
Editorial

Neurotoxicity of lidocaine – does it exist?

M. Joanne Douglas MD FRCPC

Neurological complications following spinal anaesthesia are not new. In the 1950's reports of severe neurological problems following spinal anaesthesia led to large follow-up studies of the technique and in some centres to its total abandonment. Recently, newer techniques have increased its versatility and decreased the incidence of troublesome side effects, leading to a resurgence in its use. This has been accompanied by increased reporting of neurological complications, in particular following continuous^{1,2} and single injection^{3,4} spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lidocaine.^{3,4} This issue of the *Journal* contains another report of transient neurological problems associated with the single injection of hyperbaric lidocaine for spinal anaesthesia.⁵ Before there is widespread condemnation of lidocaine, one has to examine all of the possible variables critically: drug, technique, patient selection.

Many of the recent reports of permanent neurological complications involved patients who had received continuous spinal anaesthesia through a microcatheter.^{1,2} Injection of local anaesthetic through microcatheters and possibly small gauge spinal needles results in poor CSF mixing and layering of the local anaesthetic in high concentrations in the areas of the lumbosacral nerve roots.⁶⁻⁹ This was suggested as the mechanism of the cases of cauda equina syndrome following continuous spinal anaesthesia and led to the withdrawal of the microcatheters from the market. Since their withdrawal other cases of possible neurotoxicity^{3,4} have been reported and the focus has shifted to hyperbaric 5% lidocaine.

In 1951 Dripps and Vandam¹⁰ suggested that most of the complications attributed to spinal anaesthesia occurred with lumbar puncture alone; the common factors being trauma, changes in cerebrospinal fluid pressure and infection. In adults the spinal cord normally ends in the area of the first and second lumbar vertebral bodies. Occasionally, it extends to the middle of the third lumbar vertebral body making it prone to trauma from a needle

inserted above the L₃₋₄ interspace. It is often difficult to determine the appropriate interspace, especially in parturients or obese patients.

Another suggested source of trauma relates to the spinal needle design i.e., pencil-point tip (Sprotte, Whitacre). A recent letter¹¹ noted a high incidence of paraesthesiae (17%) on insertion of the 25 g Whitacre needle with one persistent dysaesthesia six months later. The authors speculated that a spinal nerve root may have been transfixed by the needle during its insertion, causing the paraesthesia. As there is a greater distance between the needle tip and the side port with the pencil-point spinal needles, these needles need to be inserted deeper into the subarachnoid space than the Quincke. As there is a definite learning curve with the pencil-point needles it might be wise to use the L₃₋₄ interspace until the technique is mastered.

Other problems relating to technique include contamination of the local anaesthetic solution or spinal needle. History is replete with neurological complications, such as arachnoiditis, resulting from contamination with sterilizing solution.^{12,13} The increased use of disposable equipment and autoclaving of the local anaesthetic make this an unlikely cause.

Positioning of the patient with a subarachnoid block is a possible cause of postoperative neurological deficit, secondary to pressure on a peripheral nerve or from abnormal positioning. The lithotomy position is associated with a high incidence of postoperative back pain possibly due to stretching of the ligaments and back muscles. This position might produce stretching of the cauda equina causing nerve damage.

Neurological complications can also occur in the postoperative period from an exacerbation or unmasking of preexisting neurological disease. Vandam and Dripps¹⁴ identified 12 cases in a four-year period. The underlying neurological disorders included: undiagnosed spinal cord meningioma, herpes zoster, mumps encephalitis, cerebrovascular accident, preexisting sciatica, metastatic disease, diabetes, otitis media. A more recent example concerns a postpartum L₅-S₁ radiculopathy and myelopathy.¹⁵

From the University of British Columbia, Department of Anaesthesia, B.C.'s Women's Hospital and Health Centre Society

This patient had unintentional continuous spinal anaesthesia for labour and a coincident L₅-S₁ posterior disc protrusion. The discussion of this particular case speculated on the relationship between the continuous spinal anaesthesia, the disc protrusion and the resultant cauda equina syndrome.

All of the agents used by anaesthetists are known to have potentially toxic effects depending on the dose, area of injection, and specific patient characteristics. In most situations this has not prevented their use by anaesthetists. Kane's review in 1981¹⁶ uncovered neurological deficits (aseptic meningitis, "cauda equina syndrome" and adhesive arachnoiditis) following spinal anaesthesia with all of the local anaesthetics: bupivacaine, lidocaine, dibucaine, mepivacaine, procaine and tetracaine. So, one must ask "Is lidocaine more neurotoxic than the other local anaesthetics?"

