



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA VETERINARIA**

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie

TESI DI LAUREA

**COMPARAZIONE TRA 2 GRUPPI, BUPIVACAINA IPERBARICA VERSUS BUPIVACAINA
IPERBARICA + MORFINA SPINALI, IN CANI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA DEL
GINOCCHIO**

RELATORE: CH.MO PROF. ROBERTO BUSETTO

CORRELATORE: DOTT. PAOLO FRANCI

LAUREANDA

FRANCESCA DAL LAGO

ANNO ACCADEMICO 2008 - 2009

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1. Cenni storici.....	3
1.2. Vantaggi dell'anestesia loco-regionale.....	4
1.3. Anestesia loco-regionale in Medicina Veterinaria.....	6
1.4. Anatomia della colonna vertebrale.....	7
1.4.1. Articolazioni intervertebrali.....	9
1.4.2. Meningi.....	10
1.4.3. Liquido cefalorachidiano.....	12
1.5. Conformazione esterna e topografia del midollo spinale	13
1.6. Conformazione interna del midollo spinale.....	17
1.6.1. Sostanza grigia.....	18
1.6.2. Sostanza bianca.....	20
1.7. Struttura del midollo spinale.....	21
1.7.1. Sostanza grigia.....	21
1.7.1.1. Nevroglia.....	21
1.7.1.2. Cellule nervose.....	22
1.7.2. Sostanza bianca.....	23
1.7.2.1. Organizzazione generale.....	23
1.7.2.2. Radici dorsali dei nervi spinali.....	24
1.7.2.3. Cordone dorsale.....	27
1.7.2.4. Cordone laterale.....	29
1.7.2.5. Cordone ventrale.....	35
1.7.2.6. Radici ventrali dei nervi spinali.....	37
1.7.3. Vasi del midollo spinale.....	38
1.8. Propriocezione.....	39
1.9. Sistema afferente somatico.....	41
1.10. Riflessi perineali e dell'arto pelvico.....	44
1.11. Sistema nervoso autonomo.....	46

1.12. Il dolore.....	49
1.13. Il dolore acuto e la “preemptive” analgesia.....	51
1.14. Le scale del dolore.....	52
1.15. Meccanismo d’azione degli anestetici locali.....	55
1.16. Fattori esterni che influenzano il blocco nervoso.....	59
1.17. Bupivacaina.....	61
1.17.1. Bupivacaina iperbarica.....	62
1.18. Tossicità degli anestetici locali.....	63
1.19. Cinetica della rachianestesia.....	65
1.20. Alterazioni fisiologiche indotte dalla spinale.....	71
1.21. Vantaggi della rachianestesia.....	73
1.22. Svantaggi della rachianestesia.....	74
1.23. Somministrazione intratecale di oppioidi.....	75
2. SCOPO.....	77
3. MATERIALI E METODI.....	79
4. RISULTATI.....	85
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	93
6. BIBLIOGRAFIA.....	99
7. RINGRAZIAMENTI.....	105

1. INTRODUZIONE

1.1. CENNI STORICI

Il primo vero esempio di anestesia si realizza il 16 ottobre 1846, quando William T.G. Morton dimostra, nel Massachusetts General Hospital di Boston (USA), l'anestesia chirurgica indotta dai vapori di etere solforico. Tuttavia nei secoli precedenti alla dimostrazione di Morton, si utilizzavano molteplici tecniche per ottenere l'insensibilità, come l'alcol etilico; inoltre William E. Clarke (di Rochester, New York), allora studente di medicina al Berkshire Medical College in Massachusetts), e Crawford Long (medico in Georgia) somministrarono l'etere solforico, utilizzando un tovagliolo, per indurre l'anestesia l'uno per l'estrazione di un dente e l'altro per la rimozione di un tumore sul collo, 4 anni prima del lavoro pubblicato da Morton.

La storia dell'anestesia regionale ha inizio nel 1884, quando Carl Koller (Vienna General Hospital) applica della cocaina nel sacco congiuntivale di una rana, per anestetizzare la cornea.

La prima iniezione spinale viene eseguita nel 1885 da James Leonard Corning (neurologo di New York), che inietta in un cane della cocaina al 2% nello spazio "situato tra i processi spinosi di due delle vertebre dorsali inferiori" e ottiene, in 5 minuti, l'anestesia degli arti posteriori.

Nel 1887 Heinrich Quincke, a Kiel in Germania, svolge la prima puntura lombare a scopo terapeutico e nel 1889 Augustus Karl Gustav Bier, chirurgo tedesco, inietta cocaina nello spazio subaracnoideo per ottenere insensibilità al dolore per scopi chirurgici.

Nel 1899 Rudolf Matas impiega la morfina per prolungare l'effetto della cocaina e per diminuire ansia e agitazione.

Nel 1907 Arthur Barker (Inghilterra) utilizza la stovaina (idrocloreuro di amilocaina), un anestetico derivato dalla cocaina ma con tossicità inferiore, e nel 1908 vi aggiunge glucosio al 5% per ottenere una soluzione iperbarica rispetto al liquido cefalorachidiano.

Nel 1921 Kaiser svolge una completa descrizione delle complicanze immediate e tardive dell'anestesia subaracnoidea.

