

Tveganje in varnost anestezije

Vesna Paver-Eržen

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Klinični center v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Uvod

Kljub vedno bolj zapletenim in obsežnim operacijam, tudi pri bolnikih z več spremljajočimi boleznimi, se je pogostnost obolevnosti in umrljivosti kot posledica anestezije v zadnjih 50 letih močno zmanjšala. Danes le redko nastanejo hudi zapleti ali smrt zaradi anestezije. Na dokazano izboljšanje anestezijske prakse, ki se odraža v bistveno zmanjšanem številu zapletov pri anesteziji, je odločno vplivalo uveljavljanje strokovnih standardov pri strokovnem usposabljanju, pri izboru in uporabi opreme ter pri uvajanju novih učinkovin, veščin in postopkov za optimalno vodenje anestezije. Dosežena raven anestezijske stroke nam danes omogoča uspešno anestezirati tudi zelo mlade (nedonošenčke), zelo stare (tudi nad 100 let)(1) in zelo hudo bolne. Večino takih bi še pred 30 leti ocenili kot neprimerne za anestezijo.

Zapleti v povezavi z anestezijo

Prvo pisno poročilo o 16 smrtnih zapletih v povezavi z anestezijo je objavila francoska akademija za znanost in medicino leta 1847 (2), eno leto potem, ko je Morton v Bostonu prvič na svetu demonstriral anestezijo z etrom.

V študiji iz leta 1954 Beecher in Todd (3) poročata za obdobje od 1948 do 1952 o enem smrtnem primeru na 2600 anestezij. V začetku osemdesetih (4,5) se je to tveganje zmanjšalo na en smrtni zaplet na 10.000 operacij, v drugi polovici desetletja pa od 1 primera na 13.207 operacij do 1 primera na 185.000 operacij (6). Proučevanja smrtnih zapletov so pokazala, da so bili glavni vzroki zanje nepravilna ocena bolnikovega stanja pred anestezijo in operacijo ter pomanjkljiv med- in pooperativni nadzor (6). Pri natančnejših analizah anestezijskih zapletov so ugotovili, da je bil čas od prvih znakov anesteziološkega zapleta do razvoja kritičnega stanja pri bolniku dovolj dolg za prepoznavo vzroka, ki je zaplet povzročil in tudi za njegovo razrešitev (7). Za tovrstno ukrepanje pa je seveda potrebna odgovarjajoča oprema za nadzor življenjskih funkcij (8).

Eichhorn in sodelavci (9) so primerjali število hudih anestezioloških zapletov pri dveh skupinah bolnikov v harvardskih bolnišnicah. V obdobju med 1976-85 letom so pri

Tabela 1: Najpogostejši vzroki hudih zapletov pri anesteziji

(Aitkenhead AR, 3rd ESA Congress, Paris 1995:Refresher Course Lectures:RC-2)

Zapleti z dihalnim sistemom:	Zapleti pri intubaciji in nadzoru dihalnih poti:
<ul style="list-style-type: none"> • Odklop • Nepravilna spojitev • Puščanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuspela intubacija • Intubacija v požiralnik • Intubacija v bronh • Prezgodnja ali nehotena ekstubacija • Aspiracija
Zapleti pri dajanju učinkovin:	Okvare v opremi:
<ul style="list-style-type: none"> • Preveliki odmerki • Premajhni odmerki • Uporaba napačne učinkovine 	<ul style="list-style-type: none"> • Laringoskopov • Infuzijskih črpalk • Dihalnih sistemov in nepovratnih valvul • Aparatov za nadzor življenjskih funkcij

757.000 bolnikov, vključenih v študijo, ugotovili 10 hudih zapletov in 5 smrti. Po letu 1985, ko so uvedli standarde za minimalni medoperativni monitoring, pa so pri 244.000 anesteziyah imeli samo en hud zaplet in nobene smrti.

Najpogostejši resni zapleti, ki se dogajajo v povezavi z anestezijo, so prikazani v tabeli 1.

Študije (10-14), ki so proučevale, v kolikšni meri so na nastanek hudih zapletov pri anesteziji vplivale človeške napake in okvare na anestezijski opremi, so pokazale, da se razmerje teh dveh dejavnikov v obdobju od sredine 1970 do sredine 1990 ni spremenili.

