



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

**Protocollo di studio prospettico
osservazionale dell'anestesia
loco-regionale ecoguidata nella
chirurgia del piede diabetico**

Martina Pallini

Anno Accademico 2014-2015

INDICE

INTRODUZIONE: background

CAPITOLO 1: Neuropatia diabetica

1.1 Epidemiologia

1.2 Polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale

CAPITOLO 2: Anestesia nel paziente diabetico

2.1 Revisione della letteratura

CAPITOLO 3: Indagini strumentali

3.1 Elettromiografia

3.2 Anestesia loco-regionale periferica: blocco del nervo sciatico a livello del cavo popliteo

CAPITOLO 4: Farmacologia dell'ALR

4.1 Anestetici locali

4.2 levobupivacaina

4.3 clonidina

4.4 epinefrina

CAPITOLO 5: studio clinico

5.1 scopo dello studio

5.2 materiale e metodo

5.3 risultati

5.4 conclusioni

Bibliografia

Introduzione: background

Il Diabete Mellito (DM) sia di tipo 1 che di tipo 2 può determinare delle complicanze croniche, tra le quali la più frequente è rappresentata dalla polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (PNPSD), che interessa circa il 60% dei pazienti.

La genesi della PNPSD riconosce molteplici fattori, tutti riconducibili al DM: una alterazione metabolica pura a carico dell'assone e della cellula di Schwann, una componente microangiopatica e una alterazione mista ischemico-dismetabolica, tutte cooperanti a modificare in senso degenerativo il nervo periferico in tutte le sue componenti: sensitiva, motoria e autonoma.

La PNPSD interessa tutti i nervi periferici, ma è più evidente e precoce a carico di quelli degli arti inferiori, dove contribuisce in maniera significativa al determinismo delle lesioni del piede diabetico.

L'evoluzione della PNPSD comporta la progressiva perdita dell'integrità delle fibre all'interno del nervo periferico, il quale, oltre a modificare la propria morfologia, va incontro anche ad una progressiva perdita della capacità di condurre gli impulsi nervosi con conseguenze negative sia sulla funzione che sulla struttura degli organi innervati, nel nostro caso il piede.

Le alterazioni del nervo periferico possono essere diagnosticate, quantificate e monitorizzate sia attraverso metodiche di imaging, quali l'ecografia morfologica, sia per mezzo di indagini funzionali, quali l'elettro-neurografia (ENG), che è in grado di valutare parametri quali la velocità di conduzione nervosa (VCN) e l'ampiezza del potenziale d'azione, fattori che correlano significativamente con la struttura e la funzione del nervo periferico.

Nel nostro ospedale da più di venti anni viene portata avanti una attività chirurgica dedicata al piede diabetico dalla SOD "Piede Diabetico" e dalla SOD "Anestesia ed

Ospedale Senza Dolore", con tecniche di anestesia loco-regionale, in pazienti diabetici con PNPSD e lesioni del piede.

Sebbene clinicamente i risultati siano estremamente positivi, come confermato anche da una recente revisione di una serie di 716 casi consecutivi, nei quali si è registrata una sola complicanza legata all'anestesia loco-regionale, peraltro regredita spontaneamente, la letteratura non è univoca sul ruolo che l'anestesia loco-regionale deve avere nella gestione dei pazienti diabetici, non tanto in termini di efficacia, quanto per il profilo di sicurezza di impiego, in pazienti già compromessi sul versante neurologico.

CAPITOLO 1: NEUROPATIA DIABETICA

1.1 Epidemiologia

Il diabete mellito è una delle più comuni patologie croniche, la cui incidenza nella popolazione, evidenziata da studi epidemiologici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è attualmente intorno al 5-10%, ma è destinata ad aumentare nei prossimi anni. L'International Diabetes Federation ha infatti stimato un incremento del 4% dal 1995 al 2025. Inoltre l'età media dei pazienti diabetici, specialmente dei paesi sviluppati, è diminuita drasticamente ed è compresa tra i 45 e i 64 anni, contrariamente a quanto accade nei paesi in via di sviluppo dove la maggior parte dei pazienti sono ultrasessantacinquenni.

Questa tendenza riflette l'incidenza e la rilevanza della patologia, diventata la sesta causa di mortalità in USA e la settima in Canada, riducendo inoltre l'aspettativa di vita di questi pazienti di circa 15 anni. Le complicanze e le comorbidità da un lato diminuiscono la qualità di vita, dall'altro aumentano il tasso di mortalità e il dispendio di risorse economiche necessarie alla cura dei pazienti. Ecco perché la prevenzione ed il controllo delle complicanze rappresenta uno dei più importanti meccanismi di regolazione che sta alla base del sistema della salute pubblica.

Le complicanze sono di natura cardiovascolare (micro-angiopatia e macro-angiopatia), infettiva, neurologica (neuropatia periferica e centrale) e molto frequentemente colpiscono gli arti inferiori. Da qui nasce l'espressione "Piede Diabetico". La gangrena e l'ulcera rappresentano la manifestazione iniziale prevalente del piede diabetico, nonché l'esito più grave, interessando il 5-15% della popolazione diabetica, aumentando con l'aumentare dell'età. Alla base della patologia ci sono le complesse alterazioni neurotrofiche tipiche, provocate dalla malattia diabetica stessa.

Da studi epidemiologici si evince che le amputazioni non traumatiche avvengono nel 50-60% in diabetici; sappiamo anche che la grande maggioranza delle amputazioni nei diabetici riconoscono nella loro storia clinica, l'insorgenza di un'ulcera al piede è complicata più volte da processi infettivi.

E' dunque attraverso un intervento terapeutico multidisciplinare, mirato alle numerose patologie causali, che le gravi complicanze della malattia possono essere ridotte o ritardate nel tempo al fine di evitare se possibile, i prolungati trattamenti sanitari, le amputazione dell'arto ed i gravi problemi che ne conseguono per il paziente ed infine gli alti costi per il sistema previdenziale.

1.2 Polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale

Una delle complicanze più comuni del diabete mellito è la neuropatia diabetica, caratterizzata da un danno diffuso alle fibre nervose periferiche. La sua incidenza aumenta con l'aumentare della durata del diabete e colpisce dal 30-90% dei pazienti diabetici, nello specifico circa il 50% dei pazienti con DM tipo II ed il 30% dei pazienti con DM tipo I.

La neuropatia diabetica riconosce un'eterogenea gamma di sintomi, coinvolgimento neurologico, fattori di rischio associati e meccanismi patogenetici sottostanti sensitivi, motori e vegetativi; colpisce il sistema nervoso periferico provocando insensibilità al dolore, deformità del piede da squilibrio muscolare e alterato carico, con aree di distrofia cutanea, secchezza e fragilità della pelle.

La polineuropatia sensitivo-motoria diabetica (DPN) influenza inoltre significativamente la qualità di vita, specie nel 16-34% dei pazienti che sono affetti da dolore neuropatico sintomatico, aumenta le comorbidità e di conseguenza i costi relativi all'assistenza sanitaria.

Dal punto di vista clinico ha una distribuzione simmetrica disto-proximale, la cui gravità è dipendente dalla durata della diabete ed attribuibile ad alterazioni metaboliche microangiopatiche e cofattori cardiovascolari macroangiopatici.

I meccanismi eziopatogenetici sono metabolici e vascolari. Il primo provoca un'alterazione del metabolismo neuronale, determinando da un punto di vista istopatologico, una lesione della cellula di Schwann con fenomeni di degenerazione assonica e demielinizzazione secondaria. L'altro consiste nell'aumento dell'attività della via dei polioli che si traduce in imbibizione ed edema cellulare, quindi necrosi e demielinizzazione.

Indagini elettromiografiche e morfologiche hanno evidenziato anche un danno assonale precedente ed indipendente dall'interessamento della cellula di Schwann, causato da alterazioni biochimiche: la riduzione dell'attività della pompa Na-K determina l'alterazione del potenziale di membrana con conseguente diminuzione della velocità di conduzione. Tale sofferenza assonale può evolvere fino all'atrofia completa della fibra nervosa, con perdita delle connessioni e successiva denervazione delle strutture periferiche. Prime ad essere colpite sono le piccole fibre mielinizzate di diametro compreso tra 1-5 μ e quelle non demielinizzante deputate alla sensibilità dolorifica e termica. Più avanti vengono ad essere interessate le fibre di diametro più grande, 7-12 μ , per la sensibilità propriocettiva, tattile e vibratoria. Col tempo tutte le fibre vengono colpite determinando un quadro clinico di una neuropatia mista, ovvero sensitivo-motorio-vegetativo.

La *neuropatia sensitiva* è una delle cause più importanti nella genesi della lesione a carico del piede. Si hanno diminuzioni della sensibilità tattile, dolorifica, termica, propriocettiva per cui il paziente non avverte gli stimoli nocicettivi che possono determinare sofferenza tissutale e lesioni al piede. Sempre in virtù di questa sofferenza sensoriale, a seguito di stimoli abnormi, si formano placche ipercheratosiche che

rappresentano la prima tappa di quella serie di eventi che portano all'ulcera. Caratteristico è il quadro clinico della gamba indolore dolorosa (painful painless leg): il paziente non avverte il dolore dovuto all'ulcera per la presenza di anestesia dolorifica ma sente dolore per la sofferenza dei tronchi nervosi.

