

Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika^{1,*}

Einleitung

Die Intoxikation mit Lokalanästhetika ist eine sehr seltene Komplikation. Dennoch sind in der Vergangenheit bei lipophilen Substanzen wie Bupivacain, Levobupivacain, aber auch bei Ropivacain therapierefraktäre Kreislaufstillstände beschrieben worden, die meist mit Blockbildern bis zur Asystolie, seltener auch mit malignen Arrhythmien einhergehen. Aufgrund dieses potentiell letalen Ausgangs sollten die derzeit optimalen Therapieoptionen einer schweren Lokalanästhetikaintoxikation bekannt sein und eingesetzt werden.

Die im Zusammenhang mit einer vermuteten Intoxikation mit Lokalanästhetika auftretenden zentralnervösen und kardiovaskulären Symptome sollen grundsätzlich nach geltenden Empfehlungen zur kardiopulmonalen Reanimation behandelt werden.

Um für die im Zusammenhang mit einer Intoxikation von Lokalanästhetika stehende Reanimation zu verbessern, empfiehlt der AK RA (Arbeitskreis Regionalanästhesie) in Übereinstimmung mit den aktuellen britischen Empfehlungen zusätzlich die Bereitstellung und Erwägung der Anwendung einer Lipidlösung dort, wo durch die Verwendung von langwirksamen Lokalanästhetika Intoxikationen vorkommen können. Der exakte Mechanismus einer antagonistischen Wirkung von Lipidlösungen gegenüber der Intoxikation mit Lokalanästhetika ist nicht bekannt. Es wurde vermutet, dass die Lipidemulsion lipophile Lokalanästhetika aus der wässrigen Phase oder aus Geweben extrahieren kann [1] oder eine Lokalanästhetika-induzierte Inhibition der myokardialen Fettsäureoxidation aufgehoben werden kann [2]. Ob die Zusammensetzung unterschiedlicher Lipidlösungen zu unterschiedlichen Effekten führt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [3].

Toxizität von Lokalanästhetika

Die akute systemische Toxizität betrifft im Wesentlichen das zentrale Nervensystem und das Reizeistungssystem des Herzens [4].

Erste Symptome einer zentralnervösen Intoxikation können sein: Metallgeschmack, periorale Taubheit, „Klingeln in den Ohren“, verwaschene („kloßige“) Sprache, Verwirrtheit, Unruhe, Zittern, Nystagmus, Übelkeit und Erbrechen, Unregelmäßigkeit der Atmung, Puls- und Blutdruckanstieg, Tremor, Zuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Bewusstlosigkeit und schließlich Atemstillstand.

Erste Symptome einer kardiovaskulären Intoxikation können sein: Herzfrequenzänderungen, QT-Zeit-Verlängerungen, QRS-Veränderungen, AV-Block, Hypotonie, Kammerflimmern, Asystolie.

Hypoxie und Azidose sowie Elektrolytentgleisungen verstärken die Symptomatik und sollten (u.a. durch Beatmung mit O₂) vermieden bzw. unverzüglich therapiert werden.

Insbesondere bei Kreislaufstillständen sind umgehend die aktuellen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation einzuhalten. Für therapieresistente Intoxikationen mit Lokalanästhetika kommt auch die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine in Betracht, da mit einer längeren Reanimationsphase gerechnet werden muss.

Tierexperimentelle Befunde

Die Behandlung einer Intoxikation von Lokalanästhetika mit Lipiden geht auf tierexperimentelle Untersuchungen zurück. Die Infusion einer Lipidlösung konnte toxische Wirkungen von Bupivacain bei Ratten prophylaktisch und therapeutisch mindern [5]. Hierbei erhielten Ratten vor einer Asystolie-induzierenden Dosis Bupivacain (0,75 % 10mg/kg/min) verschiedene Dosen Lipidlösung (10 %, 20 %, 30 %) oder NaCl (0,9 %) jeweils mit einer Rate von 3ml/kg/min (5 Minuten). Die mediane letale Bupivacain-Dosis wurde durch die Lipidgabe dosisabhängig signifikant

¹ Beschluss des Engeren Präsidiums der DGAI vom 15.08.2009.