Tabela 2: Človeške napake in okvare v opremi (10-14)

Študija	Obdobje	Štev. hudih zapletov	Človeška napaka (%)	Okvara v opremi (%)
10	1975-1980	1089	71	17
11	1978	359	82	14
12	1981	82	68	20
13	1989-1990	549	75	21
14	1993	2000	83	12

V zadnjih 10. do 15. letih se je močno povečala uporaba področne anestezije. V prospektivni študiji o zapletih pri področni anesteziji, ki je bila nedavno narejena v Franciji (15), poročajo, da je pri izvedbi 103.730 področnih anestezij (40.640 subarahnoidnih, 30.413 epiduralnih, 21.278 perifernih živčnih blokad in 11.229 intravenskih področnih anestezij) prišlo do 28 hudih zapletov (Tabela 3).

Tabela 3: Število hudih zapletov v povezavi s področno anestezijo (15)

Hudi zapleti	Področna anestezija				
	Sub-arahnoidna (40.640)	Epiduralna (30.413)	Bloki perifernih živcev (21.278)	Intravenska področna (11.229)	Skupaj (103.730)
Srčni zastoj	26 (6.4) (3.9-8.9)	3 (1.0)* (0.2-2.9)	3 (1.4)** (0.3-4.1)	0 - (0-3.3)	32 (3.1) (2.0-4.1)
Smrt	6 (1.5) (0.3-2.7)	0 - (0-1.2)	1 (0.5) (0-2.6)	0 - (0-3.3)	7 (0.9) (0.2-1.2)
Krči	0 - (0-0.9)	4 (1.3) (0.4-3.4)	16 (7.5)*** (3.9-11.2)	3 (2.7) (0.5-7.8)	23 (2.2) (1.3-3.1)
Nevrološke okvare	24 (5.9) (3.5-8.3)	6 (2.0)* (0.4-3.6)	4 (1.9)*** (0.5-4.8)	0 (2.7)**** (0.5-7.8)	34 (3.3) (2.2-4.4)
Okvare živčnih korenov	19 (4.7) (2.6-6.8)	5 (1.6)* (0.5-3.8)	4 (1.9) (0.5-4.8)	0 - (0-3.3)	28 (2.7) (1.7-3.7)
Sindrom kaude ekvine	5 (1.2) (0.1)	0 - (0-1.2)	0 - (0-1.7)	0 - (0-3.3)	5 (0.5) (0.2-1.1)
Paraplegija	0 - (0-0.9)	1 (0.3) (0-1.8)	0 - (0-1.7)	0 - (0-3.3)	1 (0.1) (0-0.5)

