

# Low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia after cervical laminectomy

Lorenzo Novello and Simon R Platt

Animal Health Trust, Centre for Small Animal Studies, Lanwades Park, Kentford, Newmarket, Suffolk CB8 7UU, UK  
Corresponding author: Lorenzo Novello, Corte Badoer 2986B, San Polo, 30100 Venezia, Italy. E-mail: lorenzonovello@yahoo.com

VRA 2006; 4(1):9-17

## Summary

**Objective** – To report the use of intrathecal morphine for postoperative analgesia after dorsal laminectomy and foraminotomy at C2-3 level in a dog.

**Animal** – A 7-year-6-month-old, neutered male, Beagle dog, weighing 19 kg.

**Methods** – Under general anaesthesia, 0.6 mg of morphine were administered in the subarachnoid space at L6-7 level 45 minutes before surgery.

**Results** – Side effects and complications to morphine administration were not observed. Postoperative analgesia was excellent, and no opioids were administered after surgery. Neither complications nor neurological sequelae of spinal puncture were noticed.

**Conclusions** – Preoperative administration of a low-dose of intrathecal morphine provided excellent long-lasting postoperative analgesia in a dog undergoing a dorsal laminectomy and foraminotomy at C2-3.

**Clinical Relevance** – Intrathecal morphine should be considered in cervical spine surgery because it spreads cranially providing distant analgesia. Compared to commonly suggested doses, the administration of a low-dose can provide effective long-lasting analgesia without clinically relevant side effects or complications.

## Introduction

Postoperative pain may prolong recovery (1-4) and lead to development of chronic pain syndromes (5). Recently, a better understanding of the importance of the spinal cord as a target for pain therapy has led to the theory that spinal cord sensitization is the principal undesirable 'stress response' to surgical stimulation, and that its pre-emption is the foundation of the clinical practice of spinal analgesia (5). Although spinal opioids were introduced into clinical practice more than a century ago (6,7), the use of spinal analgesia in companion animals has only gained some popularity in the last 2 decades (8).

Intrathecal morphine is routinely used to treat perioperative pain in human beings, and provides a more effective, longer lasting analgesia and a lower incidence of undesirable side effects compared to systemic or epidural administration (9-12). In veterinary medicine the intrathecal administration of opioids usually results from a failed epidural approach (13-15), with high doses being administered on most occasions. Analgesia and side

effects resulting from a deliberate intrathecal administration of a low dose of morphine have never been reported in dogs.

We report here the effects of a pre-incisional low dose of intrathecal morphine on recovery from a dorsal laminectomy and foraminotomy of the cervical spine in a dog. Our hypothesis was that the addition of intrathecal analgesia to general anaesthesia would improve postoperative analgesia and recovery without complications.

## Clinical report

A 7-year-6-month-old, neutered male, Beagle dog weighing 19 kg was evaluated for neck pain, with a 4-week history of marked vocalisation on turning his head to the left. The frequency of these events had started to increase in the days prior to admission. The owner also reported a decrease in appetite since the problem first presented. On clinical examination, the dog was alert and ambulatory; proprioception was within normal limits in all 4 limbs, and cranial nerve examination was unremarkable. Palpation of the cervical spine elicited marked discomfort, especially following specific right-sided manipulation of the cranial vertebrae. A magnetic resonance imaging (MRI) scan of the spine revealed severe stenosis of the ventral aspect of the C2-3 intervertebral foramen, caused by disk material extruded from C2-3 disk space, and resulting in severe compression of the right C3 spinal nerve root and blood vessels. Based on these findings the dog was scheduled for a dorsal laminectomy and foraminotomy at C2-3.

The pre-anaesthetic physical examination was unremarkable, no history of drug sensitivity or bleeding was reported, and the dog was on oral prednisone (15 mg) once a day and oral diazepam (10 mg) twice a day for the previous week. Referral thoracic and abdominal survey radiographs were normal, and no problems were reported during anaesthesia for MRI scan and cerebrospinal fluid (CSF) tap 5 days previously. Pre-anaesthetic haematological examination, serum biochemical profile, venous blood gases, electrolytes, and buccal mucosa bleeding time were within normal reference intervals. The physical condition of the dog was scored ASA I according to the preoperative assessment scale of the American Society of Anesthesiologists.

### *Anaesthetic technique*

Romifidine (0.07 mg) was administered into the left cephalic vein over 3 minutes through a pre-placed 20 G catheter, as a pre-anaesthetic medication. Twenty-five minutes later, general anesthesia was induced with midazolam (4 mg IV) followed by propofol (20 mg IV), and maintained with sevoflurane in oxygen and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) (Merlin, Vetronic Services, UK). Lactated Ringer's solution was infused throughout the procedure. Ketamine (1 mg IV slowly) was administered 5 minutes before starting surgery and then every 60 minutes; fentanyl (0.09 mg, followed by  $0.38 \text{ mcg min}^{-1}$ ) was infused throughout the procedure. Inspiratory and end tidal concentrations of  $\text{O}_2$  and  $\text{CO}_2$ , electrocardiogram, pulse oximetry, heart rate, respiratory rate, and temperature were monitored continuously. Direct arterial blood pressure was measured continuously in the right dorsal pedal artery via a pre-placed catheter, using a pre-calibrated transducer connected to a monitor.

With the dog in right lateral recumbency, after clipping and aseptic preparation, a spinal needle (Spinocan; 22G 75mm; B.Braun, Melsungen, Germany) was inserted at L6-7 level and advanced into the subarachnoid space using a paraspinous approach. The stylet was removed and appearance of CSF in the transparent needle hub confirmed the subarachnoid location. Morphine (0.6 mg) in preservative-free normal saline (0.23 ml) was administered slowly into the subarachnoid space, then the spinal needle was removed. Neither resistance to injection was encountered, nor twitching observed. Finally, a 6 Fr Foley urinary catheter was placed aseptically, and the surgical site clipped and aseptically prepared. Surgery started 45 minutes after intrathecal administration of morphine. A right-sided dorsal laminectomy and foraminotomy at C2-3 was performed, and the extruded disc material was removed from the vertebral canal. During surgery, the sevoflurane concentration delivered ranged between 2.5 and 2.2% (vaporizer setting), using a fresh gas flow (FGF) of  $0.4 \text{ L min}^{-1}$  in a small animal circle breathing system, and IPPV was adjusted to maintain normocapnia. Heart rate ranged from 84 to 92 beats/min, and mean arterial blood pressure from 78 to 92 mmHg. Purposeful movements or sympathetic response to surgical stimulation were not observed throughout the procedure, although a bolus of fentanyl (0.05 mg IV) was administered when an increase in heart rate and blood pressure was observed in response to nerve root manipulation.