Negli anni successivi vengono svolte altre numerose ricerche, riguardanti l'anestesia subaracnoidea:

- nel 1940 Lemmon introduce la spinale continua nella pratica clinica utilizzando un ago *malleabile* lasciato in situ
- nel 1945 Tuohy svolge il primo inserimento di un catetere (ureterale) nello spazio subaracnoideo
- nel 1976 Yaksh & Rudy dimostrano nell'animale che la morfina via spinale induce analgesia segmentaria
- nel 1977 Wang esegue una comunicazione preliminare sull'uso della morfina spinale nell'uomo nel dolore da cancro
- nel 1979 Wang e colleghi sviluppano il primo studio clinico completo sull'azione antalgica della morfina spinale
- nel 1989 Vincenti e colleghi effettuano il primo studio clinico completo sulla spinale *superselettiva* unilaterale in *regime ambulatoriale*
- nel 1990 Hurley & Lambert introducono microcateteri spinali (32 gauge) a livello lombare
- nel 1990 Vincenti e colleghi sperimentano la microspinale continua a livello toracico e cervicale.

1.2. VANTAGGI DELL'ANESTESIA LOCO-REGIONALE

L'anestesia neuroassiale comprende l'anestesia locale, per via topica o infiltrazione locale (extravascolare) e l'anestesia locoregionale, eseguibile tramite

infiltrazione intravenosa, blocco dei nervi periferici o blocco nervoso centrale (epidurali, spinali).

Secondo Crile (1911) l'anestesia generale deve proteggere il cervello dallo sforzo psichico dell'operazione, mentre l'anestesia regionale esclude gli impulsi nocicettivi provenienti dal sito della chirurgia.

Lundy (1926) propone il sollievo dal dolore intraoperatorio associando premedicazione, anestesia regionale e una leggera anestesia generale.

Sir Robert Macintosh (1953) sostiene che l'analgesia locale, da sola o combinata con l'anestesia generale, è teoricamente giustificata in ogni intervento a livello addominale.

Moore e Bonica (1950) combinano il blocco del plesso brachiale e l'anestesia spinale per la chirurgia delle estremità superiori.

Al giorno d'oggi il periodo anestesilogico intraoperatorio in Medicina Umana è diventato così sicuro, che risulta molto difficile comparare morbilità e mortalità delle anestesi regionale e generale (Forrest J.B., 1990). È più facile confrontare le due tecniche in regimi che comprendono l'anestesia regionale nella completa gestione perioperatoria. È in questi casi che diminuisce la morbilità, aumenta la soddisfazione dei pazienti e si abbassano i costi dell'ospedalizzazione; questi miglioramenti sono stati dimostrati per pazienti ad alto rischio sottoposti ai più frequenti interventi chirurgici (Christopherson R, et al. 1993; Yeager MP et al. 1987).

L'anestesia regionale deve provvedere il miglior bilanciamento tra il blocco e l'aggiunta di anestetici intravenosi o inalatori. L'introduzione dell'infusione di propofol nella pratica anestesilogica permette la rapida sedazione e il veloce ritorno allo stato di allerta (Smith et al. 1994).

Oggi, in Medicina Umana i blocchi nervosi regionali vengono impiegati per:

- anestesia clinica, in particolare nel trauma, in ortopedia, urologia, ginecologia e chirurgia addominale
- ostetricia
- analgesia postoperatoria
- terapia del dolore.

1.3. ANESTESIA LOCO-REGIONALE IN MEDICINA VETERINARIA

Le tecniche di anestesia locale e regionale si stanno diffondendo nel trattamento del dolore perioperatorio, sia nei cani sia nei gatti. Negli anni recenti una miglior conoscenza della patofisiologia del dolore perioperatorio ha costituito la base per lo sviluppo di queste tecniche. Il trauma chirurgico e l'infiammazione, danno sensibilizzazione del sistema nervoso periferico e, i conseguenti ripetuti impulsi nocicettivi, sensibilizzano i neuroni del corno dorsale del midollo spinale. Dato che le tecniche di anestesia locale e regionale sono le sole procedure analgesiche che danno il blocco completo degli impulsi nocicettivi periferici, esse risultano il modo più efficace per prevenire la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e lo sviluppo del dolore patologico.

La risposta allo stress del trauma chirurgico interferisce con le funzioni emostatica, metabolica e immunologica; ciò aumenta morbilità e mortalità perioperatorie. In linea teorica, l'uso preoperatorio di tecniche anestesologiche locali e regionali attenua la risposta neuroendocrina e riduce significativamente l'incidenza di complicanze.

L'uso preoperatorio di queste tecniche riduce anche il fabbisogno di anestetico inalatorio e l'automatismo della risposta allo stimolo chirurgico.

Questi effetti migliorano la funzione cardiopolmonare intraoperatoria e facilitano una rapida ripresa dall'anestesia nel postoperatorio.

Gli anestetici locali vengono spesso utilizzati, nel periodo perioperatorio, in associazione a oppioidi, α_2 -agonisti, anestetici dissociativi e antinfiammatori, come parte di un regime multimodale di controllo del dolore. Possono essere facilmente incorporati in piani di anestesia e del controllo del dolore di cani e gatti sottoposti a molti tipi di procedure chirurgiche.

Tuttavia l'anestesia locoregionale è poco diffusa negli animali d'affezione, a causa della limitata conoscenza dei materiali utilizzati per tale pratica, della scarsa importanza attribuita al trattamento del dolore perioperatorio, della necessità di acquisire una certa manualità e dell'errata convinzione che i tempi di esecuzione siano sensibilmente più lunghi rispetto all'utilizzo della sola anestesia generale.

Inoltre, la documentazione presente in letteratura è molto scarsa e gli unici studi clinici riguardano l'anestesia epidurale, mentre non sono ancora stati portati a termine studi su farmaci, dosi, volumi ed effetti collaterali dell'anestesia spinale nel cane e nel gatto.