* = razmerje epiduralna proti subarahnoidni anesteziji

** = razmerje periferni živčni blok proti spinalni anesteziji (p<0,05)

*** = razmerje periferni živčni blok proti epiduralni anesteziji (p<0,05)

**** = razmerje intravenska področna proti epiduralni in subarahnoidni anesteziji (p<0,05)

Najpogostejši zaplet je bil zastoj srca. Do tega je prišlo pri 32 bolnikih, 7 od njih jih je za posledicami zastoja umrlo. Do srčnega zastoja je prišlo v glavnem v povezavi s subarahnoidno anestezijo ($6,4 \pm 1,2$ na 10.000 bolnikov), pri epiduralni in periferni blokadi živcev skupaj pa je bilo zastojev pomembno manj ($1,0 \pm 0,4$ na 10.000 bolnikov). Velik odstotek srčnih zastojev v povezavi s področno anestezijo v tej študiji avtorji bolj povezujejo z vrsto operacije in spremljajočimi obremenilnimi dejavniki, kot so visoka starost in razna dodatna obolenja, manj pa z izborom področne anestezije. V študiji so zaznali nevrološke zaplete pri 34 bolnikih. Od tega so bile pri 29 bolnikih nevrološke okvare prehodne narave in so se v razdobju od 48 ur do 3 mesecev popravile. Pri petih bolnikih so nastale trajne nevrološke okvare, tako so označili tiste, ki se po treh mesecih še niso popravile. Tudi pogostnost nevroloških zapletov je bila pri subarahnoidni anesteziji večja (6 ± 1 na 10.000 primerov) kot pri epiduralni, intravenski področni anesteziji in blokadi perifernih živcev skupaj ($1,6 \pm 0,5$ na 10.000 primerov). Pri bolnikih, ki so dobili subarahnoidno anestezijo, so ugotovili relativno tveganje ($4,7$ na 10.000 primerov), za okvare živčnih korenov in $1,2$ na 10.000 primerov za sindrom kaude ekvine. En bolnik iz te študije, ki je dobil epiduralno anestezijo, je postal paraplegičen. Računalniška tomografija pri njem ni pokazala patološkega izvida. Med operacijo je ta bolnik utrpel hudo hipovolemično arterijsko hipotenzijo, ki je verjetno povzročila ishemijo hrbtenjačnega mozga in posledično paraplegijo. Krče zaradi povečane koncentracije lokalnega anestetika v krvi so opazili najpogosteje po blokadi perifernega živca (relativno tveganje $7,5$ na 10.000 primerov), manjkrat po intravenski področni anesteziji (relativno tveganje $2,7$ na 10.000 primerov) in najredkeje po epiduralni anesteziji (relativno tveganje $1,3$ na 10.000 primerov).

Študijo o zapletih pri subarahnoidni in epiduralni anesteziji so pred nedavnim izvedli tudi na Finskem (16). V obdobju od 1987 do 1993 so naredili 550.000 subarahnoidnih in 170.000 epiduralnih anestezij. Na osnovi odškodninskih zahtevkov bolnikov so ugotovili, da je bila pogostnost nevroloških zapletov $1,8$ na 10.000 subarahnoidnih anestezij in $2,4$ na 10.000 epiduralnih anestezij. Epiduralni hematomi so bili diagnosticirani pri 5 bolnikih, pri vseh po subarahnoidni anesteziji. Pri enem bolniku je po epiduralni anesteziji prišlo do paraplegije. Izvedba te anestezije je bila tehnično zelo težka, saj je bilo potrebno več vbodov in prišlo je tudi do punkcije dure pred vstavitvijo katetra. Pri bolniku so naredili mielografijo, ki ni pokazala patoloških sprememb. Ocenili so, da so vzročni dejavniki za nastanek paraplegije verjetno epiduralna anestezija v povezavi z bolnikovo aterosklerozo in posledično ishemijo hrbtenjačnega mozga. Sindrom kaude ekvine so diagnosticirali pri dveh bolnikih, pri enem po subarahnoidni in pri drugem po epiduralni anesteziji. Pri bolniku, ki je dobil subarahnoidno anestezijo so po posegu diagnosticirali zožitev hrbtenjačnega kanala zaradi spondilozne, pri bolniku z epiduralno anestezijo pa niso našli nobenega dejavnika tveganja za nastanek tega sindroma. Sindrom kaude ekvine se je razvil prvi pooperativni dan, potem ko so bolniku odstranili epiduralni kateter.

Rezultati o zapletih pri področni anesteziji kažejo, da je tako kot pri izvajanju splošne anestezije, tudi pri področni anesteziji zelo pomembno upoštevati standarde za varnost bolnikov po anesteziji, ki jih moramo dovolj dolgo nadzorovati, da pravočasno prepoznamo morebitne zaplete in odgovarjajoče ukrepamo.

Ali z izbiro anestezijske tehnike lahko vplivamo na kakovost pooperativnega izida?

Številne študije, ki so bile narejene v zadnjem desetletju, so pokazale, da na kakovost pooperativnega izida poleg kirurških dejavnikov odločilno vpliva tudi priprava bolnika na anestezijo in operacijo, izbira anestezijske tehnike, vzdrževanje homeostaze med operacijo in po njej, vključno z zdravljenjem pooperativne bolečine (17, 18, 19, 20).