* Anästh. Intensivmed. 50 (2009) 698 - 702.

Tab. 1: Erfolgreiche Reanimationsbehandlungen nach Lokalanästhetika-Intoxikationen unter zusätzlicher Behandlung mit Lipidlösungen (20 %).

Alter Geschl.	ASA	Blockade	LA	EKG	Lipidbolus	Kont.Gabe	Literatur
(j)	(m/w)	(I-IV)			(ml)	(ml/kg/min) (Dauer)	
58	m	III	Intersk.	100mg Bupi.+ 300mg Mepi.	Asyst.	100	0,5 (5 min) [28]
84	w	III	axill.	400mg Ropi.	Asyst.	100	0,2 (10min) [29]
60	m	III	supracl.	300mg Mepi.+ 50mg Bupi.	K-Flimm.	-	0,1 (30min) [30]
83	m	III	Isch.	130mg Bupi.	Asyst.	250	0,2 (?) [31]
33	m	I	parac.	112,5mg Bupi.	Asyst.	150	0,16 (30min) [32]
17	m	I	fem.	100mg Bupi.	K.-Flimm.	500	- [33]
92	w	-	infracl.	150mg Ropi.	Asyst.	50	- [34]

LA= Lokalanästhetikum; Intersk. = Interskalenär; axill. = axillär; fem. = femoral; infracl. = infraclavikulär; supracl. = supraclavikulär; Isch. = Ischiadicus; parac. = paracocoidal; Asyst. = Asystolie; K-Flimm. = Kammerflimmern; Bupi. = Bupivacain; Mepi. = Mepivacain; Ropi. = Ropivacain.

erhöht. In einem zweiten Ansatz wurden Ratten mit unterschiedlichen Bupivacain-Dosen über 10 Sekunden bis zum Kreislaufstillstand infundiert und erhielten anschließend entweder NaCl (0,9 %) oder eine Lipidlösung (30 % mit 7,5 ml/kg über 30 Sekunden mit anschließender Infusion von 3 ml/kg/min über 2 Minuten). Letale Dosen waren bei den mit Lipiden behandelten Tieren ebenfalls signifikant erhöht. An isolierten Rattenherzen hängt eine protektive Wirkung von der Lipophilie ab [6].

Hunde mit einem Bupivacain-induzierten Kreislaufstillstand konnten nach zehn Minuten interner Herzdruckmassage mit einem Lipid-Bolus (4ml/kg 20 %) und einer nachfolgenden kontinuierlichen Infusion (0,5ml/kg/min 20 % für 10 Minuten) erfolgreich im Vergleich zu einer NaCl-Infusion behandelt werden [1].

Spätere Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe fanden bei Bupivacain-induzierten Kreislaufstillständen bei Ratten eine gegenüber Adrenalin [7] oder Vasopressin [8] verbesserte hämodynamische und metabolische Reaktion. Eine gleichzeitige Behandlung mit Adrenalin war dosisabhängig mit einer nach 15 Minuten verschlechterten Hämodynamik verbunden [9]. Bei Hasen, die mit 10 mg/kg Bupivacain in eine Asystolie gebracht wurden, überlebten fünf von zehn Tieren im Vergleich zu einer NaCl-Behandlung, bei der kein Hase überlebte [10].

Die günstigen Befunde konnten allerdings nicht in Schweinmodellen anderer Arbeitsgruppen bestätigt werden [11,12]. Unter hypoxischen Reanimationsbedingungen war eine Lipidbehandlung einer kombinierten Vasopressin/Adrenalin-Behandlung unterlegen [11] und auch nach der kombinierten Behandlung mit Vasopressin und Adrenalin hat die Lipidbehandlung keine Verbesserung der Reanimation ergeben [12].