Per quanto riguarda l'anestesia subaracnoidea nel cane, fino a questo momento, si può far riferimento alle sole pubblicazioni di Novello in *Veterinary Surgery* (Novello, 2006) e in *Veterinary and Comparative Orthopedics and Traumatology* (Novello et al., 2008), dove sono riportate la tecnica continua spinale-epidurale e quella spinale isobarica, confermando i vantaggi già ampiamente descritti in medicina umana.

1.4. ANATOMIA DELLA COLONNA VERTEBRALE

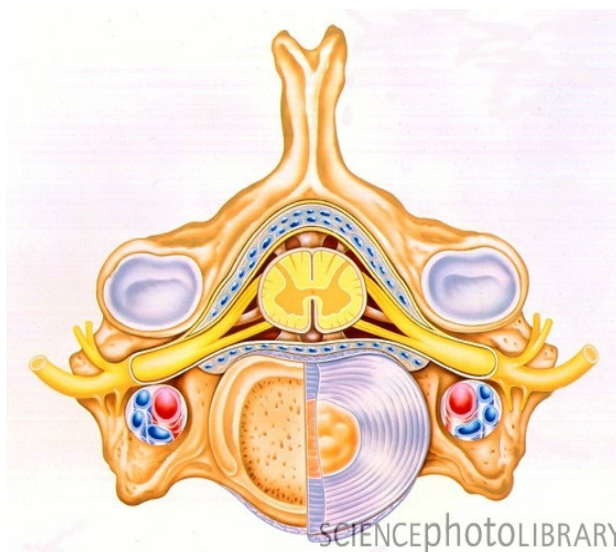


Fig. 1.1. Anatomia della colonna vertebrale in sezione trasversale
(www.sciencephoto.com)

La colonna vertebrale è costituita dalla vertebre, che con il loro foro intervertebrale formano il canale vertebrale, che accoglie e protegge il midollo spinale.

La colonna vertebrale del cane è costituita da sette vertebre cervicali, tredici toraciche, sette lombari, tre sacrali e un numero variabile di vertebre coccigee. Le vertebre di ogni regione presentano una specifica morfologia, tuttavia è possibile

individuare una struttura base, infatti ciascuna vertebra si compone di tre parti fondamentali: il corpo, l'arco e i processi.

Il corpo rappresenta la porzione ventrale della vertebra e ha la forma di un prisma triangolare o di un cilindroide, la sua faccia craniale è convessa, la faccia caudale è invece concava; queste facce, tramite l'interposizione di dischi intervertebrali, permettono l'unione tra due vertebre contigue.

Sopra la superficie dorsale del corpo è teso l'arco della vertebra e queste due strutture formano i fori intervertebrali, che unendosi originano il canale vertebrale.

Il canale vertebrale presenta delle dilatazioni, in corrispondenza delle intumescenze del midollo spinale; perciò il suo diametro è maggiore a livello della prima e della seconda vertebra cervicale, al confine tra vertebre cervicali e toraciche e nella regione lombare.

Le incisive craniale e caudale, due intaccature dell'arco vertebrale nei due tratti di origine del corpo, di due vertebre contigue delimitano i fori intervertebrali, che permettono il passaggio dei nervi spinali che escono dal canale vertebrale.

I processi vertebrali, propri di ogni vertebra, sono: un processo spinoso, due processi trasversi, quattro processi articolari e, nelle vertebre toraciche e lombari, due processi mammillari. Inoltre nei carnivori le ultime vertebre toraciche e le lombari presentano due processi accessori.

Il processo spinoso si eleva a livello della linea mediana, dalla sommità dell'arco, mentre i processi trasversi sporgono ai due lati dell'arco vertebrale. I processi articolari craniali e caudali originano dall'arco, ai lati del processo spinoso, e sono orientati in senso craniale e caudale. I processi mammillari sono orientati in senso craniale e si localizzano tra i processi trasversi e i processi articolari craniali. I processi accessori sporgono caudalmente, uno per lato, tra il processo trasverso e il processo articolare caudale.

Il cane possiede sette vertebre lombari, caratterizzate da un lungo corpo e facce articolari quasi piane. Procedendo dalla prima all'ultima il corpo diventa sempre più largo e appiattito dorso-ventralmente e, parallelamente, anche il foro intervertebrale diventa più ampio. I primi tre o quattro corpi vertebrali sono

provvisti di una cresta ventrale, che scompare nei successivi. I processi spinosi presentano un'altezza decrescente, sono ristretti all'estremità e sono obliqui in direzione craniale. I processi trasversi sono lunghi, piegati in direzione cranio-ventrale e sovrapposti alla vertebra precedente. I processi articolari presentano superfici poco incurvate e orientate sagittalmente, perciò nella colonna lombare non sono possibili movimenti di flessione laterale. I processi mammillari sono molto rilevati nelle prime vertebre lombari e si riducono nelle ultime, allontanandosi dal piano mediano.

1.4.1. ARTICOLAZIONI INTERVERTEBRALI

Tra le estremità craniale e caudale dei corpi vertebrali sono interposti i dischi intervertebrali, che sono costituiti dal nucleo polposo e dall'anello fibroso, che circonda il nucleo stesso e copre le facce terminali dei corpi vertebrali. Il nucleo polposo si trova nel centro dei movimenti della colonna vertebrale e, quando questa viene sottoposta a carico, esso agisce come un cuscinetto ad acqua che ripartisce la pressione in tutte le direzioni. I dischi intervertebrali agiscono come freni elastici nei movimenti reciproci delle singole vertebre.

Le articolazioni dei processi articolari sono artrodie e in esse il movimento avviene parallelamente alle facce articolari.

Per quanto riguarda i legamenti della colonna vertebrale si possono distinguere legamenti corti (gialli, interspinosi e intertrasversari), che collegano tra loro vertebre vicine, e legamenti lunghi (longitudinali dorsale e ventrale, nucale e sopraspinoso), che si inseriscono su più vertebre.