Recovery from anesthesia was unremarkable, and the dog was extubated 165 minutes after administration of intrathecal morphine (total anaesthetic time: 180 minutes). Postoperatively pain was assessed every 2 hours for 48 hours, and then every 6 hours, using the Mathews Pain Scale (a descriptive scale with score ranging from 0 to 10) (16).

Five minutes after extubation the dog was awake and responsive, breathing normally in room air, having 95%  $\text{O}_2$  saturation at pulse-oximetry ( $\text{SpO}_2$ ) monitoring, but still in lateral recumbency. Thirty minutes later he was barking and standing up on his hind limbs, anxious but not in pain. Initially acepromazine (0.1mg IV), and 1 hour later acepromazine (0.1 mg IV) and medetomidine (0.02

mg IV) were administered, to calm the dog and prevent excessive movement. Neither further administration of tranquilizers nor rescue analgesia were required, as the dog was quiet with a pain scoring 0 or 1 until discharge 5 days later. Respiratory depression was investigated after tranquilization, and at 6, 8 and 10 hours after intrathecal morphine by respiratory rate and pulse oximetry monitoring. With the dog breathing room air ( $\text{FiO}_2$  21%)  $\text{SpO}_2$  was never less than 94%, and respiratory rate never lower than 10 breaths per minute, with no clinical signs of reduced ventilation, at any time. The dog did not exhibit vomiting, and ate a small meal 8 hours after recovery from anaesthesia. The urinary catheter was removed 24 hours after surgery, and urination has been normal ever since. Neither complications nor neurological sequelae of spinal puncture were noticed. Prednisone and diazepam were continued at same doses for 10 days following surgery.

### *Discussion*

Patients undergoing dorsal laminectomy can experience severe postoperative pain which may potentially prolong recovery, and increase postoperative morbidity and complications (17-19). Pain after laminectomy is usually treated with intramuscular or intravenous administration of opioids (17,20) and/or non steroidal anti-inflammatory drugs (18,19).

However, analgesia may be achieved by delivering opioids directly to the spinal cord level, where the neural response occurs. Spinal administration may provide superior analgesia, decrease postoperative analgesic requirements, and minimize systemic effects such as sedation, respiratory depression and nausea (17,21,22). Unless specified otherwise, 'spinal analgesia' has been used as a generic equivalent for both epidural and intrathecal administration routes (11), while 'spinal anaesthesia' refers to the intrathecal administration only; in this report we comply with this definition.

Morphine is a drug commonly used for central neuraxial pain relief, a single injection providing selective spinal analgesia of longer duration of action compared to other opioids, because of its hydrophilicity, with small volume of distribution, long permanence in the CSF, slow spinal cord penetration, and slow clearance from the spinal cord (23). Although this results in the unique ability to provide analgesia distant to the site of administration (24), it also results in a slower onset of action, and an increased risk of delayed respiratory depression, compared to lipophilic opioids (25).

Intrathecal administration of morphine is simple, reliable, and requires a lower dose compared to epidural administration (9). However, it is generally perceived to be associated with a greater risk of side effects, including nausea, urinary retention and delayed respiratory depression (11). Although analgesic effects of intrathecal morphine are dose dependent to some extent, decreasing the dose administered may decrease the incidence of side effects without significantly affecting analgesia (10,26). As a result, intrathecal morphine has been widely used in humans to provide perioperative analgesia, and treatment of chronic pain due to cancer and nonmalignant disease.

When the degree of postoperative pain and the duration of hospitalization can be anticipated, intrathecal opioids

represent a suitable analgesic option. In human beings, a single administration of intrathecal morphine has been shown to be as effective as continuous epidural morphine for recovery after prostatectomy, but less expensive and easier to implement in a clinical setting (27). However, the analgesic effect of intrathecal morphine depends on timing of administration. Postoperative administration may be ineffective because of slow onset of action (24), therefore preoperative administration is usually effective and does not cause unwanted side effects, provided the dose is carefully titrated based on the procedure to be performed (10,12,28,29).

General, epidural, and spinal anaesthesia are all used during laminectomy surgery in humans, however central neuraxial administration of local anaesthetics and opioids has been shown to provide better analgesia and decrease complications (17,20). Direct application of morphine to the *dura mater* before closure provided superior postoperative analgesia compared to intramuscular opioids (30), and a single injection through an epidural catheter provided excellent analgesia (31,32). Furthermore, patients receiving intermittent epidural administrations required fewer postoperative analgesics (21,33), and epidural fentanyl infusion provided superior analgesia with less side effects compared to systemic morphine (17).

In small animals, use of epidural analgesia has been advocated to treat perioperative and post-traumatic pain (8,34); epidural administration of opioids been shown to provide effective analgesia (35,36) and epidural morphine to provide long lasting distant analgesia due to its ability to spread cranially (8,37), as discussed above.

Intrathecal administration of opioids is uncommon, and usually it is the result of a failed epidural approach (13-15), although subarachnoid administration of fentanyl for elective spinal anaesthesia in dogs has already been reported (38,39). Although it has been suggested to reduce the intended epidural dose (0.1-0.3 mg/kg) of morphine by 50-60% when an intrathecal injection is performed (8), neither doses and volumes to be administered nor side effects or complications have been thoroughly investigated in clinical patients. Furthermore, the deliberate intrathecal administration of a low-dose of morphine has never been reported in dogs to the authors' knowledge.

Although direct application of diluted morphine to the *dura mater* has been anecdotally reported in dogs undergoing lumbar dorsal laminectomy (40), central neuraxial analgesia is not usually performed because of perceived poor efficacy (19) and risk of severe complications. As a result, parenteral, transdermal, and oral analgesics are currently the therapy of choice in the perioperative period.

In this case, we administered 0.6 mg of preservative-free morphine (0.031 mg/kg) in the subarachnoid space 45 minutes before starting surgery to provide long term postoperative analgesia. To provide intraoperative antinociception and enhance postoperative analgesia, we used a multimodal pre-emptive approach, consisting of pre-incisional administration of ketamine and fentanyl (41). Postoperative analgesia was excellent, as the pain score assessed at rest, movement and during gentle palpation of the wound was never higher than 1, and no postoperative analgesics were administered. Subjectively, neurologists and nursing staff were impressed that the dog

returned to normal activity immediately after recovery, and was pain-free on movement and during neurological assessments. We considered the role of prednisone, diazepam, and multimodal analgesia negligible in this case, because we commonly use them in similar cases, and in our experience they are not associated with such an effective analgesia.