Ena od pomembnih nalog anesteziologa je predoperativni pregled in ocena bolnika z namenom, da ugotovi pripravljenost bolnika na anestezijo in operacijo, ali po potrebi svetuje še dodatno pripravo. Na osnovi takega pregleda se odloči za anestezijsko tehniko, ki bo za bolnika najprimernejša ter predvidi ustrezni pooperativni nadzor in zdravljenje, vključno z odgovarjajočim načinom zdravljenja pooperativne bolečine.

Kirurški posegi, še posebej obsežni in dolgotrajni, preko simpatičnega in somatskega živčnega sistema sprožijo izločanje nevroendokrinih hormonov (adrenokortikotropni, antidiuretčni, rastni, tireoideostimulirajoči hormon, adrenalin, noradrenalin, kortizol, aldosteron, renin), lokalno iz poškodovanega tkiva pa citokine (interlevkin 2 in 6, tumorski nekrotizirajoči faktor). Vsi ti posredniki pri bolniku povečujejo presnovo, utrip srca, nagnjenost k strjevanju krvi in delujejo zaviralno na imunski sistem, kar ima lahko negativne posledice na delovanje enega ali več organov, še posebej pri bolnikih s predhodnimi boleznimi (21,22,23).

Kehlet (22) je postavil hipotezo, da bi neželene posledice stresa zaradi operacije lahko zmanjšali, če bi uspeli zavreti odgovor organizma na kirurški stres. S širjenjem spoznanja o škodljivem učinku kirurškega stresa na organizem, se je tudi pozornost anesteziologov usmerila v iskanje načinov kako z anestezijsko tehniko omiliti njegove posledice.

Obolevnost srca v perioperativnem obdobju

Obolevnost srca med operacijo in po njej se najpogosteje pokaže v obliki srčnega infarkta, angine pektoris, srčnega popuščanja ali življenjsko nevarnih motenj srčnega ritma. To so tudi najpogostejši vzroki za pooperativno umrljivost. Perioperativni stres z aktivacijo simpatičnega živčevja povečuje potrebo po kisiku v srčni mišici. Sočasno pa aktivacija srčnih simpatičnih živcev pri bolnikih z aterosklerotičnimi zožitvami venčnih arterij lahko sproži paradokšno vazokonstrikcijo teh. Paradokсна vazokonstrikcija še dodatno zmanjša dovod kisika v tisti del srčne mišice, ki se nahaja distalno od zožitve. Neuravnotežena oskrba s kisikom povečuje tveganje za nastanek ishemije srčne mišice in nastanek srčnega infarkta, in se odraža v višji stopnji pooperativne srčne obolevnosti in smrtnosti (24,25,26). Raziskave na živalih in na ljudeh so pokazale pozitiven učinek torakalne epiduralne anestezije na delovanje srca in paradokšno vazokonstrikcijo venčnih arterij (47,48,49). Za operacije na srcu so Tenling in sod. (45) ugotovili, da dodatek epiduralne anestezije splošni anesteziji omogoča hitrejšo ekstubacijo bolnika po operaciji, kakor tudi vzdrževanje normalnega ventilacijsko perfuzijskega ravnovesja in oksigenacije v pooperativnem obdobju.

Yeager in sod. (27) so prikazali, da kombinacija splošne anestezije z epiduralno anestezijo zmanjša pooperativno obolevnost in smrtnost pri bolnikih, ki so imeli obsežne operacije v trebušni in prsni votlini ali na žilju in so bili uvrščeni v skupino zelo rizičnih kirurških bolnikov. Nadaljnje študije, ki so obravnavale podobno problematiko, so prišle do nekonzistentnih rezultatov. Verjetno zaradi razlik v načrtovanju študij, pri izbiri bolnikov in v trajanju ter obliki zdravljenja pooperativne bolečine (28,29,30,31).

Strjevanje krvi

Perioperativni stres povzroča zvečanje strjevanja krvi v pooperativnem obdobju in s tem večje tveganje za nastanek trombemboličnih zapletov (32). Ugotovili so, da epiduralna analgezija preko številnih mehanizmov zmanjšuje nagnjenost k povečanju strjevanja krvi v pooperativnem obdobju (33,34). Tuman in sod. (30) navajajo pomembno zmanjšanje pooperativnih tromboz žilnih transplantatov pri bolnikih, ki so imeli analgezijo med operacijo za vstavev žilnih transplantatov, kakor tudi po njej, zagotovljeno po epiduralni

poti. Do podobnih ugotovitev je prišel tudi Christopherson s sod. (35). Imeli so manj reoperacij zaradi trombomboličnih zapletov po žilnih operacijah na spodnjih okončinah pri tistih bolnikih, ki so dobili epiduralno analgezijo.

