiger zu TNS als Bupivacain und Prilocain. Die TNS-Inzidenzen nach Procain und Tetracain nehmen vermutlich eine Mittelstellung ein, eine endgültige Bewertung kann aber mit der derzeitigen

**Studienlage nicht erfolgen. Die Frage, ob nach SPA mit Ropivacain tatsächlich keine TNS auftreten, muss ebenfalls in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Lidocain und Mepivacain sollten nicht mehr für die SPA eingesetzt werden, zumal mit Prilocain eine ebenso kurzwirksame und wesentlich sicherere Alternative zur Verfügung steht.**

## Literatur

- Aouad MT (2001) Does pregnancy protect against intrathecal lidocaine-induced transient neurologic symptoms? *Anesth Analg* 92:401–404
- Ben-David B, Maryanovsky M et al. (2000) A comparison of minidose lidocaine-fentanyl and conventional-dose lidocaine spinal anesthesia. *Anesth Analg* 91:865–870
- Bergeron L, Girard M, Drolet P, Grenier Y, Le Truong HH, Boucher C (1999) Spinal procaine with and without epinephrine and its relation to transient radicular irritation. *Can J Anaesth* 46:846–849
- Ewart MC, Rubin AP (1987) Subarachnoid block with hyperbaric lignocaine. A comparison with hyperbaric bupivacaine. *Anaesthesia* 42:1183–1187
- Frey K, Holman S, Mikat SM et al. (1998) The recovery profile of hyperbaric spinal anesthesia with lidocaine, tetracaine, and bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 23:159–163
- Ganapathy S, Sandhu HB, Stockall CA, Hurley D (2000) Transient neurologic symptom (TNS) following intrathecal ropivacaine. *Anesthesiology* 93:1537–1539
- Gautier PE (1999) Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery: a comparison between intrathecal bupivacaine and intrathecal ropivacaine for knee arthroscopy. *Anesthesiology* 91:1239–1245
- Gentili M, Senlis H, Houssel P, Monnier B, Bonnet F (1997) Single-shot spinal anesthesia with small doses of bupivacaine. *Reg Anesth* 22:511–514
- Hampf KF, Schneider MC, Thorin D, Ummenhofer W, Drewe J (1995) Hyperosmolarity does not contribute to transient radicular irritation after spinal anesthesia with hyperbaric 5% lidocaine. *Reg Anesth* 20:363–368
- Hampf KF, Schneider MC, Ummenhofer W, Drewe J (1995) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 81:1148–1153
- Hampf KF, Schneider MC, Pargger H, Gut J, Drewe J, Drasner K (1996) A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 2% and 5% lidocaine. *Anesth Analg* 83:1051–1054
- Hampf KF, Heinzmann WS, Luginbuehl I, Harms C, Seeberger M, Schneider MC, Drasner K (1998) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: a lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine. *Anesthesiology* 88:629–633
- Hempel V (2001) Spinalanästhesie – Wirkungsweise, Technik, Komplikationen, Indikationen. *Anesth Intensivmed* 42:619–629
- Hiller A, Rosenberg PH (1997) Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with 4% mepivacaine and 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 79:301–305
- Hiller A, Karjalainen K, Balk M, Rosenberg PH (1999) Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine or general anaesthesia. *Br J Anaesth* 82:575–579
- Hodgson PS, Liu SS, Batra MS, Gras TW, Pollock JE, Neal JM (2000) Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. *Reg Anesth Pain Med* 25:218–222
- Keld DB, Hein L, Dalgaard M, Krogh L, Rødt SA (2000) The incidence of transient neurologic symptoms (TNS) after spinal anaesthesia in patients undergoing surgery in the supine position. Hyperbaric lidocaine 5% versus hyperbaric bupivacaine 0.5%. *Acta Anaesth Scand* 44:285–290
- Kranke P, Eberhart LHJ (2002) Systematische Übersichten und Metaanalysen in der Anästhesie – Bedeutung und Interpretation. *Anesth Intensivmed* 43: im Druck
- Le Truong HH, Girard M, Drolet P, Grenier Y, Boucher C, Bergeron L (2001) Spinal anesthesia: a comparison of procaine and lidocaine. *Can J Anaesth* 48:470–473
- Lewis WR, Perrino AC (2002) Transient neurological symptoms after subarachnoid meperidine. *Anesth Analg* 94:213–214