A prospective study in 1969¹⁷ examined neurological complications following 10,440 spinal anaesthetics with lidocaine. Two persistent (following discharge from the hospital) symptoms of peripheral nerve problems occurred which were thought directly related to spinal anaesthesia. Both of these had atraumatic punctures but pain on injection of the local anaesthetic, possibly due to the needle lying adjacent to a nerve root. Although the concentration of lidocaine was not noted directly, the authors mention "experience with the 5% solution presently marketed."

Animal studies and investigation using isolated nerve preparations strongly suggest that hyperbaric 5% lidocaine is neurotoxic. One study in rabbits¹⁸ found that lidocaine and tetracaine, in concentrations greater than those used clinically, produced dose-related neural injury while bupivacaine failed to produce consistent injury. Lambert *et al.*¹⁹ examined the effects of different concentrations of lidocaine (alone and with dextrose), bupivacaine, tetracaine and dextrose on isolated bullfrog sciatic nerves and their recovery following overnight soaking. All solutions containing lidocaine caused a conduction block within two minutes but there was no recovery following either washing or overnight soaking in the nerves exposed to 5% lidocaine and 0.5% tetracaine. There was partial recovery when lower concentrations of lidocaine and bupivacaine were used.

Drasner *et al.*²⁰ injected hyperbaric 5% lidocaine, 0.75% bupivacaine and 0.5% tetracaine intrathecally through a catheter in a rat model. They found greater neurotoxic potential with the 5% hyperbaric lidocaine than with the other two solutions. The results of these studies strongly suggest that the use of a higher concentration of lidocaine applied directly on nerves leads to irreversible block and possible permanent neurological sequelae.

Might there be other possible reasons for the transient

leg pain?⁵ The lumbar puncture was described as atraumatic in the three detailed cases and a mixture of spinal needles [Sprotte ($n = 2$), Whitacre ($n = 2$) and Quincke ($n = 7$)] were used in the nine cases. Direct nerve trauma during lumbar puncture seems to be unlikely. Surgery was performed in the lithotomy ($n = 5$), supine ($n = 3$) and prone ($n = 1$) positions eliminating position as a consistent factor. The authors speculate that the bilateral leg pain might reflect the increased use of spinal anaesthesia and improved follow-up. This is a possibility as the effects were transient and, in the past, might not have been drawn to the anaesthetist's attention. As all involved ambulatory patients the occurrence of leg pain may be related to early ambulation following spinal anaesthesia. It would be interesting to know how many patients received hyperbaric 5% lidocaine during the period of the review and the number of outpatient spinal anaesthetics involving other local anaesthetics. This would allow an estimate of the frequency of the problem. In the future, cases of transient leg pain may be reported with the other local anaesthetics.

Should we abandon lidocaine for spinal anaesthesia or spinal anaesthesia for outpatients? No. Should we use the 5% formulation? Possibly not. These cases underline the need to use the lowest possible concentration of any anaesthetic agent (local or general) in order to avoid possible toxicity. Good patient care and careful attention to detail such as directing the needle cephalad, injecting as rapidly as possible and using the technique of "barbotage," (mixing the local anaesthetic with the CSF during injection) might also decrease the incidence of these events. One should also avoid reinjecting local anaesthetic for a patchy or incomplete block when lidocaine 5% is used, for either single shot or continuous spinal anaesthesia.

All complications (permanent and temporary) associated with spinal anaesthesia need to be documented, in order to determine the actual incidence. The temporary complications associated with regional techniques have to be kept in perspective with those associated with general anaesthesia. Transient leg pain from spinal anaesthesia may have a similar incidence as muscular pain following succinylcholine or nausea and vomiting following narcotics. The patient needs to be aware of the possible occurrence of all of these, prior to selection of a technique.

An editorial in *Anesthesiology* in 1950 entitled "The method was good but the patient died,"²¹ drew attention to the potential dangers associated with spinal anaesthesia. The final paragraph applies as much today as it did then:

"The custom of using large rather than minimal doses of drugs for spinal anaesthesia is to be de-

plored. Dosage is no substitute for skill, judgment and constant vigilance on the part of the anesthesiologist, especially after the drug has been injected. In the final analysis, it is not the drug that is most important but what is done with it."

La lidocaïne est-elle réellement neurotoxique?