Contribution of preoperative intrathecal administration of morphine to intraoperative antinociception cannot be extrapolated from a single clinical case, however neither purposeful movements nor sympathetic response to surgery were observed throughout the procedure despite a very low infusion rate of fentanyl.

The effect of pre-emptive administration of spinal morphine as an analgesic after spine surgery in dogs compared to intraoperative administration would be worth investigating, however the complex origin of pain in spinal cord disease could be a source of bias in assessing its analgesic effect. Compared to intrathecal administration, it should be considered that direct application on the *dura mater* before closure may lead to a significant absorption of the drug from the surgical wound, providing systemic analgesia rather than selective spinal analgesia.

Intrathecal administration of morphine may result in delayed respiratory depression, usually occurring within 6 to 10 hours after injection, and this concern perhaps has been the reason limiting its widespread use in humans. Although some authors have suggested that respiratory rate is not a particularly sensitive indicator of respiratory depression, and it should be replaced with frequent nursing assessment of ventilation and sedation (9), it is still now a widespread method of monitoring for this side effect after opioid administration by any route in human beings (29). Compared to respiratory rate, pulse oximetry has been considered a more sensitive indicator of respiratory depression: hypoxaemia, moderate hypoxaemia, and severe hypoxaemia have been defined as an SaO<sub>2</sub> lower than 94% for longer than 6 minutes/hour, lower than 90%, and lower than 85% for longer than 20 seconds respectively (42).

It has been suggested that postoperative hypoxaemia may be caused by a combination of factors, based on the finding that some patients develop hypoxaemia in absence of spinal administration of opioids (12,43). The same authors have also shown a contribution of sleep to the hypoxaemic episodes, with a prevalence of obstructive rather than centrally mediated apnoea. Interestingly, moderate and severe hypoxaemia have been related to sedation, or to perioperative systemic opioid administration on top of spinal analgesia or postoperative patient-controlled analgesia systems (31,43).

Although the incidence of respiratory depression in dogs receiving parenteral or epidural opioids after spine surgery has been reported to be negligible (19), we are unaware of clinical studies investigating this aspect in dogs receiving spinal analgesia. In order to promptly detect any respiratory depression, we used a Nellcor BPB-75 Oximax to monitor SaO<sub>2</sub>. A multisite reusable oxygen transducer was applied on the lip, where the mucosa was not black and the hair was white; and the SpO<sub>2</sub> reading was recorded for 3 minutes after a good pulse quality waveform was obtained. At the same time, ventilation and sedation were clinically assessed by a trained nurse.

Urinary retention is a reported side effect of spinal opioids, however it has been suggested that animals able to stand and walk are able to void urine voluntarily (35). We were unable to assess this side effect because of the routine practice in our institution of catheterising all patients undergoing cervical laminectomy and leaving the catheter *in situ* postoperatively. The urinary catheter was removed 24 hours after surgery, and urination has been normal ever since.

Nausea and vomiting are uncommon side effects in animals receiving preoperative spinal opioids under general anaesthesia, although they have been reported in patients receiving continuous epidural opioid analgesia (35,36). Vomiting did not occur in our patient, who was eating regularly with a good appetite from 8 hours after recovery from anaesthesia onwards.

In summary, we described the intrathecal administration of a low-dose of morphine for postoperative analgesia after cervical laminectomy in a dog, discussing its advantages and disadvantages on the basis of current literature. The

postoperative analgesia provided was excellent, and neither side effects nor complications occurred. Further studies on a larger scale are warranted to investigate advantages and disadvantages of intrathecal morphine for postoperative analgesia after spine surgery in dogs, to determine the most effective dose, and to assess its contribution to antinociception in the intra-operative period.

#### Acknowledgments

The authors gratefully thank Federico Corletto, Dipl ECVA, MRCVS for critical commentary; Dr Jacqueline C Brearley, PhD, DVA, Dipl ECVA, MRCVS, Head of the Anaesthetic unit at the Animal Health Trust for supporting use and development of regional techniques in this institution; all staff and neurologists, anaesthesiologists, radiologists, and nurses at the Animal Health Trust for their cooperation and assistance during the case we report.

#### References

- Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83:757-65.
- Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-36.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
- Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1083-9.
- Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1076-82.
- Bier A. Versuche über Kokainisierung des Rückenmarks (in German). *Dtsch Z Chir* 1899;51:361-9.
- Cuillé J, Sendrail M. Analgesie cocainique par voie rachidienne (in French). *Revue Veterinaire* 1901;26:98-103.
- Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:859-74.
- Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for post-cesarean analgesia--a clinical comparison. *Anesthesiology* 1988;68:925-9.
- Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y. Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1990;70:168-71.
- Rawal N. Spinal opioids. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1997;10:350-5.
- Slappendel R, Weber EW, Dirksen R et al. Optimization of the dose of intrathecal morphine in total hip surgery: a dose-finding study. *Anesth Analg* 1999;88:822-6.
- Heath RB, Broadstone RV, Wright M, Grandy JL. Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia. *Compend of Contin Educ Pract Vet (Small Animal)* 1989;11:50-5.
- Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. Third ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996:426-47.
- Kona-Boun JJ, Pibarot P, Quesnel A. Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2003;30:257-64.
- Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1997;10:122-9.
- Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K. Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg* 1995;80:511-4.
- Raisis AL, Brearley JC. Anaesthesia, analgesia and supportive care. In: Platt SR, Olby NJ, eds. *BSAVA manual of canine and feline neurology*. Third ed.: BSAVA, 2004:337-54.
- Sharp NJH, Wheeler SJ. Postoperative care. In: Sharp NJH, Wheeler SJ, eds. *Small animal spinal disorders. Diagnosis and surgery* Philadelphia: Elsevier, 2005:339-62.