I legamenti gialli sono tesi, in forma di lamine elastiche, tra gli archi di vertebre adiacenti e coprono gli spazi interarcuali.

I legamenti interspinosi sono tesi tra i processi spinosi e, nei carnivori, a livello delle vertebre dorsali e lombari si trovano, al loro posto, fibre muscolari.

I legamenti intertrasversari passano a ponte sugli spazi intertrasversari delle vertebre lombari.

Il legamento longitudinale dorsale si trova nel canale vertebrale, sulla superficie dorsale dei corpi vertebrali; prende attacco sul rilievo legamentoso di tale superficie e sui dischi intervertebrali, estendendosi dal dente dell'epistrofeo all'osso sacro e, nei carnivori, fino alle prime vertebre coccigee.

Il legamento longitudinale ventrale si estende dall'ottava o nona vertebra dorsale al sacro ed è applicato alla superficie ventrale dei corpi vertebrali e ai dischi intervertebrali.

Il legamento nucale, di natura elastica, prende origine, nel cane, dal processo spinoso dell'epistrofeo e, continuandosi caudalmente nel legamento sopraspinoso, raggiunge il sacro.

1.4.2. MENINGI

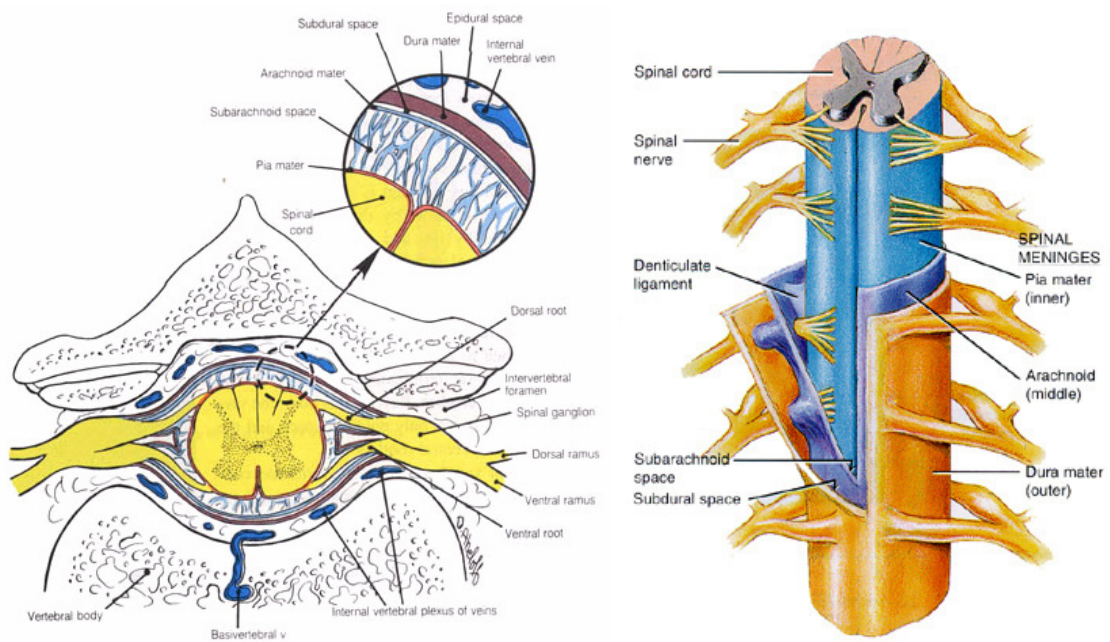


Fig. 1.2. e 1.3. Visione delle meningi che avvolgono il midollo spinale

L'encefalo e il midollo spinale sono circondati da tre lamine connettivali continue, le meningi, che presentano funzioni di protezione, sostegno e nutrimento. Dall'esterno all'interno si distinguono dura madre, aracnoide e pia madre. Le meningi presentano delle sostanziali differenze topografiche tra la porzione cranica e quella vertebrale.

La dura madre nella regione cranica è fusa con l'endostio e se ne separa solo a livello dei seni venosi. Da essa inoltre originano due prolungamenti cerebrali, la falce cerebrale e il tentorio del cervelletto, che attutiscono i movimenti dell'encefalo.

A livello vertebrale la dura madre è separata dalla parete ossea del canale vertebrale dallo spazio epidurale, che presenta ampiezza variabile e contiene tessuto connettivo lasso, grasso e il plesso venoso vertebrale interno. Queste strutture forniscono protezione e attutiscono i movimenti del midollo spinale all'interno del canale vertebrale. Caudalmente la dura madre si unisce alle altre due meningi, formando il filamento terminale, una lacinia fibrosa che, a livello coccigeo, si salda alla superficie dorsale del canale vertebrale.

La dura madre è separata dall'aracnoide dallo spazio subdurale, una sottile fessura che contiene un liquido chiaro simile alla linfa, normalmente presente in piccole quantità. La porzione spinale di questo spazio è attraversata, su entrambi i lati, da una serie di piccoli legamenti triangolari che formano il legamento denticolato e si inseriscono, alternandosi con le zone d'origine dei nervi spinali, tra la pia madre e la dura madre, contribuendo così alla sospensione del midollo spinale.

L'aracnoide è una membrana poco resistente, esternamente modellata sulla dura madre, mentre internamente aderisce alla pia madre per mezzo di numerose trabecole e filamenti, costituiti da fibre elastiche e collagene, che formano una sorta di ragnatela, da cui deriva il nome di questa meninge.