La *neuropatia motoria* inizia con una diminuzione della sensibilità propriocettiva dei muscoli. Questa comporta anche un'alterazione dei muscoli intrinseci del piede che mantengono l'arco plantare solo in condizione di stress con alterazione dell'arco riflesso e debolezza a carico dei muscoli estrinseci. Questa alterazione biomeccanica porta ad una diversa distribuzione del peso corporeo sulla superficie plantare durante la deambulazione. Tali modificazioni interessano in particolare le articolazioni metatarso-falangee che si spostano dorsalmente, mentre le articolazioni interfalangee assumono un aspetto in flessione.

La *neuropatia vegetativa* è responsabile di alterazioni importanti della circolazione periferica. La sofferenza del simpatico determina vasodilatazione, apertura delle anastomosi artero-venose, edema ed una inappropriata risposta all'infezione. Si deve ricordare che la neuropatia vegetativa può determinare altri disturbi dell'apparato cardiovascolare (tachicardia, perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, ipotensione ortostatica, perdita del dolore da ischemia) e degli apparati respiratorio (alterazione dei riflessi), gastroenterico (stipsi o diarrea), urogenitale (atonia vescicale, impotenza sessuale). Notevoli sono le ripercussioni sul piede delle alterazioni del sistema simpatico. Il piede neuropatico, perciò, non è capace di reagire in modo adeguato agli stimoli termici; le sue risposte sono, da una parte, sproporzionate e si osserva un'eccessiva vasocostrizione al freddo con conseguente ipossia; dall'altra una prolungata vasodilatazione determina la comparsa di un edema che non rivela apparenti cause circolatorie ed è refrattario alla terapia.

CAPITOLO 2: ANESTESIA NEL PAZIENTE DIABETICO

2.1 revisione della letteratura

La diagnosi di neuropatia diabetica influenza notevolmente la gestione perioperatoria del paziente a causa delle sue comorbidità e complicanze diventando un onere sempre più crescente dell'anestesista. La scelta della tecnica anestesiológica è dettata non solo dalla presenza del DM ma soprattutto è influenzata dalle patologie coesistenti che di solito si possono ritrovare in questi pazienti. Talvolta si può andare incontro a complicanze che richiedono la necessità di programmare un adeguato percorso postoperatorio, quale il ricovero in ambienti protetti od unità di sub intensiva, nei quali è possibile effettuare un monitoraggio dei parametri vitali.

Nonostante tutto nessuna tecnica anestesiológica è in grado di ridurre la durata e la severità dei fattori presenti nella patologia diabetica.

Mc Anulty et al, in un editoriale dal significativo titolo "Anaesthesia for the diabetic patient" concludono che non esistono elementi sufficienti per decidere definitivamente se le tecniche di anestesia loco-regionale abbiano un profilo di sicurezza adeguato nei pazienti diabetici, anche se questa tecnica anestesiológica ci permette di evitare un'anestesia generale e tutto ciò che ne consegue. I pazienti diabetici hanno maggiore probabilità di andare incontro a laringoscopia ed intubazione difficile non prevista associata a rischio di ab-ingestis; l'insufficienza respiratoria acuta sembra essere una problematica comune che si verifica specialmente nel sesso maschile over 60 anni; la riduzione del ritmo cardiaco, dovuta in parte alla neuropatia autonómica e in parte dalla coesistente cardiopatia, contribuisce all'insorgere di aritmie ventricolari ed all'instabilità emodinamica; aumenta il rischio di tromboembolismo venoso, ed infine la gastroparesi diabetica caratterizzata da un ritardo di svuotamento gastrico in assenza ostruzione, aumenta il rischio di aspirazione acida durante l'induzione all'anestesia.

D'altro canto Jeng et al sostengono fortemente che l'utilizzo di tecniche anestesiolgiche loco-regionali, quali i blocchi periferici, possono arrecare enormi danni in pazienti affetti da polineuropatia autonoma. Punture accidentali intraneurali rappresentano una complicanza infrequente e la loro incidenza è stimata intorno allo 0,5-1%; danni neurologici permanenti si verificano nello 0,01% in quanto nella maggior parte dei casi sono transitori e subclinici oppure presenti come lievi mononeuropatie; un prolungato blocco nervoso e un aumento della neurotossicità dipendono dalla dose e dalle caratteristiche intrinseche degli anestetici locali utilizzati.

Com'è possibile riuscire ad arrecare un danno nervoso mediante una puntura accidentale?

Ciò dipende dall'anatomia delle fibre nervose neuropatiche.

Ciascuna fibra nervosa è avvolta da endonevrio e insieme queste fibre sono organizzate in fascicoli circondati da perinevrio. Questi a loro volta sono incorporati all'interno di un tessuto stromale e circondati ancor più esternamente da epinevrio. Alcuni studi hanno dimostrato che procedendo in senso prossimo-distale, vi è un aumento del numero dei fascicoli proporzionato alla diminuzione del loro diametro. Questo spiega perchè è facile penetrare l'epinevrio anche senza arrecare danno neuronale e che l'iniezione intraneurale di anestetico locale non necessariamente determina un danno neurologico postoperatorio. I nervi periferici hanno una doppia vascolarizzazione: vi sono vasi di scambio all'interno dell'endonevrio e plessi vascolari nello spazio epineurale che attraversano il perinevrio e si anastomizzano con la circolazione precedente. L'ischemia è una delle cause più comuni di danno nervoso periferico.

Cuvillon et al in un lavoro molto recente evidenziano che l'evoluzione delle tecniche anestesiolgiche, ovvero l'associazione di un elettroneurostimolatore (ENS) con l'approccio ecografico, ha migliorato notevolmente il successo, la qualità e l'efficacia del blocco nervoso periferico, nonostante si possa verificare un allungamento dei tempi di

recupero nei pazienti con PNPSD trattati con anestesia loco-regionale. La visione ecografica permette l'identificazione delle componenti nervose e delle strutture adiacenti, la localizzazione della punta dell'ago, e la distribuzione uniforme dell'anestetico locale; mentre l'ENS permette di valutare la risposta motoria evocata dalla stimolazione nervosa. Chan et al hanno concluso che una risposta motoria presente con una corrente erogata maggiore o uguale a 0,5mA non esclude il posizionamento intraneurale dell'ago; è per questo che gli ultrasuoni sono di fondamentale aiuto per avere sottovisione l'esecuzione del blocco dall'inizio alla fine. Altermatt et al sostengono che un'immagine ecografica compatibile con il rigonfiamento del nervo durante l'iniezione di anestetico locale è indicativo di posizionamento intraneurale dell'ago, ma ciò è indipendente dall'intensità di stimolazione necessaria ad evocare una risposta nervosa. L'iniezione intraneurale è invece associata ad un'alta pressione di iniezione durante la diffusione di anestetico locale, ed è indicativa nello specifico di posizionamento intrafascicolare dell'ago nonché predittivo di probabile sviluppo di danno nervoso.

Colluvion et al sostengono inoltre che l'anestesia loco-regionale nei pazienti diabetici rappresenti un'interessante alternativa all'anestesia generale, in termini di analgesia, diminuzione delle complicanze emodinamiche ed aumento del controllo della glicemia nel perioperatorio. Aspetto interessante evidenziato in uno studio su ratti con DM-indotto nei quali la degenerazione nervosa è associata a demielinizzazione, disfunzione microvascolare (alterazioni endoteliali), mitocondriale e perdita dell'omeostasi ionica, è il riscontro di dell'alterata velocità di conduzione nervosa (VCN) del nervo sciatico dopo iniezione perineurale di anestetico locale. Di conseguenza l'onset time e la durata del blocco sensitivo e motorio viene ad essere modificata ed è proporzionale alla percentuale delle fibre nervose danneggiate.

Keyl et al hanno dimostrato un innalzamento delle soglie di stimolazione nei pazienti con piede diabetico, con un impatto negativo nell'identificazione delle strutture nervose, di rilevanza clinica per l'utilizzo di ENS e un aumentato rischio di posizionamento intraneurale dell'ago correlato alla severità e durata del DM.

Si osserva una larga variabilità riguardo alla minima corrente erogata necessaria ad evocare una risposta motoria, non solo tra pazienti diabetici e non, ma Biegeleisen et al hanno visto che all'interno dei pazienti con DM l'innalzamento della soglia varia a seconda se siamo a livello del plesso brachiale oppure del nervo sciatico. Solo pochi case report pubblicati descrivono la difficoltà nell'identificazione del nervo sciatico mediante ENS. Sites et al riportano i dati raccolti di due pazienti sui quali è stato effettuato un blocco nervoso periferico in fossa poplitea ecoguidato ed elettrostimolato: la corrente minima erogata necessaria ad evocare una risposta motoria fu di 2,4mA e di 2,6mA rispettivamente.