20. Jellish WS, Thalji Z, Stevenson K, Shea J. A prospective randomized study comparing short- and intermediate-term perioperative outcome variables after spinal or general anesthesia for lumbar disk and laminectomy surgery. *Anesth Analg* 1996;83:559-64.
21. Ozuna J, Snyder G. An experience with epidural morphine in lumbar surgery patients. *J Neurosci Nurs* 1987;19:235-9.
22. Fletcher JE. Spinal and epidural opioids. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1991;4:563-7.
23. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000;92:739-53.
24. Gray JR, Fromme GA, Nauss LA et al. Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 1986;65:873-6.
25. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:888-906.
26. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia* 1996;51:871-3.
27. Brown DR, Hofer RE, Patterson DE et al. Intrathecal anesthesia and recovery from radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 2004;100:926-34.
28. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ et al. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2003;90:300-3.
29. Caranza R, Jeyapalan I, Buggy DJ. Central neuraxial opioid analgesia after caesarean section: comparison of epidural diamorphine and intrathecal morphine. *Int J Obstet Anesth* 1999;8:90-3.
30. Bourke DL, Spatz E, Motara R et al. Epidural opioids during laminectomy surgery for postoperative pain. *J Clin Anesth* 1992;4:277-81.
31. Barron DW, Strong JE. Postoperative analgesia in major orthopaedic surgery. Epidural and intrathecal opiates. *Anaesthesia* 1981;36:937-41.
32. Reichtine GR, Reinert CM, Bohlman HH. The use of epidural morphine to decrease postoperative pain in patients undergoing lumbar laminectomy. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:113-6.
33. Ray CD, Bagley R. Indwelling epidural morphine for control of post-lumbar spinal surgery pain. *Neurosurgery* 1983;13:388-93.
34. Hansen B. Acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:899-916.
35. Hansen BD. Epidural catheter analgesia in dogs and cats: technique and review of 182 cases (1991-1999). *JVECC* 2001;11:95-103.
36. Troncy E, Junot S, Keroack S et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:666-72.
37. Valverde A, Dyson DH, McDonnell WN. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth* 1989;36:629-32.
38. Novello L, Stefanelli E, Carobbi B, Scandone M. Doppia osteosintesi in anestesia regionale in paziente ASA 4. Proceedings 50th SCIVAC Conference. Rimini, Italy: EV, 2005: 368.
39. Novello L, Corletto F. Combined Spinal-Epidural anesthesia in a dog. *Vet Surg* 2006;35:191-7.
40. Platt SR. Direct application of diluted morphine on the dura after lumbar laminectomy in dogs. Personal communication. Newmarket, 2004.
41. Kehlet H. 1993 John J. Bonica Lecture. Postoperative pain relief. A look from the other side. *Reg Anesth* 1994;19:369-77.
42. Stevens JD, Braithwaite P, Corke CF et al. Double-blind comparison of epidural diamorphine and intramuscular morphine after elective caesarean section, with computerised analysis of continuous pulse oximetry. *Anaesthesia* 1991;46:256-9.
43. Wheatley RG, Somerville ID, Sapsford DJ, Jones JG. Postoperative hypoxaemia: comparison of extradural, i.m. and patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:267-75.

## Analgesia postoperatoria con morfina subaracnoidea a basso dosaggio in un cane sottoposto a laminectomia dorsale cervicale

Lorenzo Novello e Simon R. Platt

Animal Health Trust, Centre for Small Animal Studies, Lanwades Park, Kentford, Newmarket, Suffolk CB8 7UU, UK  
Corrispondenza a: Lorenzo Novello, Corte Badoer 2986B, San Polo, 30100 Venezia, Italy. E-mail: lorenzonovello@yahoo.com

### Riassunto

*Obiettivo* – Riportare l'utilizzo di morfina come analgesico postoperatorio in un cane sottoposto a laminectomia dorsale e foraminotomia a livello C2-3.

*Paziente* – Un cane Beagle di 7 anni e mezzo, castrato, di 19 kg.

*Metodi* – In anestesia generale, 45 minuti prima della chirurgia, sono stati somministrati 0,6 mg di morfina nello spazio subaracnoideo a livello L6-7.

*Risultati* – Non sono stati riscontrati né effetti collaterali né complicazioni attribuibili alla somministrazione di morfina. L'analgesia postoperatoria è risultata ottima e nel periodo postoperatorio non è stato necessario somministrare oppioidi.

*Non sono state riscontrate complicazioni o sequele neurologiche da puntura spinale.*

*Conclusioni – La somministrazione di una bassa dose di morfina nello spazio subaracnoideo prima dell'incisione chirurgica in un cane sottoposto a laminectomia dorsale e foraminotomia a C2-3 ha garantito un'analgia di ottima qualità e di lunga durata.*

*Rilevanza Clinica –La somministrazione subaracnoidea di morfina dovrebbe essere presa in considerazione in caso di chirurgia della colonna vertebrale dal momento che il farmaco migra cranialmente e quindi garantisce analgesia anche lontano dal punto di iniezione. Se confrontata con le dosi abitualmente consigliate, la somministrazione di una dose più bassa è in grado di garantire analgesia prolungata in assenza di effetti collaterali o complicanze clinicamente significativi.*

### *Introduzione*

Il dolore post-operatorio può prolungare i tempi di recupero dall'intervento chirurgico (1-4) e favorire l'instaurarsi di stati di dolore cronico (5). Negli ultimi anni una maggior conoscenza del ruolo centrale del midollo spinale nella terapia antalgica ha contribuito allo sviluppo della teoria che definisce la sensibilizzazione del midollo spinale come la principale "risposta allo stress chirurgico" da evitare e la prevenzione di tale sensibilizzazione rappresenta l'obiettivo dell'utilizzo clinico dell'analgia spinale (5). Malgrado la somministrazione spinale di oppioidi sia stata introdotta nella pratica clinica più di un secolo fa (6,7) l'utilizzo dell'analgia spinale negli animali da compagnia ha conosciuto una certa diffusione solamente negli ultimi venti anni (8).

La morfina subaracnoidea nell'uomo viene comunemente utilizzata per trattare il dolore ed è in grado di garantire un'analgia più efficace e prolungata con minor incidenza di effetti collaterali rispetto alla sua somministrazione epidurale o sistemica (9-12). In veterinaria la somministrazione subaracnoidea viene eseguita solamente a seguito di un errore nell'esecuzione di una puntura epidurale (13-15) e nella grande maggioranza dei casi a ciò consegue la somministrazione di una dose elevata di farmaco. Gli effetti antalgici e quelli collaterali derivanti dalla somministrazione subaracnoidea intenzionale di una bassa dose di morfina nel cane non sono mai stati descritti.

Descriveremo qui di seguito gli effetti della somministrazione subaracnoidea preventiva di una bassa dose di morfina sul recupero post-operatorio in un cane sottoposto a laminectomia dorsale e foraminotomia a livello di colonna cervicale. L'ipotesi iniziale era che combinando l'analgia spinale con l'anestesia generale si sarebbero migliorati l'analgia e il recupero post-operatori senza complicanze.