Lo spazio sottostante l'aracnoide, che nel vivente contiene liquido cefalorachidiano, viene chiamato spazio subaracnoideo. Esso, in precise aree encefaliche, presenta delle dilatazioni (cisterne), mentre a livello spinale, si dilata solo attorno al cono midollare, semplificando così l'accesso al canale vertebrale attraverso lo spazio lombosacrale.

La pia madre riveste intimamente la superficie esterna dell'encefalo e del midollo spinale, contiene fibroblasti e macrofagi e la sua funzione principale è nutrire il sistema nervoso centrale, attraverso i numerosi vasi in essa contenuti.

Tutte e tre le meningi formano delle guaine attorno alle radici dei nervi cranici e spinali, ma, mentre nella regione cervicale i primi cinque nervi hanno, nel cane, una guaina comune sia alla radice sensitiva sia a quella motrice, i rimanenti mostrano una guaina durale propria a ciascuna delle due radici (McClure, 1964).

1.4.3. LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

Il liquido cefalorachidiano (LCR), chiamato anche liquor o liquido cerebrospinale, è un fluido incolore e trasparente contenuto nel sistema ventricolare dell'encefalo, nel canale endomidollare e nello spazio subaracnoideo.

Questo liquido presenta molteplici funzioni: funge da cuscinetto ammortizzando l'encefalo e il midollo spinale, modula le variazioni pressorie all'interno del cranio, mantiene l'equilibrio biochimico del sistema nervoso centrale grazie al suo elevato potere tampone, drena prodotti di rifiuto e trasporta nutrienti, neurotrasmettitori e sostanze neuroendocrine.

Il volume totale del liquido cefalorachidiano viene prodotto e assorbito circa da 3 a 5 volte al giorno. Il liquor è prodotto continuamente, $0,035 \pm 0,002$ ml/min (Cserr, 1965) a livello dei plessi corioidei, che sono costituiti da un'estroflessione di tessuto endomidollare modificato (epitelio corioideo), all'interno del quale si snoda una fitta rete vascolare (tela corioidea) derivante dalla pia madre. Si forma per ultrafiltrazione del sangue attraverso la barriera ematoencefalica, tramite processi di trasporto attivo.

Inizialmente circola nel sistema ventricolare, è spinto in avanti dalla pressione di filtrazione e dall'attività delle ciglia di cui sono fornite le cellule endomidollari, poi esce dall'encefalo attraverso le aperture laterali del quarto ventricolo.

Il liquor, dopo aver bagnato l'encefalo e il midollo spinale, torna nel sistema vascolare attraverso i villi aracnoidei, estroflessioni dell'aracnoide e dello spazio subaracnoideo, che perforano la dura madre ed entrano nel seno venoso sagittale dorsale dell'encefalo. Una quantità più ridotta di liquor scorre lungo i

cappucci meningei, che circondano le origini dei nervi cranici e spinali, dove può essere riassorbito dai vasi linfatici perineurali.

Nel cane la quantità di liquor presente varia da 0,9 a 16 ml, con valori medi di 6,5-7 ml (Fankhauser, 1963), con un peso specifico compreso tra 1,004 e 1,006. Rispetto al plasma possiede una concentrazione inferiore di ioni calcio, potassio e sodio e una maggiore concentrazione di ioni magnesio e cloro (Davson et al., 1987). La quantità di proteine liquorali è molto scarsa rispetto al plasma e mediante tracciato elettroforetico si nota che sono così composte: 5% prealbumine, 30-40% albumine, 24-31% α -globuline, 19-30% β -globuline e 6-9% γ -globuline (Sorjonen et al., 1989).

Nel liquor sono presenti scarse cellule:

- gli eritrociti dovrebbero essere assenti o inferiori a 5 cellule per mm^3 , ma non di rado possono essere presenti in quantità maggiori, per la contaminazione ematica che si può verificare in corso di prelievi o iniezioni
- i globuli bianchi normalmente sono inferiori a 8 cellule per mm^3 (Chrisman, 1992) e sono rappresentati prevalentemente da linfociti e monociti.

Nel liquor la concentrazione di glucosio (glicorrachia) fisiologicamente non supera l'80-90% della glicemia (Cooke e Denicola, 1988).

Infine sporadicamente si possono riscontrare cellule di sfaldamento provenienti dalle leptomeningi e dai plessi corioidei, qualche plasmacellula e cellule ependimali.

1.5. CONFORMAZIONE ESTERNA E TOPOGRAFIA DEL MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale è la porzione del sistema nervoso centrale contenuta all'interno del canale vertebrale e dà impianto, su ciascun lato, ai nervi spinali, costituiti da radici dorsali e ventrali.

Ogni nervo spinale fornisce l'innervazione a un territorio del corpo derivato da un somite. A causa della modalità di sviluppo delle vertebre esso esce dal canale vertebrale attraverso il foro intervertebrale corrispondente. Per convenzione

porta l'aggettivo e il numero delle vertebra che lo precede e il segmento di midollo spinale, che dà attacco al paio di nervi di cui fa parte, condivide questa denominazione.

Come la colonna vertebrale, anche il midollo spinale è suddiviso in parte cervicale, toracica, lombare, sacrale e coccigea (caudale).

Come regola generale ci sono tanti segmenti e tante paia di nervi spinali quante sono le vertebre. Tuttavia, poiché il primo paio di nervi spinali passa attraverso i fori vertebrali laterali dell'atlante e il secondo paio passa tra l'atlante e l'epistrofeo, in tutte le specie di Mammiferi esistono otto segmenti spinali cervicali e otto paia di nervi cervicali, ciascuno dei quali, a eccezione dell'ultimo paio, porta il numero della vertebra che segue.