Pljučni zapleti

Po operacijah v prsni in trebušni votlini se pljučne funkcije močno zmanjšajo. Negativni stranski učinek teh operacij se najbolj odraža v zmanjšanju funkcionalne rezidualne kapacitete (FRK) in zmanjšanju delovanja diafragme (zaradi refleksne zavore preko nervusa frenikusa). Zaradi zmanjšane FRK pride do tvorbe atelektaz, ventilacijsko-perfuzijskega neujemanja, hipoksemije in pljučnice. Splošna anestezija z uporabo mišičnih relaksantov in inhalacijskih anestetikov, opioidov in nadzorovanega predihavanja tudi prispeva k zmanjšanju pljučnih funkcij. Bistveno manjši negativni vpliv na te funkcije naj bi imela torakalna epiduralna anestezija. Pri zmanjševanju pooperativnih pljučnih zapletov ima pomembno vlogo pooperativna epiduralna analgezija, ker zagotavlja boljšo analgezijo, izboljša delovanje diafragme in zmanjšuje pogostnost nastanka hipoksemije (32).

Po pregledu obsežne literature Liu in sod. (32) ugotavljajo, da sta epiduralna anestezija in analgezija predvsem pomembno prispevali k zmanjšanju pooperativnih pljučnih zapletov pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek teh zapletov (debeluhi, stari, predhodne pljučne bolezni, obsežne operacije v trebušni in prsni votlini).

Pooperativno delovanje prebavil

Pooperativni ileus je začasno poslabšanje peristaltike prebavil. Čeprav se najpogosteje in v najtežji obliki pojavi po operacijah v trebuhu, se pojavlja tudi po drugih operacijah. Ena od teorij o nastanku ileusa pravi, da abdominalna bolečina aktivira spinalni refleksni lok, ta pa zavre peristaltiko črevesja. Povečano simpatično draženje črevesja zaradi kirurškega stresa še dodatno zmanjšuje njegovo peristaltiko. Domnevno velja, da glavno vlogo pri nastanku ileusa igrajo aferentni nociceptivni in eferentni simpatični živci. Pomemben dodatni dražljaj za nastanek ileusa je tudi ishemija črevesja. Številne klinične študije so pokazale, da pooperativna epiduralna analgezija z uporabo lokalnega anestetika skrajša trajanje pooperativnega ileusa v primerjavi z analgezijo, ki jo dosežemo z dajanjem opioidov intravensko ali intramuskularno. Prav tako je bilo pooperativno okrevanje črevesja hitrejše kadar so bolniki dobili opioide po epiduralni poti, v primerjavi z intravenskim načinom. Prednost uporabe lokalnih anestetikov pred opioidi bi lahko bila v tem, da lokalni anestetik ne blokira samo bolečinske poti, ampak tudi simpatično živčevje, ki oživčuje prebavni trakt (32). V novejšem, preglednem članku o vplivu epiduralne anestezije na prebavila, so poudarili, da je za uspešno okrevanje črevesja pomembno mesto izvajanja epiduralne blokade (36). S torakalno epiduralno blokado so pospešili okrevanje črevesne peristaltike, z lumbalno epiduralno blokado pa niso bili tako uspešni. Razlaga za tak izid zdravljenja bi lahko bila povečana aktivnost simpatičnega živčevja v neanesteziranih predelih splanhničnega področja po lumbalni epiduralni anesteziji (37).