### *Caso clinico*

Un cane Beagle di 7 anni e mezzo, castrato, di 19 kg viene visitato per dolore alla regione cervicale. La storia clinica riporta nelle ultime 4 settimane episodi di vocalizzazione intensa alla rotazione della testa verso sinistra, con un incremento significativo nella frequenza di tali episodi nei giorni precedenti la visita. Il proprietario riferisce anche una diminuzione dell'appetito in coincidenza con l'insorgenza della sintomatologia. All'esame clinico il cane si presenta vivace e in grado di deambulare normalmente, la propriocezione è normale e l'esame dei nervi cranici non presenta nulla di anormale. La palpazione della colonna cervicale evoca un forte dolore, soprattutto in corrispondenza del lato destro delle prime vertebre cervicali. Alla risonanza magnetico-nucleare (RMN) si riscontra una grave stenosi della porzione ventrale del forame intervertebrale tra C2 e C3 con compressione della radice nervosa destra e dei vasi ad essa associati a livello di C3, causata dall'estrusione di materiale discale proveniente dal disco sottostante. Sulla base di questi riscontri il cane viene sottoposto

ad intervento chirurgico di laminectomia dorsale e foraminotomia a livello di C2-3.

La visita pre-anestetica non evidenzia nulla di anormale, non vengono segnalati precedenti episodi di reazione a farmaci o di sanguinamento e il paziente risulta essere in terapia da una settimana con prednisone (15 mg) per os una volta al giorno e diazepam (10) per os due volte al giorno. Le radiografie toraciche, eseguite dal medico veterinario referente, non evidenziano nulla di anormale, ne' sono verificati problemi, 5 giorni prima, durante l'anestesia per l'esecuzione di RMN e prelievo di liquor. Emogramma, chimica clinica, emogasanalisi su sangue venoso, elettroliti e tempo di sanguinamento della mucosa buccale risultano nella norma. In base alla Scala per la classificazione del rischio operatorio della Società Americana degli Anestesiisti il cane viene classificato ASA I.

### *Tecnica anestetica*

Dopo aver ottenuto un accesso vascolare stabile nella vena cefalica il cane viene premedicato con 0,07 mg di romifidina somministrati per via endovenosa nell'arco di 3 minuti. L'anestesia generale viene indotta 25 minuti più tardi con midazolam (4 mg IV) e, a seguire, propofol (20 mg IV) e viene mantenuta con sevofluorano in ossigeno e ventilazione controllata a pressione positiva intermittente (IPPV) (Merlin, Vetronic Services, UK). Nel corso dell'intervento viene infusa una soluzione di Ringer lattato. Cinque minuti prima dell'incisione chirurgica viene somministrato lentamente per via endovenosa 1 mg di ketamina, che viene poi ripetuto ogni 60 minuti. Prima dell'incisione cutanea viene iniziata un'infusione di fentanil (0,09 mg come dose di carico, seguiti da 0,38 mcg min<sup>-1</sup>) che viene proseguita fino al termine dell'intervento. Le concentrazioni inspiratorie ed espiratorie di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, l'elettrocardiogramma, l'ossimetria pulsatile, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria e la temperatura corporea centrale vengono monitorati in continuo. La pressione arteriosa diretta viene misurata in continuo nell'arteria metatarsale dorsale utilizzando un catetere arterioso e un trasduttore calibrato collegato ad un monitor.

Il cane viene posto in decubito laterale destro, una zona di cute viene rasata e disinfettata, quindi un ago spinale (Spinocan; 22G 75mm; B.Braun, Melsungen, Germania) viene inserito a livello di spazio intervertebrale L6-7 utilizzando un approccio paraspinoso e viene avanzato all'interno dello spazio subaracnoideo. La presenza di liquor all'interno della lente al momento dell'estrazione dello mandrino conferma il posizionamento subaracnoideo. La morfina (0,6 mg) diluita (0,23 ml) viene iniettata lentamente nello spazio subaracnoideo e l'ago viene rimosso. Non si registrano né resistenza all'iniezione né contrazioni muscolari. Successivamente un catetere urinario di Foley da 6 Fr viene inserito con tecnica sterile e la sede chirurgica viene rasata e disinfettata. La chirurgia inizia 45 minuti dopo l'iniezione subaracnoidea di morfina. Viene eseguita una laminectomia dorsale con foraminotomia a livello di C2-3 e il materiale discale estruso viene rimosso dal canale vertebrale. Durante la chirurgia la concentrazione di sevofluorano impostata sul vaporizzatore oscilla tra 2,5% e 2,2%, somministrata con un flusso di gas freschi (FGF) pari a 0,4 L min<sup>-1</sup> utilizzando un sistema respiratorio circolare per animali da compagnia e la ventilazione controllata viene impostata in modo da mantenere la normocapnia. La frequenza cardiaca varia tra 84 e 92 battiti al minuto, la pressione arteriosa media tra 78 e 92 mmHg. Durante l'intervento non vengono registrati né movimenti volontari né risposta simpatica alla stimolazione chirurgica, anche se viene somministrato un bolo aggiuntivo di fentanil (0,05 mg IV) quando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa aumentano leggermente a seguito della manipolazione della radice nervosa. Il risveglio dall'anestesia non presenta problemi e il paziente viene estubato 165 minuti dopo la somministrazione subaracnoidea di morfina (durata dell'anestesia: 180 minuti). Il monitoraggio del dolore viene eseguito utilizzando la scala a

punteggio di Mathews (16): ogni 2 ore nel corso delle prime 48 ore, successivamente ogni 6 ore. Cinque minuti dopo l'estubazione il paziente è sveglio e risponde agli stimoli, ma si presenta ancora in decubito laterale, respira normalmente in aria ambiente e l'ossimetria pulsatile (SpO<sub>2</sub>) indica 95% di saturazione. Mezz'ora più tardi è in piedi, abbaia e si alza sulle zampe posteriori, è ansioso ma non presenta dolore. A questo punto viene somministrata una dose di acepromazina (0,1mg IV) e un'ora più tardi vengono somministrate acepromazina (0,1mg IV) e medetomidina (0,02 mg IV) nel tentativo di calmare il paziente e di prevenire un'eccessiva attività motoria. Da questo momento in poi il paziente risulta calmo e non sono quindi necessarie ulteriori somministrazioni. La valutazione del dolore, dal risveglio fino al momento della dimissione 5 giorni più tardi, dà esito a punteggi compresi tra 0 e 1. L'eventuale presenza di depressione respiratoria viene indagata attraverso il monitoraggio della frequenza respiratoria e dell'ossimetria pulsatile. Con il paziente che respira aria ambiente (FiO<sub>2</sub> 21%) la SpO<sub>2</sub> non scende mai al di sotto di 94%, né la frequenza respiratoria mai al di sotto di 10 respiri per minuto, né si riscontrano mai segni clinici di diminuzione dell'attività ventilatoria. Non si registrano nausea o vomito e il paziente viene alimentato con un piccolo pasto 8 ore dopo il risveglio dall'anestesia. Il catetere urinario viene rimosso 24 ore più tardi e da quel momento in poi la minzione si presenta normale. Non vengono segnalati né complicanze né sequele neurologiche alla puntura spinale. Prednisone e diazepam vengono continuati alla stessa dose e per la stessa via per altri 10 giorni.