Les complications neurologiques attribuées à la rachianesthésie font partie de l'histoire. Dans les années 1950, les compte-rendu de problèmes neurologiques graves ont conduit à des études exhaustives de résultats et même jusqu'à l'abandon de la technique dans certains centres. Récemment, de nouvelles techniques ont augmenté sa souplesse, diminué l'incidence de ses effets fâcheux et conduit à sa réhabilitation. Ce retour en grâce s'accompagne de témoignages de complications neurologiques de plus en plus fréquents, et en particulier, après des rachianesthésies continues^{1,2} ou simples de lidocaïne hyperbare à 5%.^{3,4} Ce numéro du *Journal* rapporte de nouvelles complications neurologiques transitoires associées à l'injection sous-arachnoïdienne simple de lidocaïne hyperbare.⁵ Avant de condamner la lidocaïne, l'esprit critique doit examiner tous les facteurs possibles: le produit, la technique et le choix des patients.

Plusieurs des rapports récents de séquelles neurologiques permanentes concernaient des patients qui avaient reçu des rachianesthésies continues par des microcathéters.^{1,2} L'injection d'anesthésiques locaux par microcathéter et peut-être même par des aiguilles rachidiennes de faible calibre empêcherait le mixage et favoriserait la formation d'une couche dense de lidocaïne au voisinage des racines lombosacrées.⁶⁻⁹ C'est du moins ce qu'on croit être le mécanisme du syndrome de la queue de cheval consécutif à la rachianesthésie continue et qui a provoqué le rappel des microcathéters. Depuis, d'autres cas de neurotoxicité possibles ont été rapportés et ont attiré l'attention sur la lidocaïne hyperbare à 5%.

En 1951 Dripps et Vandam¹⁰ émettait l'opinion que la plupart des complications de la rachianesthésie provenaient de la ponction lombaire elle-même; les facteurs les plus plausibles étant le traumatisme, les changements de pression du liquide céphalorachidien et l'infection. Chez l'adulte, la moelle épinière se termine près du corps

de la première et deuxième vertèbre lombaire. Occasionnellement, elle s'étend au milieu du corps de la troisième vertèbre lombaire et devient vulnérable au traumatisme d'une aiguille insérée à l'espace L₃-L₄. Il est quelquefois difficile d'identifier l'espace précis surtout chez les parturientes et les obèses.

La conformation de l'aiguille avec une extrémité conique (Sprotte, Whitacre) est elle-même traumatisante. Récemment, une lettre à la rédaction¹¹ faisait état de l'incidence élevée de paresthésies (17%) à l'insertion de l'aiguille Whitacre 25G dont un cas de dysesthésie persistant six mois plus tard. Les auteurs estimaient que la transfixion d'une racine nerveuse au moment de l'insertion avait pu provoquer la paresthésie. Pour les aiguilles à extrémité conique, la distance entre l'orifice et le bout de l'aiguille est plus grande; ces aiguilles doivent donc pénétrer plus profondément dans l'espace sous-arachnoïdien que les aiguilles de Quincke. Dans un milieu où on enseigne la rachianesthésie avec des aiguilles à extrémité conique, il semble sage d'utiliser l'espace L₃-L₄ jusqu'à la maîtrise parfaite de la technique.

La contamination de l'anesthésique local et de l'aiguille constituent d'autres problèmes reliés à la technique. Les compte-rendu de complications neurologiques, comme l'arachnoïdite, causées par la contamination par des solutions stérilisantes sont nombreux.^{12,13} L'utilisation de matériel jetable et la stérilisation par autoclave de l'anesthésique nous protègent de cette éventualité.

La posture du patient rachianesthésié demeure une cause possible de déficit neurologique par compression d'un nerf périphérique ou par anomalie de position. La position de la lithotomie est associée à une incidence élevée de lombalgies postopératoires dues à l'étirement des ligaments et muscles lombaires. Cette position pourrait créer une tension sur la queue de cheval et endommager les faisceaux nerveux.

À la période postopératoire, des complications neurologiques peuvent être provoquées par l'exacerbation de lésions neurologiques pré-existantes. Sur une période de quatre ans, Vandam et Dripps¹⁴ ont identifié 12 de ces cas: méningiome médullaire non diagnostiqué, herpès zoster, encéphalite ourlienne, accident cérébrovasculaire, sciatique méconnue, métastases, diabète, otite moyenne. Un rapport plus récent fait mention au post-partum d'une radiculopathie L₅-S₁ avec myélopathie.¹⁵ Cette patiente avait reçu pendant le travail une rachianesthésie continue imprévue en présence d'une herniation discale postérieure à L₅-S₁. La discussion de cette observation portait sur la relation entre la rachianesthésie continue, l'herniation discale et le syndrome de la queue de cheval qui a suivi.