In ciascuna specie il numero di segmenti spinali è uguale a quello delle vertebre nelle parti toracica, lombare e sacrale. La parte coccigea possiede un numero di segmenti spinali inferiore a quello delle vertebre della coda, 6 o 7 nel cane e nel gatto e 3 nell'uomo.

L'evoluzione del midollo spinale e i suoi rapporti con il canale vertebrale nel corso dello sviluppo hanno come conseguenza una discordanza volumetrica e topografica tra le sue diverse parti e le regioni omonime della colonna vertebrale.

La lunghezza e il diametro del midollo spinale variano considerevolmente da una specie all'altra e, soprattutto nel cane, da una razza all'altra, in funzione della mole. Il diametro è inferiore rispetto a quello della colonna vertebrale e non è uniforme per tutta la lunghezza del midollo spinale. A livello dell'emergenza dei nervi destinati agli arti, il considerevole aumento del numero dei neuroni ha come conseguenza un aumento del volume della sostanza grigia e del midollo spinale stesso. I nervi degli arti toracici emergono dagli ultimi segmenti cervicali e, in via accessoria, dai primi due toracici; a questo livello si trova l'intumescenza cervicale, un rigonfiamento che inizia a livello di C6 nel cane e nel gatto e C4 nell'uomo. A livello dell'emergenza dei nervi per gli arti pelvici si forma l'intumescenza lombare, che corrisponde agli ultimi segmenti lombari (4 nei carnivori e nell'uomo) e al primo o ai primi due sacrali.

Fissato e come sospeso nel canale vertebrale il midollo spinale segue esattamente le inflessioni della colonna vertebrale; presenta perciò due curvature, una cervicale a concavità dorsale e una toracolombare meno pronunciata a concavità ventrale.

Il midollo spinale è bianco lattescente, consistente e leggermente elastico. Quasi cilindrico è più largo che alto, soprattutto a livello delle intumescenze.

Il leggero appiattimento dorsoventrale del midollo spinale permette di individuare due facce, dorsale e ventrale, e due margini, laterali e simmetrici.

La faccia dorsale mostra, sulla linea mediana, il solco mediano dorsale e dà impianto, su ciascun lato, alle radici dei nervi spinali, formate da piccoli fasci dissociati di fibre che convergono lateralmente per attraversare assieme la dura madre. La loro penetrazione nel midollo spinale avviene su una linea longitudinale appena interrotta da nervi consecutivi, a livello della quale si presenta, più o meno distinguibile a seconda delle specie e del tratto considerato, un solco laterale dorsale appena accennato, che delimita, assieme al solco mediano dorsale, il cordone dorsale. Nella regione cervicale quest'ultimo è suddiviso da un leggero solco intermedio dorsale nei fasci mediale, più stretto, e laterale.

La faccia ventrale è divisa sul piano mediano da un solco stretto ma profondo: la fessura mediana. Da ciascun lato, l'emergenza delle radici ventrali dei nervi spinali è dispersa su una superficie longitudinale più larga di quella delle radici dorsali. Il solco laterale ventrale delimita, con la fessura mediana, il cordone ventrale.

Ciascun margine è ispessito, convesso, si estende tra le linee d'impianto delle radici nervose, corrisponde al cordone laterale e dà attacco al legamento denticolato della pia madre, intimamente unita al midollo spinale.

La parte coccigea comprende due parti, la prima mostra ancora le strutture caratteristiche del midollo spinale, è corta e forma, con la terminazione della parte sacrale, una punta oblunga, il cono midollare (nel cane raggiunge il margine caudale di L₆ o quello craniale di L₇ nell'uomo L₁). La seconda è praticamente sprovvista di cellule nervose, è molto più lunga ed esile e forma il

filum terminale, che percorre il canale vertebrale sacrale per raggiungere le vertebre coccigee. I nervi coccigei, praticamente a decorso longitudinale e via via più sottili, si addossano gli uni agli altri e sono coperti dai nervi sacrali; l'insieme forma la cauda equina.

Il midollo spinale, tappezzato dalla pia madre, che gli aderisce intimamente, nei carnivori occupa i tre quarti del canale vertebrale. L'intervallo compreso tra la sua superficie e la parete ossea è occupato in gran parte dalle meningi e, esternamente a esse (spazio epidurale), da un tessuto adiposo molto lasso e, ventralmente, dal plesso venoso ventrale e dal legamento longitudinale dorsale delle vertebre.

Il midollo spinale è fissato:

- cranialmente mediante la sua continuità con l'encefalo
- caudalmente per mezzo dell'attacco del filum terminale durale sulle vertebre coccigee
- mediante i nervi spinali
- dai prolungamenti che la pia madre invia alla dura madre e dei quali i principali formano, in ciascun intervallo compreso tra le radici dei nervi spinali successivi, il legamento denticolato.

Le variazioni nell'orientamento dei nervi spinali sono il risultato di un accrescimento ineguale tra i segmenti del midollo spinale e quelli della colonna vertebrale. Questa differenza rimane abbastanza ridotta nella regioni cervicale e toracica, poiché l'emergenza del nervo C₈ si trova quasi a livello dell'articolazione tra l'ultima vertebra cervicale e la prima toracica. L'intumescenza cervicale è situata nel canale delle vertebre da C₅ a T₁ o T₂ (C₃ a T₂ nell'uomo).

Il limite tra l'ultimo segmento toracico e il primo lombare è in tutte le specie domestiche vicino al margine craniale della prima vertebra lombare, ad eccezione dell'uomo, in cui è spostato a livello del margine inferiore della decima vertebra toracica.