Infine, Lirk et al in una recente ed estensiva rivisitazione della letteratura concludono che sebbene vi sia una dicotomia nella letteratura corrente circa l'opportunità di utilizzare tecniche loco-regionali nei pazienti neuropatici, la maggioranza degli autori non controindica in maniera assoluta tale tecnica, evidenziando quali siano gli approcci preferiti dagli operatori: il 51% si avvale dell'utilizzo della sola visione ecografica; il 41% è a favore del binomio US-ENS, mentre il 30% resta fedele al solo neurostimolatore.

La letteratura non è quindi univoca sul ruolo che l'anestesia loco-regionale deve avere nella gestione dei pazienti diabetici, non tanto in termini di efficacia, quanto per il profilo di sicurezza di impiego, in pazienti già compromessi sul versante neurologico. La nostra esperienza pluriennale è a favore di questa tecnica anestesiológica, nello specifico dall'utilizzo combinato di US-ENS, nonchè estremamente positiva, come confermato da una recente revisione di una serie di 716 casi consecutivi, nei quali si è registrata una sola complicanza legata all'anestesia loco-regionale, peraltro regredita

spontaneamente entro le 48 ore.

All'interno di quel 41%, ci sono studi che dimostrano un'interessante correlazione tra le caratteristiche cliniche, ecografiche ed i tradizionali test elettrodiagnostici per la misurazione della VdC motoria nei pazienti affetti da PNPSD.

Cartwright, Watanabe e Riazi et al, affermano che la diagnosi primaria di neuropatia diabetica è basata sulla sintomatologia e confermata dallo studio della VdC. Questo test però ha dei limiti: non fornisce informazioni riguardo le strutture circostanti i nervi esaminati, non permette la visualizzazione diretta delle anomalie nervose né muscolari ed in più è una procedura dolorosa.

Per questi motivi la moderna ultrasonografia rappresenta un'attrattiva di largo utilizzo per la sua efficienza, alta risoluzione ed abilità nel visualizzare l'intera lunghezza delle strutture nervose in tempo reale, sia impiegata da sola, sia come esame strumentale complementare alla elettromiografia.

Questi autori hanno dimostrato una correlazione tra la severità della neuropatia con l'incremento della cross-sectional area (CSA) del nervo tibiale posteriore, la perdita di ecogenicità e la riduzione della VdC.

CSA può essere misurata sia direttamente tramite un software predefinito dall'ecografo, sia con metodo indiretto, ovvero usando la formula dell'area dell'ellissoide: $\text{asse maggiore} \times \text{asse minore} \times \pi \times \frac{1}{4}$. Sernik et al riportano un'alta correlazione tra i due metodi, dimostrando di poter utilizzare l'uno al posto dell'altro a proprio piacimento.

L'ipoecogenicità è determinata dalla demielinizzazione, perdita assonale e presenza di edema.

Pazienti con PNPSD presentano potenziali d'azione sensitivi ridotti con conseguente diminuzione della VdC nervosa ed aumento della latenza di risposta motoria. Vi è quindi una relazione inversamente proporzionale tra CSA e la VdC, traducibile nella severità della neuropatia diabetica.

CAPITOLO 3: INDAGINI STRUMENTALI

3.1 Elettromiografia

I parametri neurofisiologici comunemente registrati dall'elettromiografo sono rappresentati dalla Velocità di Conduzione nervosa (VdC), dalle Latenze Distali (LD) e Prossimali (LP), dall'Amplitude del potenziale elettrico (AMP) e dalle risposte tardive F e H. Attraverso la stimolazione transcutanea del nervo in due punti diversi lungo il suo percorso, si può studiare la VdC, espressa come distanza che un impulso elettrico percorre lungo il nervo per unità di tempo. E' la velocità con cui viene trasmesso lo stimolo elettrico attraverso le fibre più veloci del nervo in esame.

Le VdC espresse in m/s, nei soggetti adulti sani, variano da un minimo di 40m/s ad un massimo di 75m/s, a seconda del nervo indagato. Questi valori subiscono modificazioni in relazione a diversi parametri; la velocità è maggiore negli arti superiori rispetto a quelli inferiori. La VdC subisce modificazioni anche sulla base sei parametri fisici e metabolici del paziente, riducendosi con il decremento della temperatura corporea e con una scarsa vascolarizzazione del segmento esaminato.

Le LD e LP sono parametri che indicano rispettivamente la latenza distale, cioè il tempo che intercorre tra l'inizio dello stimolo elettrico, somministrato distalmente, e l'inizio del potenziale evocato dal muscolo effettore, mentre la latenza prossimale è il tempo che intercorre quando lo stimolo è applicato prossimalmente.

La VdC è data dalla formula spazio/tempo cioè distanza tra i due punti di applicazione dello stimolo/LP-LD. Le velocità e le latenze forniscono indirettamente un indice dello stato di mielinizzazione del nervo e delle eventuali patologie delle guaina.

Alcuni problemi metabolici possono danneggiare la guaina mielinica e ridurre così la VdC (allungando le latenze distali), come la neuropatia diabetica.

Ulteriori informazioni sulla funzionalità delle fibre nervose ci vengono date dalle ampiezze dei potenziali d'azione sia sensitivi che motori.

L'ampiezza del potenziale motorio è rappresentato dall'altezza massima, espressa in millivolt, della deflessione negativa rispetto alla linea isoelettrica; l'ampiezza del potenziale sensitivo viene generalmente rappresentata dalla differenza di potenziale tra il picco negativo e quello positivo. I valori di ampiezza ci danno informazioni sul livello funzionale degli assoni e sul numero delle fibre attivate e consentono di diagnosticare disturbi che provocano la perdita di fibre assonali come ad esempio nel caso di processi degenerativi.

Le risposte F rappresentano potenziali d'azione motori evocati dallo stimolo massimale di un nervo motorio, fornendo indirettamente ulteriori informazioni sull'unità motoria in esame. Si applicano brevi impulsi elettrici ripetuti a breve distanza di tempo sulla cute soprastante il decorso del nervo motore registrando dal muscolo il potenziale d'azione evocato.

Nel nostro studio andiamo a misurare la VdC del nervo tibiale registrando il suo potenziale elettrico attraverso il muscolo tibiale anteriore. Posizioniamo tre elettrodi lungo la superficie del muscolo interessato: l'elettrodo negativo viene posto sul ventre muscolare lungo la bisettrice della linea intercondiloidea ad una distanza di 20 cm dalla tuberosità tibiale e spostato di 1 cm lateralmente; l'elettrodo positivo si pone caudalmente a 3 cm da quest'ultimo; mentre la terra deve trovarsi a metà strada tra l'elettrodo negativo e lo stimolo applicato (fig 1).

Applicando uno stimolo elettrico ad un nervo periferico si può misurare il tempo che intercorre tra lo stimolo e la contrazione del muscolo che esso innerva. Stimolando in nervo lungo il suo decorso in almeno due punti distanti, che nel nostro caso si trovano a valle ed a monte del capitello tibiale, è possibile calcolare la VdC con cui il nervo

conduce lo stimolo elettrico tra i due punti. La VdC nervosa è normalmente di circa 50 m/s, ma è ridotta nelle polineuropatie come in quella diabetica.(fig 2)

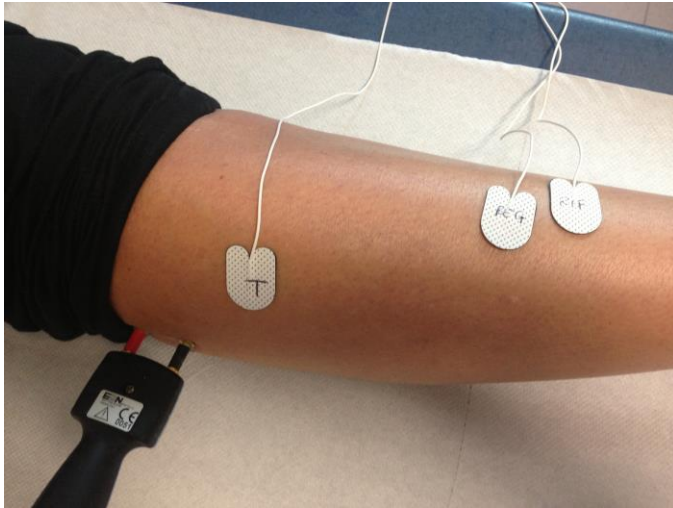


Fig 1. Posizionamento elettrodi

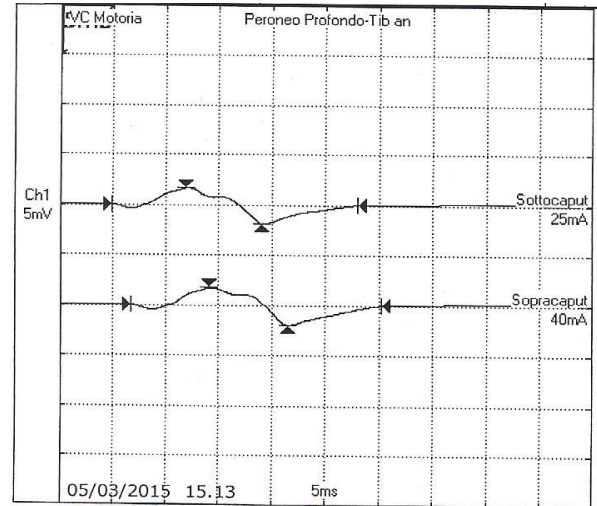


Fig 2. Velocità conduzione nervosa (VCN)

3.2 Anestesia loco-regionale periferica: blocco del nervo sciatico a livello del cavo popliteo

Il nervo sciatico all'apice del cavo popliteo si biforca dando origine ai suoi rami terminali: il nervo tibiale (sciatico popliteo interno) e il nervo peroneo comune (sciatico popliteo esterno).