Tous les agents utilisés par les anesthésistes sont connus pour leurs effets toxiques potentiels tributaires de la dose, du site d'injection et de certaines caractéristiques du pa-

tient. La plupart du temps, ceci n'a pas empêché les anesthésistes de les utiliser. En 1981, la revue de Kane¹⁶ a mis en évidence des déficits neurologiques (méningite aseptique, syndrome de la queue de cheval et arachnoïdite adhésive) après des rachianesthésies réalisées avec tous les agents anesthésiques locaux: bupivacaïne, lidocaïne, dibucaïne, mépivacaïne, procaïne et tétracaïne. On peut donc se demander si la lidocaïne est plus neurotoxique que les autres anesthésiques locaux.

Une étude rétrospective réalisée en 1969¹⁷ a examiné les complications neurologiques consécutives à 10 440 rachianesthésies à la lidocaïne. Deux cas de symptômes persistants (après la mise en congé hospitalière) nerveux périphériques ont été attribués à la rachianesthésie. Les deux sujets avaient eu des ponctions atraumatiques mais avaient ressentis de la douleur à l'injection de l'anesthésique local peut-être causée par la proximité de l'aiguille avec la racine nerveuse. Bien que la concentration de lidocaïne n'ait pas été implicitement mise en cause, les auteurs font mention que la solution à 5% actuelle avait été utilisée.

Des études sur l'animal réalisées sur des préparations isolées de nerfs suggèrent fortement que la lidocaïne hyperbare à 5% est neurotoxique. Une étude réalisée sur le lapin¹⁸ a montré que la lidocaïne et la tétracaïne utilisées à des concentrations plus élevées qu'en clinique produisaient des lésions neurales proportionnelles à la dose alors que la bupivacaïne était dépourvue de cette propriété. Lambert *et al.*¹⁹ ont étudié les effets de différentes concentrations de lidocaïne (simple ou avec dextrose), de bupivacaïne et de tétracaïne avec dextrose sur le nerf sciatique de grenouille isolé et sur sa récupération après immersion jusqu'au lendemain. Toutes les solutions contenant de la lidocaïne ont produit un bloc de conduction en-deçà de deux minutes mais il n'y a pas eu de récupération si les nerfs avaient été lavés avec de la lidocaïne 5% ou de la tétracaïne 0,5%, ou avaient trempé dans ces solutions jusqu'au lendemain. Dans des solutions moins concentrées de lidocaïne ou de tétracaïne, la récupération a été partielle.

Chez le rat, Drasner *et al.*²⁰ ont injecté de la lidocaïne 5%, de la bupivacaïne 0,75% et de la tétracaïne 0,5% par un cathéter sous-arachnoïdien. Ils ont trouvé un potentiel plus élevé de toxicité avec la lidocaïne hyperbare 5% qu'avec les autres solutions. Les résultats de ces études suggèrent que l'augmentation de la concentration de lidocaïne appliquée directement sur le nerf produit un bloc irréversible et des séquelles neurologiques permanentes.

D'autres raisons peuvent-elles expliquer ces douleurs transitoires au membre inférieur?⁵ Dans trois cas présentés en détail, la ponction lombaire est décrite comme atraumatique et trois aiguilles différentes [Sprotte ($n = 2$), Whitacre ($n = 2$), et Quincke ($n = 7$)] ont

été utilisées dans les neuf cas. Le traumatisme neural direct pendant la ponction lombaire semble peu plausible. La chirurgie a été exécutée en position de lithotomie ($n = 5$), en décubitus dorsal ($n = 3$) et ventral ($n = 1$), ce qui élimine la position comme facteur potentiel. Les auteurs croient que la douleur bilatérale aux membres inférieurs pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'utilisation de la rachianesthésie et l'amélioration du suivi. Comme les effets ont été transitoires, on ne peut éliminer la possibilité, que dans le passé, de tels cas auraient pu être méconnus. Comme tous les patients étaient ambulatoires, l'apparition de douleurs aux jambes pourrait être en rapport avec l'ambulation précoce qui a suivi la rachianesthésie. Il serait intéressant de connaître le nombre de patients qui ont reçu de la lidocaïne 5% hyperbare pendant la période à l'étude et le nombre de patients ambulatoires qui ont reçu des rachianesthésies avec d'autres agents. On pourrait ainsi évaluer la fréquence des complications. À l'avenir, il n'est pas impossible que ce type de douleur transitoire survienne avec d'autres agents locaux.