Kognitivne funkcije

Prehodne pooperativne spremembe v kognitivnih funkcijah so splošen pojav pri vseh operiranih, vendar slabo pojasnjen. Kognitivne funkcije so pogosteje zmanjšane pri starostnikih (10-50%). Višek poslabšanja kognitivnih funkcij nastopi drugi dan po operaciji. Za popolno okrevanje je običajno potrebno teden dni, pri starejših pa lahko

tudi mesec dni. Poslabšanje mentalnih funkcij pri starejših je tesno povezano z večjo pogostnostjo zapletov, kot so depresija, možganska kap, preležanine, urološki zapleti in z odloženo vrnitvijo v domače okolje (32). Hole s sod. (38) je ugotavljal mentalno stanje bolnikov po operacijah kolka, ki so bile narejene v splošni in epiduralni anesteziji. Mentalno stanje bolnikov, ki so dobili epiduralno anestezijo je bilo bistveno boljše kot pri tistih, ki so dobili splošno anestezijo. V nadaljnjih študijah (39,40,41,42) so bolnike razdelili v tri skupine: v prvi so dobili samo epiduralno anestezijo, v drugi samo splošno in v tretji kombinacijo epiduralne in splošne anestezije. Rezultati so pokazali zelo podobne pooperativne spremembe kognitivnih funkcij pri vseh treh skupinah in se niso pomembno razlikovali glede na vrsto anestezije.

Multimodalno pooperativno zdravljenje

Kehlet (22) ugotavlja, da je bilo doslej vloženih veliko naporov v zmanjševanje pooperativne obolevnosti in umrljivosti s posameznimi anestezijskimi tehnikami, kot sta npr. epiduralna anestezija in analgezija, vendar so ugotovljeni pozitivni vplivi na izboljšanje pooperativnega izida še vedno predmet strokovnih razprav. Številni zagovarjajo širši, kombinirani, tim. multimodalni pristop. Moiniche s sod. (43) poroča, da so pri bolnikih, ki so bili operirani na debelem črevesu skrajšali bivanje v bolnišnici, potem ko so uporabili kombinirano uravnoteženo analgezijo, zgodnje hranjenje skozi usta in hitro mobilizacijo bolnika. Brodner s sod. (44) je preučeval multimodalni pristop pri bolnikih, ki so bili operirani na požiralniku s torako-abdominalnim pristopom. Bolniki so med operacijo poleg splošne anestezije dobili še epiduralno anestezijo in pooperativno epiduralno uravnoteženo analgezijo. Epiduralni odmerki učinkovin so bili prilagojeni individualno glede na potrebe posameznega bolnika, vse bolnike so tudi kmalu po operaciji ekstubirali in hitro mobilizirali. Pri teh bolnikih so ugotovili uspešnejše zdravljenje bolečine, manjšo negativno dušikovo bilanco in hitrejšo odpuščanje iz enote za intenzivno zdravljenje v primerjavi z bolniki, ki so med operacijo dobili splošno anestezijo in pooperativno epiduralno analgezijo brez dodatnega rehabilitacijskega programa.

Literatura

1. Oliver CD, White SA, Platt MW. Surgery for a fractured femur and elective ICU admission at 113 yr of age. *BJA* 2000;84(2):260-2.
2. Iuvn P, Desmonts JH. French Academy of Science and Medicine, Paris: Report on 16 ether anesthesia deaths. (*Anesthesiol.* 1997).
3. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anaesthesia and surgery based on a study on 599 548 anaesthesia in ten institutions 1948-52, inclusive. *Ann Surg* 1954;140:2-35.
4. Lunn JN, Mushin WW eds. Mortality associated with anaesthesia. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1982.
5. Smith G, Norman J. Editorial: Complications and medicolegal aspects of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987;59:834-5.
6. Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourch G. Complications associated with anaesthesia – a prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J* 1987;33:336-9.
7. Van Aken H, Rolf N. Does the choice of anesthetic technique influence outcome. *Anesth Analg* 1996;83(Suppl.):128-33.
8. Cote CJ, Rolf N, Liu LM. A single-blind study of combined pulse oximetry and capnography in children. *Anesthesiology* 1991;74:980-7.
9. Eichhorn JH. Prevention of intraoperative anaesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology* 1989;70:572-7.