Il blocco nervoso viene effettuato con il paziente in posizione prona o in decubito laterale con l'arto da anestetizzare in alto e leggermente flessso ed il piede appoggiato su un supporto in modo da sollevarlo dal piano d'appoggio.

Previa disinfezione della cute con una soluzione antisettica, il nervo tibiale e il nervo peroneo comune vengono identificati ecograficamente tramite una sonda lineare ad alta frequenza, 8-12MHz, posta trasversalmente a livello della cresta poplitea dove i nervi risultano visibili come strutture iperecogene vacuolari in prossimità dell'a. poplitea (fig 3).

In questa sede possono essere bloccati singolarmente. Il nervo sciatico può essere invece bloccato con un'unica somministrazione all'apice del cavo popliteo, identificando all'ecografia il punto di fusione delle sue due componenti (dalla cresta poplitea la sonda viene fatta risalire cranialmente seguendo il decorso dei nervi. Fig 4). Il punto di divisione del nervo sciatico nelle sue due componenti si trova ad un livello estremamente variabile nel cavo popliteo. All'approccio ecografico si affianca una elettro-neurostimolazione (ENS) fig 8.

Un ago stimolante, di diametro 22G e lunghezza 50mm, (modello ago) viene connesso ad un ENS (modello ENS) e diretto sotto visione ecografica con approccio in plane, verso il nervo in esame, iniziando la stimolazione a 2Hz, 300msec e 1,5mA e procedendo fino ad evocare le clonie caratteristiche di ogni componente: flessione plantare evocata dal nervo tibiale e flessione dorsale e lateralizzazione evocata dal n. peroneo comune. Generalmente il nervo viene individuato a circa 2-5cm di profondità. Quando si osserva la cessazione dello stimolo ad una intensità di circa 0.4 mA, vengono iniettati dai 15 ai 25 ml di anestetico locale verificando l'effetto a livello muscolare, monitorando la cessazione del movimento evocato in precedenza. Ulteriore conferma del giusto posizionamento della punta dell'ago è data dalla visione ecografica dello spread di anestetico locale attorno al nervo, un manicotto ipoecogeno che lo circonda uniformemente, e che sta ad indicare una corretta iniezione extraneurale.

In base alle necessità chirurgiche, si può decidere di effettuare anche il blocco del nervo safeno, un nervo esclusivamente sensitivo che decorre tra il muscolo sartorio e il vasto mediale.

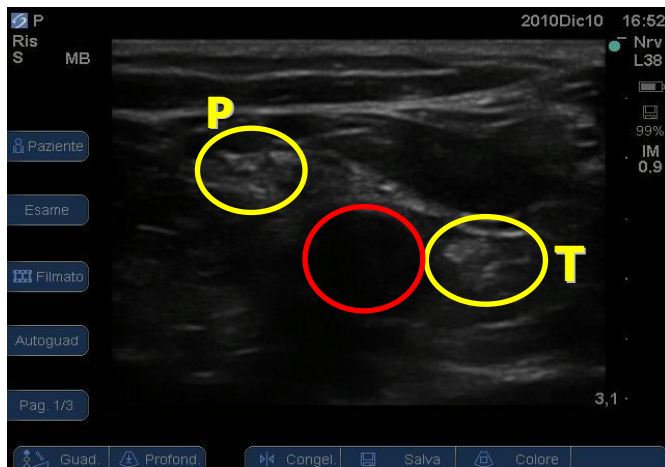


Fig 3-4. Visione ecografica nervo sciatico cavo popliteo (biforcazione nelle due componenti: n. tibiale, n. peroneo comune)

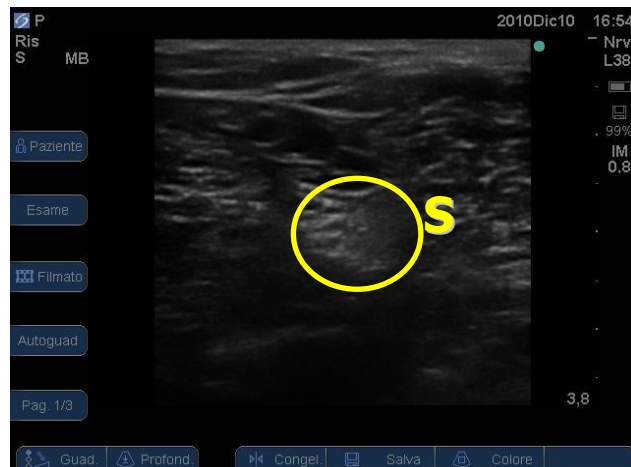


Fig 5. Visione ecografica nervo sciatico (unica componente)



Fig 6. Strutture anecogene: vasi



Fig 7. Strutture iperecogene: nervi



fig 8. Materiale per l'esecuzione del blocco nervoso periferico

CAPITOLO 4: FARMACOLOGIA DELL'ALR

4.1 Anestetici locali

I farmaci che si utilizzano nell'anestesia loco-regionale appartengono alla categoria degli anestetici locali (AL).

Gli anestetici locali sono farmaci che bloccano, in modo reversibile, la conduzione nervosa quando vengono applicati sul tessuto nervoso in concentrazione appropriata.

Essi agiscono su ogni parte e su ogni tipo di fibra del tessuto nervoso in modo reversibile e prevedibile, senza lasciare danni strutturali.

Essi appartengono ad un gruppo di composti chimici abbastanza omogeneo che ha in comune numerose caratteristiche strutturali.

La potenza di un anestetico locale è la dose minima efficace che permette di ottenere le condizioni desiderate; la tossicità è definita come la reazione dell'organismo ad una certa dose di farmaco, in particolare con la MDL 50.

La tossicità può essere sistemica o locale: la prima è riferita agli effetti del farmaco sull'intero organismo, la seconda agli effetti sulle strutture cellulari ed è anche chiamata citotossicità.

La sicurezza di un anestetico locale è dipendente dalla relazione tra la sua potenza e la sua tossicità, o meglio, è proporzionale alla potenza e inversamente proporzionale alla tossicità. Se la potenza è elevata e la tossicità è bassa, il margine di sicurezza sarà ampio. Il rapporto tra potenza e tossicità viene detto indice anestetico.

Struttura e Proprietà Fisico-Chimiche

Tutti gli anestetici locali possono essere classificati come amino-esteri o amino-amidi. Alcuni di questi composti hanno un atomo di carbonio asimmetrico ed i loro levo- o destro- enantiomeri possono avere differenti proprietà anestetiche o tossicologiche. Tutti gli anestetici locali possono essere suddivisi chimicamente in quattro sub-unità: la

prima è la porzione aromatica della molecola, costituita da un nucleo di benzene, responsabile della liposolubilità della molecola stessa e della compatibilità dell'anestetico locale con il suo recettore; la seconda contiene il legame amidico o estereo, responsabile del metabolismo dell'AL; la terza è costituita da una catena di idrocarburi la cui lunghezza è proporzionale all'aumento della liposolubilità della molecola e l'ultima sub-unità è formata da un'ammina terziaria, responsabile invece della idrosolubilità della molecola (fig 9).

Gli anestetici locali sono basi deboli, scarsamente solubili ed instabili in acqua e classificabili in base alla loro potenza, durata d'azione e tempo di latenza (onset).

La potenza è legata alla capacità di passare la membrana nervosa e quindi alla liposolubilità; la durata d'azione è correlata alla affinità di legame con le proteine dei recettori; il tempo di latenza è legato alle proprietà fisico-chimiche della molecola, quale la liposolubilità.

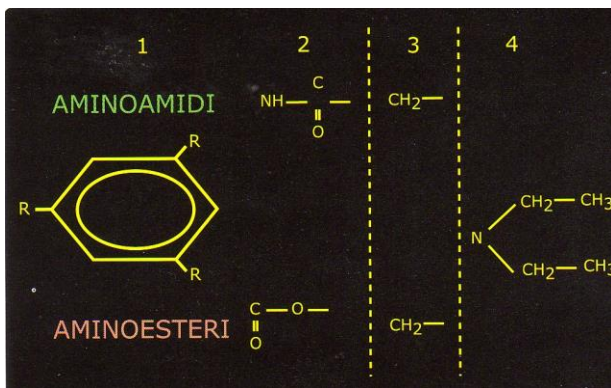


Fig 9. Struttura chimica AL

1. Porzione aromatica della molecola (anello benzene): LIPOFILICITA'
2. Legame
 - AMIDICO metabolismo epatico
 - ESTERICO pseudocolinesterasi plasm.
3. Catena di idrocarburi: l'allungamento della catena contribuisce ad aumentare la lipofilia
4. Amina terziaria. IDROFILICITA'

Fisiologia della trasmissione nervosa e meccanismo d'azione degli anestetici locali:

Gli anestetici locali bloccano la conduzione nervosa ostacolando la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone, probabilmente inibendo il passaggio del sodio agendo su specifici recettori che controllano il meccanismo responsabile delle modifiche di conduttanza nei canali del sodio.