### Discussione

I pazienti sottoposti a laminectomia dorsale possono, nel periodo post-operatorio, provare dolore intenso e ciò può provocare un prolungamento dei tempi di recupero, oltre ad un aumento della morbilità e delle complicazioni post-operatorie (17-19). Il dolore che consegue ad una laminectomia viene di solito trattato con oppioidi per via intramuscolare od endovenosa (17,20) e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (18,19), tuttavia in questi casi l'analgia può essere ottenuta anche con la somministrazione di oppioidi a livello spinale, là dove avviene la risposta nervosa. La somministrazione spinale è in grado di garantire una miglior analgesia, di diminuire la richiesta di analgesici nel post-operatorio e di ridurre al minimo gli effetti sistemici come ad esempio sedazione, depressione respiratoria e nausea (17,21,22). Tranne quando diversamente specificato il termine "analgia spinale" è stato fino ad oggi utilizzato genericamente per indicare la somministrazione sia epidurale che subaracnoidea (11), mentre il termine "anestesia spinale" si riferisce alla sola somministrazione subaracnoidea: nello scrivere il presente caso clinico ci siamo attenuti alle suddette definizioni. La morfina è un farmaco comunemente utilizzato per l'analgia neuroassiale dal momento che una singola somministrazione garantisce un'analgia spinale selettiva che perdura più a lungo rispetto ad altri oppioidi. Ciò è dovuto alla idrofilicità del farmaco, al suo ridotto volume di distribuzione, alla sua lunga permanenza nel liquor, alla sua lenta penetrazione ed eliminazione dal midollo (23). Sebbene queste caratteristiche facciano sì che il farmaco sia in grado di garantire analgesia anche in sedi distanti dalla sede di iniezione (24), esse stesse sono anche responsabili del fatto che l'insorgenza sia più lenta e che ci sia un maggior rischio di depressione respiratoria rispetto agli oppioidi lipofili (25). La somministrazione subaracnoidea di morfina è semplice e ripetibile, oltre a richiedere dosi inferiori rispetto alla somministrazione epidurale (9). Malgrado ciò è ancora diffusa la convinzione che tale via di somministrazione sia associata ad un maggior rischio di effetti collaterali quali nausea, ritenzione urinaria e depressione respiratoria ritardata (11). Sebbene gli effetti analgesici della morfina subaracnoidea siano in parte dose-

dipendenti, la diminuzione della dose permette di ridurre l'incidenza di effetti collaterali senza influenzare significativamente l'analgia (10,26). Proprio per questo la morfina subaracnoidea è diffusamente utilizzata nell'uomo per l'analgia postoperatoria, oltre che per il dolore cronico oncologico e non oncologico.

La somministrazione subaracnoidea di oppioidi rappresenta una valida opzione terapeutica ogniqualvolta sia possibile prevedere l'intensità del dolore postoperatorio e la durata dell'ospedalizzazione. Nell'uomo, dopo prostatectomia, un'unica somministrazione subaracnoidea di morfina ha dimostrato la stessa efficacia della somministrazione epidurale continua, ma è risultata meno costosa e più semplice da insegnare nell'ambiente clinico (27). Va tuttavia sottolineato che l'effetto analgesico della morfina subaracnoidea è in stretta relazione ai tempi di somministrazione: la somministrazione postoperatoria può risultare inefficace a causa della lenta insorgenza dell'effetto, mentre la somministrazione preoperatoria è di solito efficace e non causa effetti collaterali indesiderati se la dose è accuratamente adattata alla procedura chirurgica da eseguire (10,12,28,29).

Nell'uomo in corso di laminectomia vengono indifferentemente utilizzate l'anestesia generale, epidurale e spinale: tuttavia la somministrazione neuroassiale di anestetici locali e oppioidi garantisce una migliore analgesia e una minor incidenza di complicanze (17,20). È stato dimostrato che l'applicazione di morfina direttamente sulla dura subito prima di chiudere la breccia chirurgica garantisce maggiore analgesia rispetto alla somministrazione intramuscolare di oppioidi (30), mentre una singola somministrazione attraverso un catetere epidurale ha garantito analgesia di ottima qualità (31,32). Inoltre i pazienti che hanno ricevuto somministrazioni epidurali programmate hanno richiesto meno analgesici postoperatori (21,33), mentre l'infusione epidurale continua di fentanil ha garantito miglior analgesia con minor incidenza di effetti collaterali rispetto alla somministrazione sistemica di morfina (17).

Negli animali da compagnia l'utilizzo dell'analgia epidurale è stato proposto per il trattamento del dolore peri-operatorio e post-traumatico (8,34), dal momento che la somministrazione epidurale di oppioidi si è dimostrata efficace nel garantire analgesia (35,36) e che la morfina epidurale ha garantito analgesia di lunga durata anche lontano dalla sede di somministrazione grazie alla sua capacità di migrare cranialmente (8,37), come già illustrato in precedenza.

La somministrazione subaracnoidea di oppioidi è infrequente e di solito rappresenta un ripiego in caso di puntura accidentale della dura durante l'esecuzione di un'epidurale (13-15), nonostante la somministrazione subaracnoidea di fentanil sia già stata descritta in corso di anestesia spinale elettiva nel cane (38,39). Sebbene sia stato suggerito di ridurre la dose epidurale di morfina (0,1-0,3 mg/kg) del 50-60% in caso di iniezione subaracnoidea (8), in realtà non si sono mai accuratamente indagati clinicamente né dosi e volumi da somministrare né effetti collaterali o complicazioni legati al tale somministrazione. Per finire, per quanto ci è dato sapere, la somministrazione subaracnoidea di una bassa dose di morfina non è mai stata descritta in bibliografia veterinaria.