Devrions-nous, en anesthésie ambulatoire, abandonner la rachianesthésie à la lidocaïne et même la rachianesthésie complètement? Non. Devrions-nous continuer à utiliser la concentration à 5%? Peut-être que non. Ces cas démontrent le vieux principe qui énonce que nous devrions toujours utiliser la concentration la plus faible de tout agent anesthésique, qu'il soit local ou générale, pour en limiter la toxicité potentielle. Les bons soins et une attention spéciale aux détails, comme la direction l'orifice de l'aiguille vers la tête, l'injection la plus rapide possible et le barbotage (le mixage de l'anesthésique avec le LCR pendant l'injection) pourraient diminuer l'incidence de ces complications. On ne devrait jamais réinjecter un anesthésique local pour obvier à une anesthésie parcellaire ou incomplète avec la lidocaïne 5%, que ce soit en dose simple ou en mode continu.

Dans le but d'en déterminer l'incidence, toutes les complications (permanentes ou temporaires) associées à la rachianesthésie doivent être documentées et communiquées. Les complications temporaires associées aux techniques régionales doivent être comparées à celles de l'anesthésie générale. L'incidence des douleurs transitoires aux membres inférieurs pourrait bien être la même que celle des douleurs de la succinylcholine ou les nausées et les vomissements des morphiniques. Avant de choisir une technique, les patients doivent être renseignés sur tous ses effets.

En 1950, un éditorial de la revue *Anesthesiology* intitulé "La technique était la bonne mais le patient est décédé"²¹ attirait l'attention sur les dangers potentiels de la rachianesthésie. Le contenu du dernier paragraphe s'applique encore aujourd'hui:

« En rachianesthésie, la coutume qui consiste à utiliser des doses élevées au lieu de doses minimales est déplorable. La dose ne peut se substituer à l'habileté, au jugement et à la vigilance surtout une fois que l'agent est injecté. En fin de compte, ce n'est pas l'agent qui est le plus important mais bien l'utilisation qu'on en fait ».

References

- 1 *Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, et al.* Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 275-81.
- 2 *Schell RM, Brauer FS, Cole DJ, Applegate RL II.* Persistent sacral nerve root deficits after continuous spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1991; 38: 908-11.
- 3 *Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, et al.* Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 1993; 76: 1154-7.
- 4 *Sjostrom S, Blass J.* Severe pain in both legs after spinal anaesthesia with hyperbaric 5% lignocaine solution. *Anaesthesia* 1994; 49: 700-2.
- 5 *Pinczower GR, Chadwick HS, Woodland R, Lowmiller M.* Bilateral leg pain following lidocaine spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1995; 42: 217-20.
- 6 *Lambert DH, Hurley RJ.* Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 72: 817-9.
- 7 *Rigler ML, Drasner K.* Distribution of catheter-injected local anesthetic in a model of the subarachnoid space. *Anesthesiology* 1991; 75: 684-92.
- 8 *Ross BK, Coda B, Heath CH.* Local anesthetic distribution in a spinal model: a possible mechanism of neurological injury after continuous spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1992; 17: 69-77.
- 9 *Robinson RA, Stewart SFC, Myers MR, et al.* In vitro modeling of spinal anesthesia. A digital video image processing technique and its application to catheter characterization. *Anesthesiology* 1994; 81: 1053-60.
- 10 *Dripps RD, Vandam LD.* Hazards of lumbar puncture. *JAMA* 1951; 147: 1118-21.
- 11 *Turner MA, Shaw M.* Atraumatic spinal needles (Letter). *Anaesthesia* 1993; 48: 452.
- 12 *Cope RW.* The Woolley and Roe case. Woolley and Roe versus Ministry of Health and others. *Anaesthesia* 1954; 9: 249-70.
- 13 *Bergner RP, Roseman E, Johnson H, Smith WR.* Severe neurologic complications following spinal anesthesia: report of six cases. *Anesthesiology* 1951; 12: 717-27.
- 14 *Vandam LD, Dripps RD.* Exacerbation of pre-existing neurologic disease after spinal anesthesia. *N Engl J Med* 1956; 255: 843-9.
- 15 *Ackerman WE 3rd, Andrews PJD, Juneja MM, Rigor BM.* Cauda equina syndrome: a consequence of lumbar disk protrusion or continuous subarachnoid analgesia? *Anesth Analg* 1993; 76: 898-901.
- 16 *Kane RE.* Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60: 150-61.
- 17 *Phillips OC, Ebner H, Nelson AT, Black MH.* Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine: a prospective review of 10,440 cases. *Anesthesiology* 1969; 30: 284-9.
- 18 *Ready LB, Plumer MH, Haschke RH, Austin E, Sumi SM.* Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 1985; 63: 364-70.
- 19 *Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR.* Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 1082-93.
- 20 *Drasner K, Sakura S, Chan VWS, Bollen AW, Ciriales R.* Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. *Anesthesiology* 1994; 80: 847-52.
- 21 *Anonymous.* "The method was good but the patient died" (Editorial). *Anesthesiology* 1950; 11: 254-5.