La membrana cellulare dell'assone è composta da un doppio strato di fosfolipidi ricoperti sulla loro superficie esterna ed interna da uno strato proteico. La membrana contiene anche numerosi canali proteici che mettono in collegamento gli spazi extracellulari con quelli intracellulari. Questi canali ionici sono numerosi e ciascuno di essi possiede una selettività per uno ione. A riposo, la membrana cellulare è più permeabile al potassio che al sodio e questa permeabilità selettiva genera un gradiente elettrochimico di circa -70 mv (potenziale a riposo).

Quando alla membrana si applica uno stimolo di intensità sufficiente, si genera un campo elettrico. La depolarizzazione avviene quando si aprono i canali del sodio e del potassio, permettendo ai rispettivi ioni di equilibrarsi tra i fluidi dello spazio intracellulare ed extracellulare. Questo riequilibrio di ioni genera il potenziale d'azione, che ha la capacità di autopropagarsi. Dopo la depolarizzazione, il sodio è riportato attivamente fuori dalla cellula, mentre il potassio è attivamente introdotto nella cellula per ristabilire il potenziale a riposo di membrana. Gli anestetici locali impediscono il processo di depolarizzazione.

Secondo la teoria di Singer-Nicholson, il canale del sodio è situato all'interno di una struttura proteica che attraversa la membrana nervosa in tutto il suo spessore. All'interno del canale del sodio ci sarebbe un "cancello" che controlla l'entrata del sodio. Nell'assone a riposo il cancello è chiuso e non permette il passaggio degli ioni sodio. Durante il potenziale d'azione il cancello si apre per permettere l'entrata degli ioni sodio, responsabili della iniziale depolarizzazione dell'assone. Questo meccanismo "a cancello" può essere inattivato dal legame dell'anestetico locale in forma ionizzata, con un recettore interno al canale e quindi situato sulla superficie interna dell'assone.

La frazione non-ionizzata dell'AL, cioè quella liposolubile, è responsabile della diffusione del farmaco attraverso il tessuto connettivo e le membrane cellulari, in

particolare quella assonica, mentre la frazione ionizzata, idrosolubile, e' farmacologicamente attiva (fig 10-11).

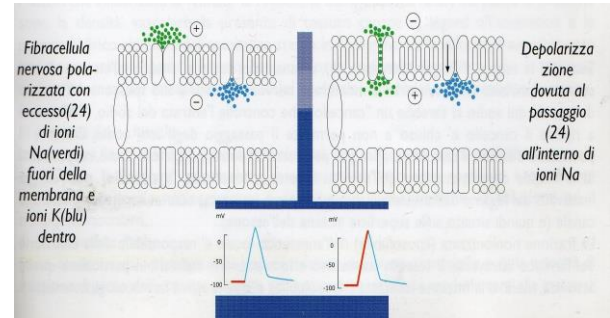
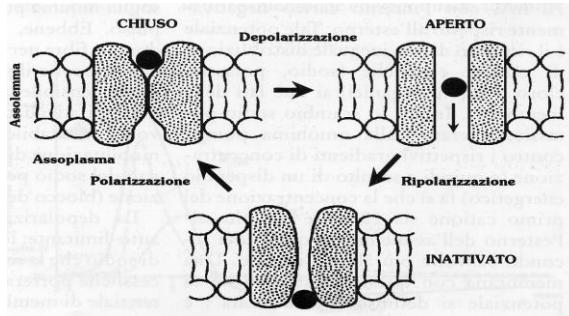


Fig 10-11. Meccanismo d'azione degli AL

Tossicità:

La tossicità degli AL dipende generalmente da una somministrazione intravascolare accidentale o da un assorbimento per via sistemica. Principalmente viene interessato il sistema nervoso centrale (SNC) e l'apparato cardiovascolare.

SNC: La gravità dei sintomi dipende dalla concentrazione plasmatica dell'anestetico locale. Proporzionalmente alla concentrazione plasmatica compaiono intorpidimento della lingua, tinnito, tremore delle sopracciglia e linguaggio incoerente.

Se le concentrazioni plasmatiche sono sufficientemente elevate (>10 microgrammi/ml) compaiono tremori, perdita di coscienza e convulsioni.

Sebbene a basse concentrazioni plasmatiche gli anestetici locali hanno proprietà anticonvulsivanti, ad elevate concentrazioni plasmatiche possono provocare convulsioni.

Ciò è dovuto al blocco selettivo dei neuroni inibitori centrali, che provoca una eccitazione del S.N.C. A concentrazioni ancora più elevate (>10 microgrammi/ml) si ha depressione generalizzata del S.N.C. e dei centri cardiorespiratori.

La tossicità relativa di un anestetico locale è correlata alla sua potenza. Tra gli anestetici locali più comunemente usati, la più tossica è la bupivacaina, seguita dalla lidocaina e dalla mepivacaina.

Sistema cardiovascolare: Il sistema cardiovascolare è molto più resistente agli effetti tossici degli anestetici locali rispetto al S.N.C.. Una iniezione intravascolare accidentale di lidocaina o mepivacaina non determinano depressione miocardica grave accompagnata da profonda vasodilatazione se non nel caso in cui si determinino elevatissime concentrazioni plasmatiche. Al contrario, la bupivacaina possiede un più stretto margine di sicurezza, dovuto al maggiore effetto inotropo negativo della bupivacaina e alla sua elevata capacità di produrre aritmie (depressione della conduzione ventricolare) con meccanismo di blocco dei canali del sodio, del calcio e del potassio.

4.2 Levobupivacaina

La levobupivacaina appartiene alla categoria degli AL a lunga durata d'azione, ed è costituita dall'enantiomero levogiro della bupivacaina cloridrato (fig 12).

Questo levo-enantiomero presenta caratteristiche cliniche molto simili alla bupivacaina ma possiede minor affinità per il tessuto encefalico e cardiaco, spiegando la minor depressione cardiaca, incidenza di aritmie e una soglia convulsiva più elevata.

Un aspetto di particolare interesse, riguarda la più lunga durata del blocco sensitivo con minori effetti sul blocco motorio (fig 13). Ciò può essere spiegato dalla maggiore attività vasoconstrictrice dell'enantiomero S(-) rispetto a quello R(+).

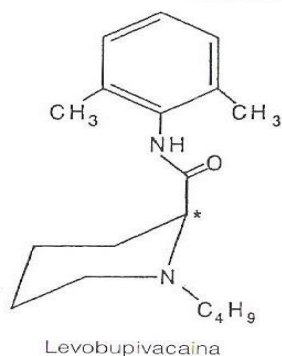


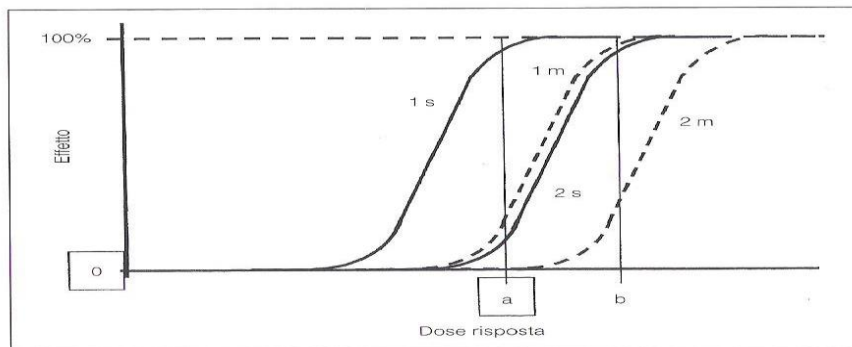
Fig 12. Struttura chimica levobupivacaina

Al pari degli altri AL, la levobupivacaina blocca la conduzione nervosa nei nervi sensitivi e motori, interagendo con i canali del sodio presenti sulla membrana cellulare, sensibili agli stimoli elettrici, ma blocca anche i canali del potassio e del calcio. L'effetto compare entro 15 minuti e ha una durata dose-dipendente. Studi clinici hanno dimostrato l'insorgenza di un adeguato blocco sensitivo si instaura in 10-15 minuti ed il tempo di regressione è compreso tra le 6-9 ore. La singola dose massima raccomandata è di 150mg. Quando è richiesto un blocco più profondo per una procedura prolungata, possono essere richieste dosi aggiuntive. La dose massima raccomandata nelle 24 ore è di 400mg.

E' importante somministrare la più bassa dose di AL efficace per l'anestesia allo scopo di evitare alti livelli plasmatici ed effetti avversi gravi.

Studi di farmacocinetica dimostrano che le concentrazioni plasmatiche della molecola sono dipendenti sia dalla dose che dalla via di somministrazione. Il farmaco presenta un'elevata percentuale di legame con le proteine plasmatiche (97%); subisce un esteso metabolismo epatico e viene infine eliminato per via renale.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono nausea (21%), dolore post-operatorio (18%), febbre (17%), e vomito (14%).