Mögliche Vorteile einer Lipidbehandlung bei Menschen

Die bisher publizierten Fallberichte zur Behandlung mit Lipiden nach Beginn einer Reanimation aufgrund einer vermuteten Intoxikation mit Lokalanästhetika waren sämtlich erfolgreich und führten mit einer Ausnahme zur Restitutio ad integrum (Tab. 1). Von den sieben Fällen zeigten 5 Patienten eine Asystolie und 2 Patienten Kammerflimmern. Die Zeit bis zum Eintritt des Kreislaufstillstands nach der Gabe von Bupivacain, Mepivacain und/oder Ropivacain lag zwischen drei und 20 Minuten. In einem Fall ging der Reanimation nur eine Apnoe voraus, in den anderen Fällen wurden generalisierte Krampfanfälle beschrieben. In sechs Fällen wurden Lipidboli zwischen 1,2 und 8,2 ml/kg verabreicht. Kontinuierliche Raten betragen zwischen 0,1 und 0,5 ml/kg/min. Die Kreislaufstabilisierung hat nach dem Beginn der Behandlung mit Lipiden zwischen 15 Sekunden und 30 Minuten gedauert.

Tab. 2: Erfolgreiche Behandlungen von Intoxikationen durch Lokalanästhetika mit Lipidlösungen (20 %) ohne Kreislaufstillstand.

Alter (j)	Geschl. (m/w)	ASA (I-IV)	Blockade	LA	ZNS	EKG	Bolus (ml)	Kont.Gabe (ml/kg/min)	Literatur
91	m	III	infrak.	100 mg Prilo.+ 300 mg Mepi.	Bewußtlos	SVES/Big.	100	0,25	[35]
13	w	I	Psoas	82,5 mg Ropi.+ 110 mg Lido.	-	VT	150	-	[36]
75	w	III	Psoas	100mg L-Bupi.	Grand Mal	QRS↑	100	-	[37]
18	w	I	epidural	43 mg Bupi.	Grand Mal	-	100	?	[38]
84	w	III	epidural	125 mg L-Bupi.	Exzitation	VES/Coupl.	100	0,5/h	[39]
82	w	II	fem. Isch.	150 mg Ropi. 150 mg Bupi.	Grand Mal	VT	100	ca 0,4	[40]
19	w	I	axill.	1000 mg Mepi.	Dysarthrie, Myoklonie	-	100	-	[41]
40d	m	-	caudal	10 mg Bupi.	-	ST-El., Tneg	10	-	[42]

infrak. = infraklavikulär; axill. = axillär; Isch. = Ischiadicus; fem. = femoral; Bupi. = Bupivacain; Mepi. = Mepivacain; Ropi. = Ropivacain; VT= Ventrikuläre Tachykardie; SVES = supraventrikuläre Extrasystolen; Big.= Bigeminus.

Neben den Intoxikationen, die zur Reanimation von Patienten geführt haben, sind auch Fälle publiziert, bei denen die Lipidzufuhr entweder eine reine zerebrotoxische Wirkung oder eine kombiniert zerebro- und kardiotoxische Wirkung antagonisiert hat (Tab. 2). Die Zeit bis zum Eintritt der ersten Intoxikationszeichen lag zwischen 30 Sekunden und 30 Minuten. In zwei Fällen wird von einer isolierten ZNS-Toxizität ohne Zeichen einer kardiovaskulären Wirkung berichtet, die übrigen Fälle zeigen vorwiegend ventrikuläre Arrhythmien und Änderungen der QRS-Morphologie. Die verabreichten Lipidboli lagen zwischen 1,2 und 2,7 ml/kg, und in drei Fällen wurde eine kontinuierliche Behandlung angeschlossen.