- Liguori GA, Zayas VM (1998) Repeated episodes of transient radiating back and leg pain following spinal anesthesia with 1.5% mepivacaine and 2% lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 23:511–515
- Liguori GA, Zayas VM, Chisholm MF (1998) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 88:619–623
- Lindh A, Andersson AS, Westman L (2001) Is transient lumbar pain after spinal anaesthesia with lidocaine influenced by early mobilisation? *Acta Anaesth Scand* 45:290–293
- Maehara Y, Kusunoki S, Kawamoto M et al. (2001) A prospective multicenter trial to determine the incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with phenylephrine added to 0.5% tetracaine. *Hiroshima J Med Sci* 50:47–51
- Martikainen M (2000) One-week recovery profiles after spinal, propofol, isoflurane and desflurane anaesthesia in ambulatory knee arthroscopy. *Ambulat Surg* 8:139–142
- Martinez-Bourio R, Arzuaga M, Quintana JM, Aguilera L, Aguirre J, Saez-Eguilaz JL, Arizaga A (1998) Incidence of transient neurologic symptoms after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine and 5% prilocaine. *Anesthesiology* 88:624–628
- McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA (1999) Hyperbaric spinal ropivacaine. *Anesthesiology* 90:971–977
- Østgaard G, Hallaråker O, Ulveseth OK, Flaatten H (2000) A randomised study of lidocaine and prilocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 44:436–440
- Philip J, Sharma SK, Gottumukkala VNR, Perez BJ, Slaymaker EA, Wiley J (2001) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine in obstetric patients. *Anesth Analg* 92:405–409
- Phillips OC, Ebner H, Nelson AT, Black MH (1969) Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine: a prospective review of 10,440 cases. *Anesthesiology* 30:284–289
- Plaja I, Arxer A, Metje M, Santiveri X, Villalonga A, Fernandez MA, Lopez MA (2000) Estudio comparativo entre prilocaina al 5% y mepivacaina al 2% por vía subaracnoidea en resecciones transuretrales. *Rev Esp Anest Reanim* 47:194–197
- Pollock JE (2000) Management of the patient who develops transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with lidocaine. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 4:155–160
- Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE (1996) Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology* 84:1361–1367
- Pollock JE, Liu S, Neal JM, Stephenson C (1999) Dilution of spinal lidocaine does not alter the incidence of transient neurologic symptoms. *Anesthesiology* 90:445–450
- Sakura S, Sumi M, Sakaguchi Y, Saito Y, Kosaka Y, Drasner K (1997) The addition of phenylephrine contributes to the development of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 0.5% tetracaine. *Anesthesiology* 87:771–778
- Salazar F, Bogdanovich A, Adalia R, Chabás E, Gomar C (2001) Transient neurologic symptoms after spinal anaesthesia using isobaric 2% mepivacaine and isobaric 2% lidocaine. *Acta Anaesth Scand* 45:240–245
- Salmela L, Aromaa U (1998) Transient radicular irritation after spinal anesthesia induced with hyperbaric solutions of cerebrospinal fluid-diluted lidocaine 50 mg/ml or mepivacaine 40 mg/ml or bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesth Scand* 42:765–769
- Salmela L, Aromaa U, Cozanic DA (1996) Leg and back pain after spinal anaesthesia involving hyperbaric 5% lignocaine. *Anaesthesia* 51:391–393
- Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, Schumacher P, Urwyler A, Hampf K, Hochstetter A von (1993) Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 76:1154–1157
- Tarkkila P, Huhtala J, Tuominen M, Lindgren L (1996) Transient radicular irritation after bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth* 21:26–29
- Weert K de, Traksel M, Gielen M, Slappendel R, Weber E, Dirksen R (2000) The incidence of transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with lidocaine compared with prilocaine. *Anaesthesia* 55:1020–1024