— Relazione dose-risposta per il blocco sensitivo (linea continua) e motorio (linea tratteggiata) di due anestetici (1 e 2) a diversa potenza. Alla dose "a" il blocco motorio è modesto per entrambi gli anestetici mentre è presente una significativa differenza nel blocco sensitivo. Alla dose "b" è presente una lieve differenza nel blocco sensitivo mentre il blocco motorio è molto più elevato nell'anestetico più potente (modificato da Reynolds, 2000).

fig 13.

4.3 Clonidina

Il ruolo della clonidina come farmaco adiuvante ad azione analgesica è conosciuto da tempo, specie se somministrata in via perineurale, perimidollare ed intrarticolare.

La clonidina agisce bloccando selettivamente i recettori alfa adrenergici presinaptici, sia a livello del SNC che periferico: l'effetto netto è la diminuzione della scarica simpatica e una conseguente attività relativa del tono parasimpatico.

A livello periferico comunque sembra ci sia una prevalenza del meccanismo di inibizione della corrente iperpolarizzante catione dipendente. In condizioni normali questa corrente ripristina lo stato di iperpolarizzazione della membrana con conseguente potenziale d'azione di riposo. L'effetto è maggiormente esplicabile sulle fibre nervose sensitive di tipo C rispetto alle fibre motorie α ; traducibile clinicamente con un maggior blocco periferico sensitivo che motorio. In somministrazione perineurale, la clonidina associata ad AL, implementa l'analgesia e prolunga la durata del blocco sensitivo in maniera dose dipendente. McCartney et al suggeriscono una dose di 30 mcg di clonidina in aggiunta ad AL a lunga durata d'azione per ottenere una prolungata anestesia nervosa periferica ed analgesia post-operatoria. Effetti collaterali rilevanti non si verificano con dosi minori o uguali a 150 mcg. Essi sono dovuti al blocco recettoriale specifico non selettivo su varie regioni del SNC: sonnolenza, secchezza delle fauci, vertigine, ipotensione e bradicardia.

4.3 Epinefrina

L'utilizzo di epinefrina è assolutamente controindicato in pazienti con PNPDS a causa delle sue proprietà vasocostrittrici. La diminuzione del flusso ematico dovuto al legame del farmaco con i recettori α -adrenergici determinerebbe un'ischemia periferica che aggraverebbe ulteriormente la neuropatia preesistente.

CAPITOLO 5: STUDIO CLINICO

In questo capitolo si analizzano i dati raccolti relativi all'efficacia e sicurezza dell'anestesia loco-regionale (ALR) nei pazienti diabetici affetti da polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (PNPSD).

Lo studio è stato effettuato presso l'ambulatorio (valutazione pre-operatoria) e la sala operatoria (ALR) della Sezione Piede Diabetico, nei pazienti sottoposti a chirurgia del piede diabetico, in sedute bisettimanali. L'attività è garantita dall'anestesista nell'ambito dell'Ospedale senza Dolore.

Sebbene clinicamente i risultati siano estremamente positivi, come confermato da una recente revisione di una serie di 716 casi consecutivi effettuati negli ultimi cinque anni di attività chirurgica, nei quali si è registrata una sola complicanza legata all'ALR, peraltro regredita spontaneamente, la letteratura non è univoca sul ruolo che l'ALR deve avere nella gestione dei pazienti diabetici, sia in termini di efficacia, sia per quanto riguarda il profilo di sicurezza di impiego, in pazienti già compromessi sul versante neurologico.

5.1 Scopo dello studio

Blocco del nervo sciatico a livello del cavo popliteo, in pazienti diabetici affetti da polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (PNPSD) sottoposti ad interventi chirurgici per piede diabetico: valutazione dell'efficacia clinica e sicurezza attraverso la valutazione morfometrica della struttura nervosa.

5.2 Materiale e metodi

Pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per piede diabetico nel periodo compreso tra Gennaio e Marzo 2015 screenati secondo i seguenti criteri di inclusione:

- età > 18 anni
- diabete tipo 1 e 2 da oltre 5 anni
- presenza di lesioni distali rispetto alla caviglia
- presenza di PNPSD valutata secondo i criteri dell'American Diabetes Association.

Criteri di esclusione:

- presenza di nefropatia diabetica in trattamento dialitico
- presenza di lesioni prossimali alla caviglia
- interventi in anestesia loco-regionale (ALR) nello stesso distretto nei sei mesi precedenti
- qualsiasi condizione che possa interferire con la misurazione dei parametri dell'elettromiografia (EMG) o dell'esecuzione del blocco popliteo.

Valutazione pre-operatoria: prima dell'intervento chirurgico, i pazienti selezionati sono sottoposti in regime ambulatoriale a misurazione morfometrica ecografica del nervo tibiale e del nervo peroneo comune al poplite, con determinazione del massimo diametro, del diametro ortogonale e dell'area di sezione del nervo. Nella stessa occasione viene eseguita EMG con valutazione dell'ampiezza del potenziale d'azione e della velocità di conduzione nervosa (VCN), misurata al tibiale anteriore.

I dati antropometrici vengono normalizzati per dimensione corporea attraverso BMI.

Le terapie farmacologiche associate in atto vengono registrate (antiaggregante, anticoagulante o doppia antiaggregazione).

Viene fornito ai pazienti un consenso informato alla procedura di valutazione e alla tecnica anestesiologicala loco-regionale.

Tecnica anestesiologicala e farmaci: anestesia loco-regionale ecoguidata, identificazione delle strutture nervose tramite l'utilizzo di sonda lineare ad alta frequenza (12 MHz) e

controllo stimolazione nervosa con ENS a 2Hz, 300msec e 1.5 mA (doppio approccio).
Farmaci: levobupivacaina 2,5 mg/ml, dose 75 mg, e clonidina 30 mcg, (adiuvante).

Valutazione post-operatoria: i pazienti vengono valutati clinicamente nel post-operatorio: monitorizzazione e registrazione del tempo di durata dell'anestesia, ossia il tempo tra l'induzione dell'anestesia e la completa ripresa della funzionalità sensitiva e motoria dell'arto inferiore; valutazione della presenza di dolore mediante la scala VAS a 2,4,6 ore dall'ALR; dopo 12 ore somministrazione di un questionario di gradimento sulla tecnica anestesiológica effettuata. I pazienti sono quindi rivalutati dopo tre settimane, sia dal punto di vista clinico, funzionale che morfometrico, con le stesse metodiche utilizzate pre-operatoriamente, per verificare l'effettivo recupero della funzione nervosa, e registrare eventuali modifiche morfo-funzionali intercorse nel frattempo.

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA



QUESTIONARIO POSTOPERATORIO E VALUTAZIONE DEL GRADIMENTO DEL PAZIENTE



NOME			
Sesso	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	Età Data

- COMPLETA RIPRESA DELLA FUNZIONALITA' DELL'ARTO INFERIORE:

- SENSIBILITA':**
- a 2h Sì No Solo parzialmente
- a 4h Sì No Solo parzialmente
- a 6h Sì No Solo parzialmente
- MOTILITA':**
- a 2h Sì No Solo parzialmente
- a 4h Sì No Solo parzialmente
- a 6h Sì No Solo parzialmente

- PRESENZA DI PARESTESIE:**
- a 2h Sì No
- a 4h Sì No
- a 6h Sì No

Se SI specificare.....

- PRESENZA DI DOLORE:

IN UNA SCALA DA 0 (nessun dolore) A 10 (massimo dolore immaginabile) QUANTO E' STATO IL DOLORE DA LEI PERCEPTO? segnalare con una X:

a 2h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a 4h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a 6h	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- IN UNA SCALA DA 0 A 10 QUANTO HA GRADITO LA TECNICA ANESTESIOLOGICA EFFETTUATA?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

- SI SONO VERIFICATI EVENTI AVVERSI?

- Sì No

Se SI specificare.....

.....