Il limite caudale dell'ultimo segmento lombare è situato a un livello che varia molto a seconda della specie:

- ultima vertebra lombare nel gatto
- penultima vertebra lombare nel cane
- ultima vertebra toracica nell'uomo.

L'intumescenza lombare è alloggiata nel canale vertebrale che appartiene alle vertebre:

- L₅ a S₁ nel gatto
- L₂ a L₇ nel cane
- T₉ a T₁₂ nell'uomo.

Il limite caudale del midollo sacrale è situato generalmente a livello della prima vertebra sacrale nel gatto, del margine craniale di L₆ nel cane e a metà dell'ultima vertebra toracica nell'uomo.

La parte coccigea, sebbene molto più ridotta, si continua per un certo tratto e l'apice del cono midollare arriva a livello di S₁ nel gatto, margine caudale di L₆ o craniale di L₇ nel cane e terzo superiore della prima vertebra lombare nell'uomo. Questa terminazione è sempre nettamente più craniale del cono della dura madre.

1.6. CONFORMAZIONE INTERNA DEL MIDOLLO SPINALE

Tramite sezioni trasversali del midollo spinale si osserva la presenza di un lungo e stretto canale, alloggiato in una massa di sostanze grigia, completamente avvolta da sostanza bianca.

Due solchi mediani, già visibili nella conformazione esterna, dividono il midollo spinale in due metà simmetriche, unite da una commessura mediana.

Il solco mediano dorsale, poco profondo, si prolunga mediante un sottile setto mediano dorsale di nevroglia, che si spinge in profondità fino a raggiungere la sostanza grigia e separa completamente i due cordoni dorsali dalla sostanza bianca.

La fessura mediana della faccia ventrale, stretta ma profonda, raggiunge quasi la metà dello spessore del midollo spinale ma non arriva mai a contatto della sostanza grigia.

La commessura che, tra il setto dorsale e il fondo della fessura, unisce le due metà del midollo spinale unisce due piani, dorsale e ventrale.

La sua parte dorsale è formata da un sottile striscia trasversale di sostanza grigia, che unisce due masse grigie laterali: è la commessura grigia, nella cui parte di mezzo, si trova il canale centrale. La parte ventrale, generalmente più ispessita, è formata da una sottile striscia di sostanza bianca che unisce i due cordoni ventrali al fondo della fessura mediana: è la commessura bianca, a livello della quale si incrociano numerose fibre.

Il canale centrale del midollo spinale si continua nel midollo allungato mediante l'angolo caudale del quarto ventricolo e si estende caudalmente fino all'apice del cono midollare, dove termina a fondo cieco.

1.6.1. SOSTANZA GRIGIA

In sezione trasversale, in ciascuna metà del midollo spinale, la sostanza grigia disegna una specie di semiluna con concavità laterale. Ciascuna semiluna è unita a quella del lato opposto mediante uno stretto ponte di sostanza grigia, che è situato verso la sua parte di mezzo e costituisce la commessura grigia.

Ciascuna branca di queste semilune corrisponde a una delle colonne grigie, che si estendono per tutta la lunghezza del midollo spinale. Si distinguono così da ciascun lato un corno dorsale e un corno ventrale. L'apice di ciascuno di essi e la sostanza grigia adiacente ne costituiscono la testa e l'estremità opposta ne forma la base. Le basi delle due corna di uno stesso lato sono unite mediante un largo ponte di sostanza grigia, la sostanza intermedia laterale. Quest'ultima si continua medialmente per mezzo della sostanza intermedia centrale, che appartiene alla commessura grigia. Essa, in alcune regioni, invia anche lateralmente

un'espansione più o meno marcata, il corno laterale, tra le basi delle altre due corna.

Il corno dorsale è lungo, provvisto di un leggero restringimento o collo tra la base e la testa. Si estende obliquamente in direzione dorsolaterale e il suo apice raggiunge quasi il solco laterale dorsale.

La parte più esterna della testa forma l'apice del corno dorsale, che viene denominato sostanza gelatinosa (di Rolando) ed è molto sviluppata nei carnivori. È circondata da un sottile strato di aspetto spongioso, detto zona spongiosa o strato zonale (zona di Weldeyer). Questa zona è a sua volta separata dalla superficie del midollo spinale da uno strato formato da fibre sottili a decorso irregolarmente longitudinale: il tratto dorsolaterale (zona di Lissauer).

Il corno ventrale ha un contorno più irregolare, è molto più ispessito, più corto e quasi sempre più voluminoso del corno dorsale. La sua testa rimane sempre a una certa distanza dalla superficie del midollo spinale.

Il corno laterale, appena accennato nella parte cervicale inferiore, è ben distinto tra il secondo segmento toracico e il primo lombare e si perde in seguito in una rete diffusa.

L'angolo formato lateralmente dalle corna dorsale e ventrale è occupato dalla formazione reticolare, una fitta rete di sostanza grigia che si irradia nella sostanza bianca ed è formata da numerosi isolotti di sostanza grigia separati da tralci irregolari di fibre mieliniche. La formazione reticolare diventa sempre più sviluppata e meglio delimitata avvicinandosi al midollo allungato, nel quale si continua.

Le dimensioni delle corna e lo sviluppo totale della sostanza grigia sono proporzionati all'importanza e al volume dei nervi che si portano al midollo spinale o che da esso si dipartono. Sono molto consistenti nei segmenti che corrispondono agli arti, cioè a livello delle intumescenze cervicale e lombare, e la loro massima riduzione si osserva a metà della parte toracica.

1.6.2. SOSTANZA BIANCA

La sostanza bianca è disposta attorno alla sostanza grigia e la copre completamente. Da ciascun lato è divisa, per la presenza delle corna, in tre masse, che formano i cordoni dorsale, laterale e ventrale.