Anche se l'applicazione di morfina diluita direttamente sulla dura è stata descritta aneddoticamente in cani sottoposti a laminectomia dorsale a livello lombare (40), l'analgia neuroassiale centrale non viene di solito utilizzata a causa della diffusa convinzione che sia poco efficace (19) e che possa indurre gravi complicanze. Di conseguenza la via parenterale, transdermica e orale rappresentano le vie di somministrazione consigliate nel periodo perioperatorio.

Nel caso clinico qui riportato abbiamo somministrato nello spazio subaracnoideo 0,6 mg di morfina (0,031 mg/kg) priva di conservanti 45 minuti prima dell'inizio della chirurgia al fine di garantire analgesia di lunga durata nel postoperatorio. Prima dell'incisione chirurgica sono stati somministrati ketamina e

fentanil per controllare lo stimolo nocicettivo intraoperatorio e migliorare l'analgisia postoperatoria, secondo un approccio multimodale (41). L'analgisia postoperatoria è risultata eccellente con punteggi mai superiori ad 1 e non si è reso necessario somministrare alcun analgesico nel periodo postoperatorio. Neurologi e personale infermieristico si sono dimostrati molto sorpresi dalla rapidità con cui il paziente è ritornato alla normale attività nell'immediato postoperatorio, non dimostrando alcun dolore né durante il movimento né alle ripetute visite neurologiche di controllo. Nell'occasione abbiamo considerato che prednisone, diazepam e terapia multimodale abbiano contribuito in modo non significativo a tale recupero dal momento che pur utilizzandoli di routine non ci hanno garantito fino ad oggi un'analgisia postoperatoria altrettanto efficace.

L'efficacia della morfina nel controllo intraoperatorio della nocicezione non può essere ovviamente estrapolato sulla base di un singolo caso clinico, tuttavia non si sono registrati né movimenti volontari né attivazione simpatica in riposta allo stimolo chirurgico durante tutto l'intervento malgrado il basso dosaggio di fentanil utilizzato in infusione continua.

Sebbene possa essere interessante indagare l'effetto sulla pre-emptiva analgesia della somministrazione preoperatoria di morfina subaracnoidea rispetto alla sua somministrazione intraoperatoria, tuttavia la complessità nella genesi del dolore nelle patologie spinali potrebbe rendere difficile la valutazione del suo effetto antalgico. Se confrontata con la somministrazione subaracnoidea, l'applicazione sulla dura prima della chiusura della breccia chirurgica può dare luogo a notevole assorbimento sistemico dalla ferita stessa, inducendo così analgesia sistemica piuttosto che analgesia spinale selettiva.

La somministrazione subaracnoidea di morfina può causare depressione respiratoria ritardata, che si verifica di solito entro 6 - 10 ore dalla somministrazione ed è questo il motivo per cui il suo uso nell'uomo non è particolarmente diffuso. Sebbene alcuni autori abbiano suggerito che la frequenza respiratoria non è un metodo particolarmente sensibile per valutare la depressione respiratoria e che dovrebbe essere sostituito con una frequente valutazione clinica da parte di personale infermieristico specializzato di attività ventilatoria e stato di coscienza (9), tuttavia essa viene tuttora ampiamente utilizzata nell'uomo per valutare la depressione respiratoria causata dagli oppioidi, per qualsiasi via siano essi somministrati (29). Se confrontata alla frequenza respiratoria, l'ossimetria pulsatile viene considerata un monitoraggio della depressione respiratoria molto più sensibile: ipossiemia, ipossiemia grave ed ipossiemia gravissima sono state definite rispettivamente come valori di saturazione inferiori a 94% per più di 6 minuti/ora, inferiori a 90% e inferiori a 85% per più di 20 secondi (42).

E' stato ipotizzato che la depressione respiratoria postoperatoria sia dovuta ad una combinazione di diversi fattori, dal momento che alcuni pazienti sviluppano ipossiemia pur non avendo ricevuto oppioidi spinali (12,43). Gli stessi autori hanno dimostrato che l'apnea notturna fisiologica da luogo ad episodi di ipossiemia, nei quali quindi si riconosce una causa ostruttiva e non una causa nervosa centrale. E' interessante notare come l'ipossiemia grave e gravissima siano state messe in relazione ad un diminuito stato di coscienza, come in caso di sedazione residua, a somministrazione perioperatoria di oppioidi sistemici

in pazienti che avevano già ricevuto oppioidi spinali e all'utilizzo di sistemi che prevedono il bolo a domanda (PCA) da parte del paziente (31,43).

Anche se l'incidenza di depressione respiratoria in cani trattati con oppioidi sistemici o epidurali viene considerata un'evenienza rara (19), in realtà non siamo a conoscenza di studi clinici che abbiano valutato questo aspetto in corso di analgesia spinale nel cane. Al fine di riconoscere prontamente eventuali episodi di depressione respiratoria abbiamo monitorato la saturazione con un ossimetro pulsatile Nellcor BPB-75 Oximax: una sonda a clip per uso veterinario è stata applicata sul labbro del paziente in una zona non pigmentata e con pelo bianco e, dopo aver ottenuto un segnale di ottima qualità, sono stati registrati in continuo i valori di saturazione per 3 minuti. Contemporaneamente un'infermiera specializzata ha valutato clinicamente la ventilazione e lo stato di sedazione del paziente.

La ritenzione urinaria è un effetto collaterale ben riportato della somministrazione spinale di oppioidi, tuttavia è stato ipotizzato che gli animali in grado di mantenere la stazione quadrupedale e di camminare siano anche in grado di urinare spontaneamente (35). In questo caso è stato impossibile valutare questo effetto collaterale dal momento che in tutti i pazienti sottoposti a laminectomia cervicale nel nostro ospedale viene applicato un catetere vescicale da mantenere in sede nel postoperatorio. In questo caso il catetere è stato rimosso dopo 24 ore e da allora in poi la minzione è risultata essere normale.

Nausea e vomito non sono effetti collaterali frequenti negli animali che ricevono oppioidi spinali in anestesia generale, sebbene siano stati riportati in animali sottoposti ad analgesia spinale continua con catetere (35,36). Il nostro paziente non ha avuto alcun episodio di vomito al risveglio dall'anestesia generale ed ha iniziato ad alimentarsi 8 ore dopo il risveglio dall'anestesia.