ALDRETE SCORE

Dimissione dalla RR: Aldrete ≥ 8

<p>COSCIENZA</p> <p>Completamente sveglio = 2 Apre gli occhi a comando = 1 Non esegue ordini semplici = 0</p>	
<p>MOTILITA' DEGLI ARTI (<i>Spontanea o su comando</i>)</p> <p>Muove i 4 arti = 2 Muove i 2 arti = 1 Immobile = 0</p>	
<p>SATURAZIONE</p> <p>>92% in aria ambiente = 2 >92% con O₂ = 1 <90% anche con O₂ = 0</p>	
<p>RESPIRAZIONE</p> <p>Respira spontaneamente e tossisce = 2 Dispnea o respiro superficiale = 1 Apnea = 0</p>	
<p>PRESSIONE ARTERIOSA (<i>vs preoperatorio</i>)</p> <p>± 20 mmHg = 2 20-50 mmHg = 1 50 mmHg = 0</p>	
<p>Punteggio totale</p>	

5.3 Risultati

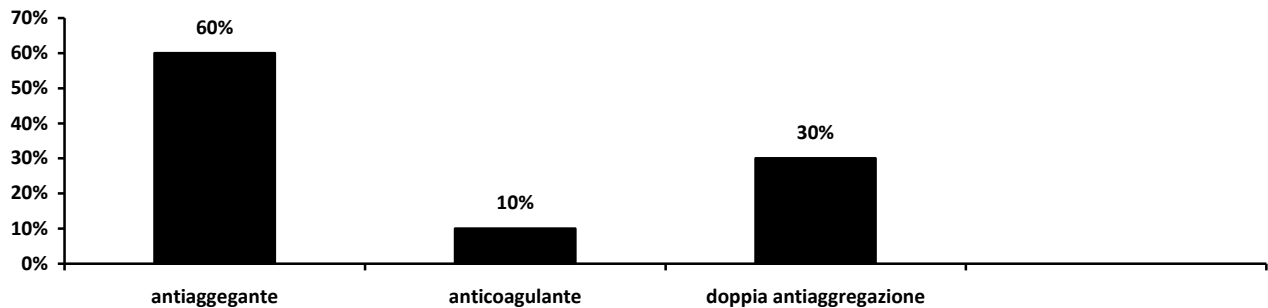
Sono stati esaminati 10 pazienti (50% maschi,50% femmine), di età compresa tra 53 e 84 aa ($69,80 \pm 11,52$ aa), classi ASA III e IV, sottoposti ad intervento chirurgico per piede diabetico. L'80% DM II, età media $72,5 \pm 10,9$ aa, durata del diabete 22,87 aa; il 20% DM I, età media $59 \pm 8,48$ aa, durata del diabete 44 aa.

Il 40% dei pazienti è stato sottoposto ad angioplastica arteriosa degli arti inferiori (PTA) nel pre-operatorio.

Terapie:

Terapia antiaggregante	Terapia anticoagulante	Doppia antiaggregazione
60%	10%	30%

Tabella 1



Valutazione del dolore: scala VAS

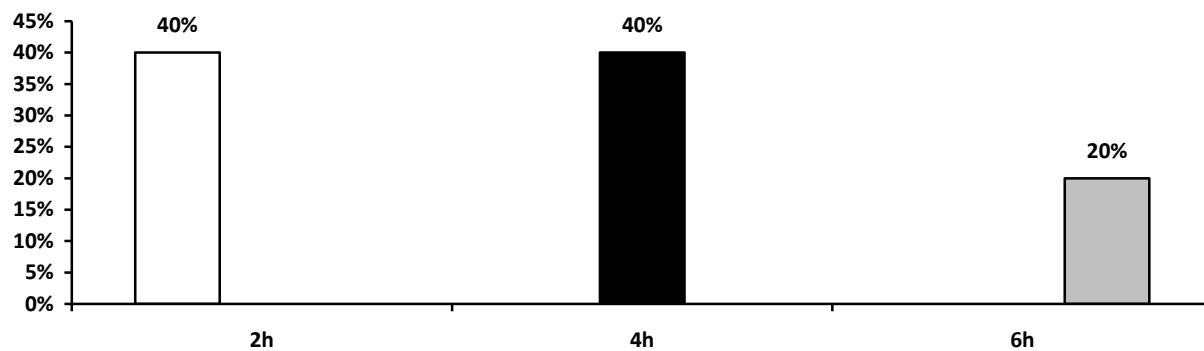
Intraoperatorio	Postoperatorio
100% VAS = 0	A 2h 100% VAS = 0
	A 4h 100% VAS = 0
	A 6h 90% VAS = 0 (10% VAS = 1)

Tabella 2

Valutazione funzionalità arto inferiore:

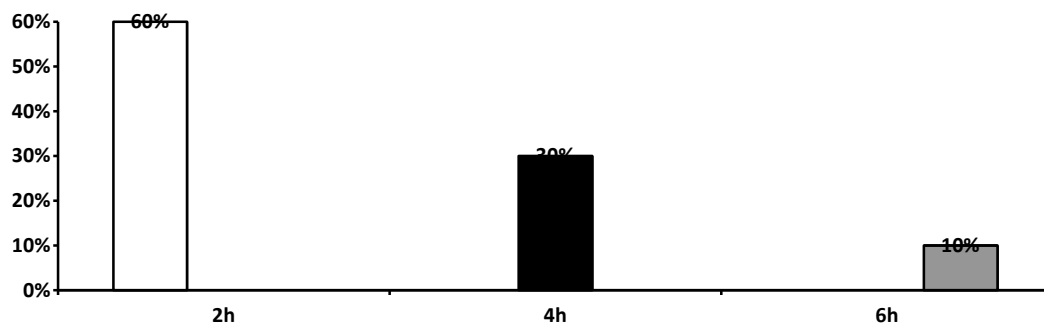
completo recupero sensibilità	
A 2h	40%
A 4h	40%
A 6h	20%

Tabella 3



completo recupero motilità	
A 2h	60%
A 4h	30%
A 6h	10%

Tabella 4



Valutazione funzionalità arto inferiore: EMG

I dati espressi come media \pm deviazione standard sono analizzati con il test di Wilcoxon essendo variabili continue non parametriche. Il limite di significatività è fissato al 5%

Velocità conduzione nervosa		
Pre-operatoria (m/s)	Post-operatoria (m/s)	P (< 0,05)
28,23 \pm 13,69 min 8,25 – max 50,70	29,43 \pm 14,46 min 8,69 – max 53,20	0,3329

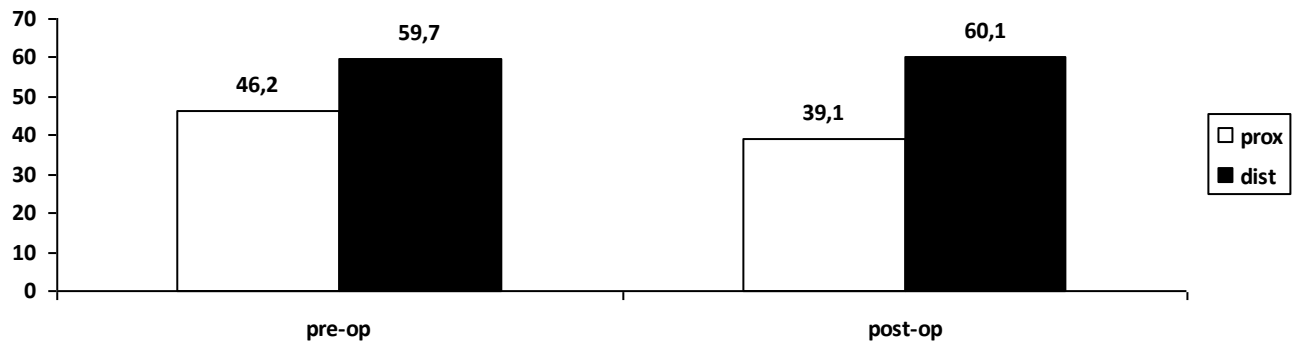
Tabella 5

Soglia di stimolazione massima prossimale		
Pre-operatoria (mA)	Post-operatoria (mA)	P (< 0,05)
46,2 \pm 21,69 min 25 – max 100	39,10 \pm 17,02 min 15 – max 61	0,0910

Tabella 6

Soglia di stimolazione massima distale		
Pre-operatoria (mA)	Post-operatoria (mA)	P (< 0,05)
59,7 \pm 21,48 min 30 – max 94	60,10 \pm 29,94 min 25 – max 100	0,6740

Tabella 7

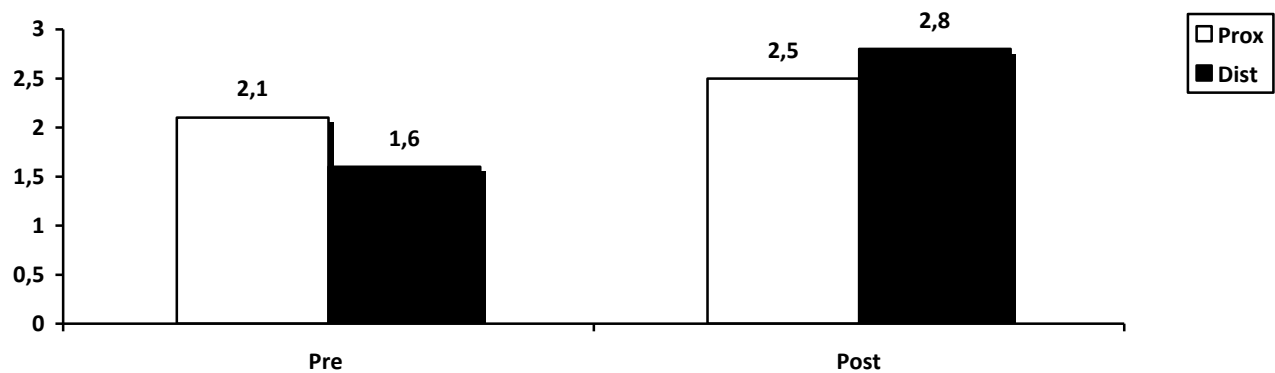


Ampiezza potenziale d'azione prossimale		
Pre-operatoria (mV)	Post-operatoria (mV)	P (< 0,05)
2,11 ± 2,01 min 0,51– max 7,1	2,45 ± 2,36 min 0,39 – max 8	0,7989