10. Cooper JB, Long CD, Newbower RS, Philip JH. Critical incidents associated with intraoperative exchanges of anaesthesia personnel. *Anesthesiology* 1982;56:456-61.
11. Cooper JB, Newbower RS, Long CD, McPeck B. Preventable anaesthesia mishaps: a study of human factors. *Anesthesiology* 1978;49:399-406.
12. Craig J, Wilson ME. A survey of anaesthetic misadventures. *Anaesthesia* 1981;36:933-6.
13. Chopra V, Bovill JG, Spierdijk J, Koornneef F. Reported significant observations during anaesthesia: a prospective analysis over an 18-month period. *Br J Anaesth* 1992;68:13-17.
14. Williamson JA, Webb RK, Sellen A, Runciman WB, Van der Walt JH. The Australian incident monitoring study. Human failure: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensiv Care* 1993;21:678-83.
15. Auroy Y, Narchi P, Messiah A et al. Serious complications related to regional anaesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:479-86.
16. Aromaa U, Lahdensuu M, Cozanits DA. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987-93. A study based on patients insurance claims. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:445.
17. Berlaak JF, Abrams JH, Gilmour IJ et al. Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. *Ann Surg* 1991;214:289.
18. Fischer SP. Development and effectiveness of an anesthesia preoperative evaluation clinic in a teaching hospital. *Anesthesiology* 1996;85:196-206.
19. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events – a randomized clinical trial *JAMA* 1997;227:1127-34.
20. Cheney FW. Editorial: Should normothermia be maintained during major surgery? *JAMA* 1997;277:1165-6.
21. Chernow B, Alexander R, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987;147:1273.
22. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-17.
23. Mogil JS, Sternberg WF, Liebeskind JC. Studies of pain, stress and immunity, current and emerging issues in cancer pain. In: Chapman CR, Foley KM eds. New York: Raven Press, 1993;31-47.
24. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB. Dilatation of normal and constriction of arteriosclerotic coronary arteries caused by the cold pressure test. *Circulation* 1988;77:43-52.
25. Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anaesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg* 1997;85:517-28.
26. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, Li J, Tateo IM. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. *JAMA* 1992;268:233-9.
27. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anaesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-36.
28. Baron J-F, Bertrand M, Barre E et al. Combined epidural and general anaesthesia versus general anaesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1991;75:611-8.
29. Bode RH, Lewis KP, Zarich SW et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anaesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:3-13.
30. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ et al. Effects of epidural anaesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696-704.
31. Christopherson R, Norris EJ. Regional versus general anaesthesia. *Anesthesiol Clin North Am* 1997;15:37-47.
32. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anaesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
33. Bredbacka S, Blomback M, Hagnevik K, Irestedt L, Raabe N. Pre- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:204-10.
34. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative ischemia randomized anesthesia trial study group. *Anesthesiology* 1993;79:435-43.

35. Christopherson R, Beattie C, Meinert CL et al. Perioperative ischemia randomized anaesthesia trial study group: perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anaesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology* 1993;79:422-34.
36. Steinbrook RA. Epidural anaesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998;86:837-44.
37. Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M. Epidural anaesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anesth Analg* 1997;84:391-7.
38. Hole A, Terjesen T, Breivik H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:279-87.
39. Berggren D, Gustavson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson L-I, Reiz S, Winblad B. Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures. *Anesth Analg* 1987;66:497-504.
40. Riis J, Lomholt B, Haxholdt O, Kehlet H. Immediate and longterm mental recovery from general versus epidural anesthesia in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:44-9.
41. Ghoneim M, Hinrichs J, O'Hara M, Mehta M, Pathak D, Kurnar V, Clark C. Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:507-15.
42. Asbjorn J, Jakobsen BW, Pilegarrd HK, Blom L, Ostergaard A, Brandt MR. Mental function in elderly men after surgery during epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:369-73.
43. Moiniche S, Bulow S, Hesselheldt P, Hestbaek A, Kehlet H. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation. *Eur J Surg* 1995;161:283-88.
44. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998;86:228-34.
45. Tenling A, Joachimsson P-O, Tyden H et al. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation-perfusion relationship. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1999;13:258-64.
46. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-9.
47. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF et al. Thoracic epidural anaesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 1996;83:935-40.
48. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anaesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989;69:558-62.
49. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H et al. Effect of thoracic epidural anaesthesia on coronary arteries and arterioles in patients coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990;73:840-7.