Per concludere, nella presente segnalazione abbiamo descritto la somministrazione di una bassa dose di morfina per l'analgisia postoperatoria in un cane sottoposto a laminectomia cervicale ed abbiamo discusso vantaggi e svantaggi di tale somministrazione sulla base della letteratura internazionale al momento disponibile. L'analgisia postoperatoria ottenuta si è rivelata ottima e non si sono registrati né complicazioni né effetti collaterali. Si rendono pertanto necessari ulteriori studi per definire i reali vantaggi e svantaggi della somministrazione subaracnoidea di morfina per il controllo del dolore postoperatorio in cani sottoposti a chirurgia spinale, per identificarne la dose più efficace e per valutarne l'effetto sul controllo dello stimolo nocicettivo nel periodo intraoperatorio.

#### *Ringraziamenti*

Gli autori desiderano ringraziare il dott. Federico Corletto, Dipl ECVA, MRCVS per la revisione critica delle bozze; la dott.ssa Jacqueline C Brearley, PhD, DVA, Dipl ECVA, MRCVS, Capo del dipartimento di Anestesia all'Animal Health Trust per aver incoraggiato l'utilizzo e lo sviluppo di tecniche di anestesia locoregionale in questo istituto; i neurologi, gli anestesisti, i radiologi e il personale infermieristico dell'Animal Health Trust per il loro aiuto e il loro sostegno durante il caso oggetto della presente segnalazione.

#### *Bibliografia*

1. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83:757-65.
2. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-36.
3. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
4. Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after



- colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1083-9.
5. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1076-82.
  6. Bier A. Versuche über Kokainisierung des Rückenmarks (in German). *Dtsch Z Chir* 1899;51:361-9.
  7. Cuillé J, Sendrail M. Analgesie cocainique par voie rachidienne (in French). *Revue Veterinaire* 1901;26:98-103.
  8. Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:859-74.
  9. Chadwick HS, Ready LB. Intrathecal and epidural morphine sulfate for post-cesarean analgesia--a clinical comparison. *Anesthesiology* 1988;68:925-9.
  10. Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y. Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1990;70:168-71.
  11. Rawal N. Spinal opioids. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1997;10:350-5.
  12. Slappendel R, Weber EW, Dirksen R et al. Optimization of the dose of intrathecal morphine in total hip surgery: a dose-finding study. *Anesth Analg* 1999;88:822-6.
  13. Heath RB, Broadstone RV, Wright M, Grandy JL. Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia. *Compend of Contin Educ Pract Vet (Small Animal)* 1989;11:50-5.
  14. Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. Third ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996:426-47.
  15. Kona-Boun JJ, Pibarot P, Quesnel A. Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2003;30:257-64.
  16. Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1997;10:122-9.
  17. Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K. Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg* 1995;80:511-4.
  18. Raisis AL, Brearley JC. Anaesthesia, analgesia and supportive care. In: Platt SR, Olby NJ, eds. *BSAVA manual of canine and feline neurology*. Third ed.: BSAVA, 2004:337-54.
  19. Sharp NJH, Wheeler SJ. Postoperative care. In: Sharp NJH, Wheeler SJ, eds. *Small animal spinal disorders. Diagnosis and surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2005:339-62.
  20. Jellish WS, Thalji Z, Stevenson K, Shea J. A prospective randomized study comparing short- and intermediate-term perioperative outcome variables after spinal or general anesthesia for lumbar disk and laminectomy surgery. *Anesth Analg* 1996;83:559-64.
  21. Ozuna J, Snyder G. An experience with epidural morphine in lumbar surgery patients. *J Neurosci Nurs* 1987;19:235-9.
  22. Fletcher JE. Spinal and epidural opioids. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1991;4:563-7.
  23. Ummerhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000;92:739-53.
  24. Gray JR, Fromme GA, Nauss LA et al. Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 1986;65:873-6.
  25. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94:888-906.
  26. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia* 1996;51:871-3.
  27. Brown DR, Hofer RE, Patterson DE et al. Intrathecal anesthesia and recovery from radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 2004;100:926-34.
  28. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ et al. Intrathecal morphine and clonidine for coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2003;90:300-3.
  29. Caranza R, Jeyapalan I, Buggy DJ. Central neuraxial opioid analgesia after caesarean section: comparison of epidural diamorphine and intrathecal morphine. *Int J Obstet Anesth* 1999;8:90-3.
  30. Bourke DL, Spatz E, Motara R et al. Epidural opioids during laminectomy surgery for postoperative pain. *J Clin Anesth* 1992;4:277-81.
  31. Barron DW, Strong JE. Postoperative analgesia in major orthopaedic surgery. Epidural and intrathecal opiates. *Anaesthesia* 1981;36:937-41.
  32. Reichtine GR, Reinert CM, Bohlman HH. The use of epidural morphine to decrease postoperative pain in patients undergoing lumbar laminectomy. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:113-6.
  33. Ray CD, Bagley R. Indwelling epidural morphine for control of post-lumbar spinal surgery pain. *Neurosurgery* 1983;13:388-93.
  34. Hansen B. Acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30:899-916.
  35. Hansen BD. Epidural catheter analgesia in dogs and cats: technique and review of 182 cases (1991-1999). *JVECC* 2001;11:95-103.
  36. Troncy E, Junot S, Keroack S et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:666-72.
  37. Valverde A, Dyson DH, McDonnell WN. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth* 1989;36:629-32.
  38. Novello L, Stefanelli E, Carobbi B, Scandone M. Doppia osteosintesi in anestesia regionale in paziente ASA 4. Proceedings 50th SCIVAC Conference. Rimini, Italy: EV, 2005: 368.
  39. Novello L, Corletto F. Combined Spinal-Epidural anesthesia in a dog. *Vet Surg* 2006;35:191-7.
  40. Platt SR. Direct application of diluted morphine on the dura after lumbar laminectomy in dogs. Personal communication. Newmarket, 2004.
  41. Kehlet H. 1993 John J. Bonica Lecture. Postoperative pain relief. A look from the other side. *Reg Anesth* 1994;19:369-77.
  42. Stevens JD, Braithwaite P, Corke CF et al. Double-blind comparison of epidural diamorphine and intramuscular morphine after elective caesarean section, with computerised analysis of continuous pulse oximetry. *Anaesthesia* 1991;46:256-9.
  43. Wheatley RG, Somerville ID, Sapsford DJ, Jones JG. Postoperative hypoxaemia: comparison of extradural, i.m. and patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:267-75.