Tabella 8

Ampiezza potenziale d'azione distale		
Pre-operatoria (mV)	Post-operatoria (mV)	P (< 0,05)
1,61 ± 1,18 min 0,31 – max 4,3	2,80 ± 2,16 min 0,53 – max 7	0,0926

Tabella 9



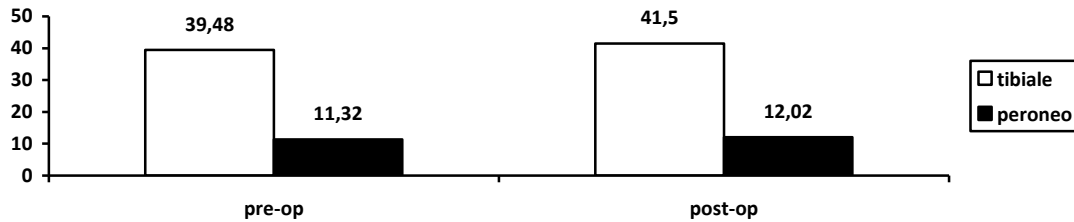
Valutazione morfometrica nervosa (ecografica):

Area nervo tibiale		
Pre-operatoria (mm ²)	Post-operatoria (mm ²)	P (< 0,05)
39,48 ± 17,34 min 16,02 - max 70,30	41,50 ± 16,17 min 18,74 - max 67,08	0,0745

Tabella 10

Area nervo peroneo comune		
Pre-operatoria (mm ²)	Post-operatoria (mm ²)	P (< 0,05)
11,32 ± 5,67 min 5,19 - max 21,74	12,02 ± 6,80 min 3,29 - max 25,52	0,2845

Tabella 11



5.4 Conclusioni

L' anestesia loco-regionale, nello specifico il blocco periferico del nervo sciatico al poplite, in pazienti diabetici affetti da PNPSD, effettuata con il doppio approccio elettrostimolazione-ecoguida, mediante l'utilizzo di anestetico locale, è risultata efficace sia per il tipo di intervento, sia sotto il analgesico. La completa ripresa della sensibilità e della motilità è avvenuta entro le sei ore dall'anestesia loco-regionale; la scala VAS=0 misurata intra-operatoriamente e nel post-operatorio è indice dell'effettiva riuscita del blocco nervoso.

La procedura è risultata inoltre sicura, in assenza di complicanze, eventi avversi ed alterazioni significative riguardanti la funzionalità e la morfometria nervosa. Non si sono riscontrati né blocchi sensitivi o motori prolungati, a dimostrazione di una posologia adeguata dell'anestetico locale utilizzato; né presenza di parestesie nelle prime sei ore del post-operatorio e neanche durante le tre settimane intercorse tra l'intervento chirurgico ed il primo controllo del follow-up.

Dalla registrazione delle terapie domiciliari si evince che tutti i pazienti assumono antiaggreganti, anticoagulanti o doppia antiaggregazione; fattore importante nella scelta del tipo di anestesia da effettuare o meglio sulla predilezione dell'anestesia loco-regionale periferica su un blocco centrale.

Dall'analisi dei dati non risulta essere nessuna differenza statisticamente significativa tra le variabili (VCN, soglia di stimolazione, ampiezza del potenziale d'azione, area delle strutture nervose) esaminate nel pre-operatorio e i corrispettivi controlli nel post-operatorio. I dati ricavati dalle misurazioni effettuate, variabili continue non parametriche, analizzati con il test di Wilcoxon, hanno mostrato un livello di significatività maggiore del limite fissato al 5%.

Bibliografia

1. Callaghan B., Cheng H., Stables C., Smith A., Feldman E. (2012a) Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 11: 521–534
2. Abbott C., Malik R., Van Ross E., Kulkarni J., Boulton A. (2011) Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 34: 2220–2224.
3. Dermanovic Dobrota V, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, Brkljacic N, Peros K, Tomic M, Lukinovic-Skudar V, Basic Kes V. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Dec 3;12(1):171.
4. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
5. Dermanovic Dobrota V, Javed S¹, Petropoulos IN², Alam U³, Malik RA⁴. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Jan;6(1):15-28. doi: 10.1177/2040622314552071.
6. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50:18-25.
7. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, Pecoraro RE: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? *Diabetes Care* 18:216-219,1995.
8. Rathur HM, Boulton AJ. The neuropathic diabetic foot. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:14-25.
9. T. Watanabe, H. Ito, A. Sekine, Y. Katano, T. Nishimura, Y. Kato, J. Takeda, M. Seishima,

T. Matsuoka. Sonographic evaluation of the peripheral nerve in diabetic patients. American Institute of Ultrasound in Medicine 2010; 29: 697-708.

10. M. S. Cartwright, L. V. Passmore, J. Yoon, M. E. Brown, J. B. Caress, F.O. Walker. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. Wiley InterScience Muscle & Nerve May 2008.

11. B. Perkins, V. Bril. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. Diabetes and nervous system: Handbook of clinical neurology 2014

12. Riazi S¹, Bril V, Perkins BA, Abbas S, Chan VW, Ngo M, Lovblom LE, El-Beheiry H, Brull R. Diabetes Care. Can ultrasound of the tibial nerve detect diabetic peripheral neuropathy? A cross-sectional study. 2012 Dec;35(12):2575-9. doi: 10.2337/dc12-0739. Epub 2012 Oct 1.

13. Hobson-Webb LD¹, Massey JM, Juel VC. Nerve ultrasound in diabetic polyneuropathy: correlation with clinical characteristics and electrodiagnostic testing. w. Muscle Nerve. 2013 Mar;47(3):379-84. doi: 10.1002/mus.23625. Epub 2013 Feb 4.

14. A. Serafin, j, Molin, M. Marquez, E. Blasco, E. Vidal, L. Foradada, S. Anor, R. Rabanal, D. Fondevila, F. Bosch, M. Pumarola. Diabetic neuropathy: electrofisiological and morphological study of peripheral nerve de generation and rigeneration in transgenic mice that express IFN beta in beta cells. Muscle & nerve may 2010.

15.K. JN, A. Res, H. DL, P. Akbar. Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy? JAMA 303: 15: 1526-1532, 2010.

16. P.Lirk, M.V.H. Rutten, I. Haller, M. F. Stevens, J. Laudolff-Birmingham, M. Hollmann, B.Birmingham. Management of the patient with diabetic peripheral neuropathy presentino for peripheral regional anesthesia: a European survey and review of literarture. Minerva Anestesiologica 2013 Vol. 79-No.9

17. P. Colluvion, V.Reubrecht, L. Zoric, L. Lemoine, M. Belin, O. Ducombs, A. Birenbaum, B. Riou, O. Langeron. Comparison of subgluteal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. British Journal of Anaesthesia110 (5): 823-30. Advance Access publicatin January 2013.

18. C. Keyl, T. Held, G. Albiez, A. Schmack, C. Wiesenack. Increased electrical nerve

stimulation threshold of the sciatic nerve in patients with diabetic foot gangrene. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 435-440.

19. G. R. McAnulty, G. M. Hall. Anaesthesia for diabetic patient. Editorial II of the British Journal of Anaesthesia 2003.

20. A. Kocum, A. Turkoz, N. Bozdogan, E. Caliskan, E. H. Eker, G. Arslan. Femoral and sciatic nerve block with 0.25% bupivacaine for surgical management of diabetic foot syndrome: an anesthetic technique for high-risk patients with diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Anaesthesia* 2010; 22, 363-366.

21. C.L. Jeng, T. M. Torrillo, M. A. Rosenblatt. Complications of peripheral nerve blocks. *British Journal of Anaesthesia* 105 (S1): i97-i107. 2010.

22. G. R. McAnulty, H. J. Robertshaw, G. M. Hall. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *British Journal of Anaesthesia* 85 (1): 80-90. 2000.

23. Brummett CM¹, Amodeo FS, Janda AM, Padda AK, Lydic R. Perineural dexmedetomidine provides an increased duration of analgesia to a thermal stimulus when compared with a systemic control in a rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Sep-Oct;35(5):427-31.

24. Ali Erdogan M¹, Polat A², Yucel A¹, Aydogan MS¹, Parlakpinar H³, Tekin S², Durmus M¹, Ozcan Ersoy M¹. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013 Jun;74:74-8. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.03.001

25. Brummett CM¹, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):1111-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bbcc26.

26. Brummett CM¹, Williams BA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blockade. *Int Anesthesiol Clin*. 2011 Fall;49(4):104-16. doi: 10.1097/AIA.0b013e31820e4a49.

27. Pöpping DM¹, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(6):915-25. doi: 10.1093/bja/aet066. Epub 2013 Apr 15. Clonidine as an

adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials.

Anesthesiology. 2009 Aug;111(2):406-15. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae897.

28. Abdallah FW¹, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis.

British Journal of Anaesthesia 110 (6): 915-25. 2013

29. McCartney CJ¹, Duggan E, Apatu E. Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? A qualitative systematic review of the literature.

Reg Anesth Pain Med. 2007 Jul-Aug;32(4):330-8.