Pharmakologische Überlegungen und Fallberichte haben dazu geführt, dass möglicherweise Intoxikationen anderer lipophiler Substanzen (Verapamil, Clomipramin, Bupropion oder Lamotrigin) mit Lipiden erfolgreich behandelt werden könnten, Studien hierfür liegen allerdings noch nicht vor [13-15].

Zu bedenken ist, dass erfolglose Behandlungsfälle möglicherweise aufgrund eines „Publikations-Bias“ nicht publiziert worden sind. Es wird deshalb empfohlen, alle Fälle anonym im Rahmen des bundesweiten Ereignis-Meldesystems (www.cirs-ains.de) unserer Fachgesellschaft mitzuteilen.

Mögliche Nachteile einer Lipidbehandlung

Die derzeit in Deutschland gelisteten Lipidlösungen (ClinOleic® 20 %; Deltalipid® LCT 20 %; Lipofundin® 20 %; Lipofundin® MCT 20 %; Lipovenös® 20 %; Lipovenös® MCT 20 %; SMOFlipid® 200 mg/ml; Soyacal® 20 %) empfehlen für ihre zugelassene Indikation eine maximale Infusionsrate zwischen 0,1 und 0,15 g/kg/h und sind damit um den Faktor 120 niedriger als die angegebene Infusionsrate zur Behandlung einer Lokalanästhetikaintoxikation unabhängig vom Bolus. Die Hersteller weisen in ihren Fachinformationen auf das Auftreten von Dyspnoe, Zyanose, allergische Reaktionen, Hyperlipidämie, Hyperkoagulabilität, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopf-, Rücken-, Knochen-, Brust- und Lendenschmerzen, abnormes Wärmegefühl, Hypotonie, Hypertonie, Anstieg der Körperkerntemperatur, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, Hautausschläge und Priapismus hin. Die LD50 wurde für Kaninchen mit 88 ml/kg bestimmt.

Allergische Reaktionen können wahrscheinlich dann auftreten, wenn das benutzte Lipid Sojabohnenöl beinhaltet [16]. Obwohl klare Effekte verschiedener Lipidlösungen auf das Immunsystem des Menschen metaanalytisch nicht nachweisbar sind [17], gibt es singuläre Effekte auf immunologische oder inflammatorische Para-

meter, die sich allerdings der klinischen Relevanzbewertung entziehen. Es wurde vermutet, dass das Risiko einer Thrombophlebitis gesteigert sein könnte [18]. Das Entstehen von Fettemboli wurde vermutet, wenn eine Partikelgröße von fünf Mikrometer überschritten wird [19]. Bei zwei Kindern wurde das Auftreten fokaler und generalisierter Krämpfe beschrieben [20], und in einem Fall wurde nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma eines Kindes ein Anstieg des intrakraniellen Drucks beobachtet [21].

Verspätet auftretende Reaktionen innerhalb der vom Hersteller empfohlenen Dosierung können eine Hepatomegalie, eine zentrale lobuläre Cholestase, Splenomegalie, Thrombopenie und transiente Anstiege von ALAT und ASAT sein. Bei diesen niedrigeren Dosierungen ist eine Insulinresistenz [22] sowie das Auftreten einer akuten Pankreatitis beschrieben worden [23-25]. Für die Bewertung potentieller Risiken, die mit der Verwendung von kurzfristigen und hoch dosierten Lipidlösungen zur Intoxikationsbehandlung verbunden sein können, gibt es derzeit keine ausreichenden Daten. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Reanimationsmaßnahmen nach einem hypoxämisch bedingten Kreislaufstillstand bei zusätzlicher Anwendung einer Lipidlösung weniger effektiv sein können als die Behandlung mit NaCl [26]. Da bei den klinisch auftretenden Reanimationszuständen nach einer vermuteten Lokalanästhetika-Intoxikation möglicherweise ein Mischbild kardiotoxischer und hypoxämischer Ereignisse vorliegt, bleiben die primären Maßnahmen streng an den Empfehlungen zur kardiopulmonalen Reanimation ausgerichtet.

Nationale Empfehlungen anderer Fachgesellschaften

Bisherige nationale Empfehlungen zur Behandlung einer Lokalanästhetika-Intoxikation existieren in Großbritannien und Irland [27]. Es werden initiale Boli von 1,5 ml/kg einer 20%igen Lipidemulsion über eine Minute empfohlen. Dieser Bolus kann zweimalig in Fünfminutenintervallen wiederholt werden. Anschließend soll eine Infusion von 0,25-0,5 ml/kg/min über 20 Minuten erfolgen.

Tab. 3: Vorgehen bei Lokalanästhetika-Intoxikation.

1. Lokalanästhetikazufuhr stoppen
2. Adäquate Oxygenierung, ggfs. Beatmung
3. Kardiopulmonale Reanimation bei Herz-Kreislaufstillstand
4. Lipidemulsion (Bolus 1,5 ml/kg; Infusion 0,1 ml/kg/min über 30 Minuten oder 0,5 ml/kg/min über 10 Minuten)
5. Antikonvulsiva bei Krampfanfällen

Zusammenfassende Empfehlung

Da lebensbedrohliche Zustände bei der Verwendung von langwirksamen Lokalanästhetika auftreten können, wird ein systematisches Vorgehen empfohlen, wenn der Verdacht auf eine Intoxikation mit diesen Substanzen (Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain) besteht.

Bei in aller Regel zunächst erkennbaren zentralnervösen Symptomen wie Desorientiertheit, Tremor, Verlust der Ansprechbarkeit bis hin zu tonisch klonischen Krämpfen soll die Lokalanästhetikazufuhr sofort gestoppt werden und eine umgehende Sicherstellung der Oxygenierung und der Atemwege erfolgen, um eine Hypoxie und Azidose zu vermeiden. Antikonvulsiva sollen gegeben werden. Nach kardiotoxischen Symptomen muss gefahndet werden. Im Falle eines Kreislaufstillstandes muss sofort die leitliniengerechte Reanimation erfolgen. Für die weitere möglicherweise spezifische Behandlung kann eine Lipidgabe erwogen werden. Empfehlenswert erscheint die rasche Applikation eines Bolus (1,5 ml/kg Lipidlösung 20 %) und eine anschließende kontinuierlichen Gabe mit 0,1-0,5 ml/kg/min über 30-10 Minuten (Tab. 3). Als Ultima Ratio bleibt - falls verfügbar - der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation unter laufender Reanimation. Bedacht werden muss jedoch stets, dass die Reanimationsbemühungen über längere Zeit fortzusetzen sind.

Literatur

1. Weinberg, G., et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 2003; 28:198-202.
2. Picard, J. and T. Meek. Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. *Anaesthesia*, 2006; 61:107-109.
3. Mazoit, J.X., et al. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*, 2009;110:380-386.
4. Zink, W. and B.M. Graf. Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms. *Anaesthesist*, 2003;52:1102-1123.

5. Weinberg, G.L., et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88: 1071-1075.
6. Zausig Y.A., Zink, W., Keil, M., Sinner, B., Barwing, J., Wiese, C.H.R., Graf B.M. Lipid Emulsion Improves Recovery from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest, but Not from Ropivacaine- or Mepivacaine-Induced Cardiac Arrest. *Anesth Analg*. 2009; 109:1323-1326.
7. Weinberg, G.L., et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*. 2008; 108:907-913.
8. Di Gregorio, G., et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2009;37:993-999.
9. Hiller, D.B., Di Gregorio, G., Ripper, R., Kelly, K., Massad, M., Edelman, L., Edelman, G., Feinstein, D.L., Weinberg, G.L. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology*. 2009;111:498-505.
10. Cave, G., M.G. Harvey, and T. Winterbottom. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia*. 2009;64:732-737.
11. Mayr, V.D., et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg*. 2008;106:1566-1571.
12. Hicks, S.D., et al. Lipid Emulsion Combined with Epinephrine and Vasopressin Does Not Improve Survival in a Swine Model of Bupivacaine-induced Cardiac Arrest. *Anesthesiology*. 2009;111: 138-146.
13. Tebbutt, S., et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med*. 2006;13:134-139.
14. Harvey, M. and G. Cave. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med*. 2007;49:178-185.
15. Sirianni, A.J., et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med*. 2008;51:412-415.
16. Weidmann, B., et al. Hypersensitivity reactions to parenteral lipid solutions. *Support Care Cancer*. 1997;5:504-505.
17. Wirtsch, M., et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr*. 2007;26:302-313.
18. Smirmiotis, V., et al. Incidence of vein thrombosis in peripheral intravenous nutrition: effect of fat emulsions. *Clin Nutr*. 1999; 18:79-81.
19. Jasnosh, K.M., J.J. Pickeral, and S. Graner. Fat deposits in the placenta following maternal total parenteral nutrition with intravenous lipid emulsion. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119:555-557.
20. Schulz, P.E., et al. Neurological complications from fat emulsion therapy. *Ann Neurol*. 1994;35:628-630.
21. Wolf, S., et al. Lipofundin-induced intracranial pressure rise after severe traumatic brain injury a case report. *Zentralbl Neurochir*. 2004;65:81-83.
22. Storgaard, H., et al. Insulin secretion after short- and long-term low-grade free fatty acid infusion in men with increased risk of developing type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52:885-894.
23. Buckspan, R., E. Woltering, and G. Waterhouse. Pancreatitis induced by intravenous infusion of a fat emulsion in an alcoholic patient. *South Med J*. 1984;77:251-252.
24. Lashner, B.A., J.B. Kirsner, and S.B. Hanauer. Acute pancreatitis associated with high-concentration lipid emulsion during total parenteral nutrition therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1986;90:1039-1041.
25. Kasi, V.S., C.A. Estrada, and W. Wiese. Association of pancreatitis with administration of contrast medium and intravenous lipid emulsion in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J*. 2003;96:66-69.
26. Harvey, M., G. Cave, and A. Kazemi. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg*. 2009;108:1163-1168.
27. Picard, J., et al. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*. 2009;64:122-125.
28. Rosenblatt, M.A., et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006;105:217-218.
29. Litz, R.J., et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006;61:800-801.
30. Warren, J.A., et al. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2008; 106:1578-1580.
31. Smith, H.M., et al. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg*. 2008;106:1581-1584.
32. Marwick, P.C., A.I. Levin, and A.R. Coetzee. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009;108:1344-1346.
33. Markowitz, S. and J.M. Neal. Immediate Lipid Emulsion Therapy in the Successful Treatment of Bupivacaine Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;23:276.
34. Sonsino, D.H. and M. Fischler. Immediate Intravenous Lipid Infusion in the Successful Resuscitation of Ropivacaine-Induced Cardiac Arrest After Infraclavicular Brachial Plexus Block. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:276-277.
35. Litz, R.J., et al. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*. 2008;106:1575-1577.
36. Ludot, H., et al. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg*. 2008;106:1572-1574.
37. Foxall, G., et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007;62: 516-518.
38. Spence, A.G. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology*. 2007;107:516-517.
39. Zimmer, C., et al. Cardiotoxic and neurotoxic effects after accidental intravascular bupivacaine administration. Therapy with lidocaine propofol and lipid emulsion. *Anaesthesist*. 2007;56:449-453.

40. McCutchen, T. and J.C. Gerancher. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:178-180.
41. Charbonneau, H., et al., Early Use of Lipid Emulsion To Treat Incipient Mepivacaine Intoxication. *Reg Anesth Pain Med.* 2009; 34:277-278.
42. Shah, S., et al. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesthesia.* 2009;23:439-441.