Il cordone dorsale è quello meglio delimitato ed è compreso tra il setto mediano e il margine mediale del corno dorsale; presenta, perciò, una forma quasi triangolare. Risulta indiviso nelle parti sacrale, lombare e per un tratto più o meno lungo della parte toracica, mentre si mostra diviso nella parte cervicale da un sottilissimo setto intermedio dorsale di nevroglia, che corrisponde al solco intermedio dorsale visibile in superficie e diventa più marcato nei segmenti più craniali. Questo cordone è perciò diviso in due fasci, di cui il mediale è più spesso nei carnivori e soprattutto nell'uomo.

Il cordone ventrale è compreso tra la fessura mediana e il corno ventrale. In sezione trasversale si presenta irregolarmente triangolare e molto meno delimitato del precedente. Si unisce a quello del lato opposto mediante la commessura bianca e comunica ampiamente con il cordone laterale ventralmente al corno ventrale.

Il cordone laterale è situato lateralmente alle due corna e si estende fino alle radici dei nervi spinali. È il più voluminoso dei tre, ben delimitato dorsalmente e meno ventralmente, dove è in continuità con il cordone ventrale.

Il volume della sostanza bianca varia a seconda del livello considerato. Una parte importante delle fibre che la costituiscono assicura i collegamenti ascendenti e discendenti con l'encefalo; il numero di tali fibre è quindi più elevato nelle parti più vicine a quest'ultimo. Queste variazioni non hanno né lo stesso significato né la stessa topografia di quelle della sostanza grigia, perciò la ripartizione delle due sostanze e l'aspetto delle sezioni trasversali sono caratteristici di ciascuna regione. La sostanza bianca è ispessita soprattutto nel tratto cervicale, specialmente nei suoi primi segmenti. È più sottile nelle regioni lombare e, soprattutto, sacro-coccigea. Il contrasto è particolarmente netto a livello dell'intumescenza

lombare, la cui voluminosa sostanza grigia è circondata da una sostanza bianca poco ispessita.

1.7. STRUTTURA DEL MIDOLLO SPINALE

Le relazioni funzionali che esistono tra sostanza grigia e sostanza bianca sono alla base, in ciascuna di esse, di una precisa organizzazione. La disposizione dei corpi dei neuroni nella sostanza grigia e quella dei fasci di fibre nella sostanza bianca è strettamente subordinata alle relazioni, dirette o indirette, che esse stabiliscono con le diverse parti del corpo (somatotopia) e alla qualità funzionale di questi rapporti. Le strutture che assicurano la ripartizione e la modulazione delle afferenze sono principalmente dorsali, mentre quelle che controllano le efferenze sono ventrali.

1.7.1. SOSTANZA GRIGIA

La sostanza grigia presenta gli stessi costituenti delle altre parti del sistema nervoso centrale: nevroglia, corpi dei neuroni con i loro dendriti e una parte più o meno grande dei loro assoni e, infine, fibre nervose. Tuttavia questi elementi presentano, a questo livello, una disposizione caratteristica.

1.7.1.1. NEVROGLIA

La nevroglia è composta da astrociti, oligodendrociti e microglia e supera di molte decine di volte il numero dei neuroni.

Si attribuisce all'abbondanza della nevroglia e, forse, al liquido interstiziale, l'aspetto traslucido e quasi gelatinoso delle zone poco colorabili della sostanza grigia, che occupano rispettivamente l'apice del corno dorsale (sostanza

gelatinosa propriamente detta) e la zona vicina al canale centrale. In quest'ultima le cellule nervose sono piccole e rade e, come nella sostanza gelatinosa, gli astrociti mostrano un'espansione caratteristica dei loro prolungamenti.

Il rivestimento endimale del canale centrale rappresenta un'altra parte della nevroglia.

1.7.1.2. CELLULE NERVOSE

I neuroni del midollo spinale sono tutti multipolari, ma differiscono molto tra loro per forma e dimensioni. I più piccoli (cellule del I tipo di Golgi) non superano i 5 μm di lunghezza e i più grandi (motoneuroni alfa) possono raggiungere i 150 μm ed essere visibili con una lente nei preparati istologici. Vengono classificati a seconda della destinazione dei loro assoni in:

- neuroni radicolari, il cui assone passa direttamente nelle radici ventrali dei nervi spinali
- neuroni funicolari, i cui assoni contribuiscono a formare i fasci e i tratti della sostanza bianca
- interneuroni, neuroni i cui prolungamenti non abbandonano la sostanza grigia.

I **neuroni radicolari** sono motori, vengono denominati motoneuroni e ne esistono di tre tipi. I motoneuroni somatici o motoneuroni alfa sono i più voluminosi (circa 70 μm), tipicamente multipolari e radiali, sono tutti situati nella testa del corno ventrale e le loro terminazioni sono destinate ai muscoli striati. I motoneuroni gamma o neuroni fusomotori, molto più piccoli, innervano le fibre muscolari intrafusali, sono multipolari radiali e si localizzano nella testa del corno ventrale. I neuroni vegetativi pregangliari sono di piccole dimensioni, i loro assoni sono sottili, debolmente mielinizzati fuori dalla sostanza grigia e formano le fibre nervose pregangliari del sistema nervoso autonomo.

I **neuroni funicolari** (neuroni ad asse lungo) sono di dimensioni medie o piccole e di forma assai varia. Di regola, i più piccoli sono situati nel corno dorsale e i più grandi nelle regioni intermedie. Alcuni inviano i loro assoni dallo stesso lato del

midollo spinale, altri dal lato opposto. Gli assoni più lunghi percorrono quasi tutto il midollo spinale e si prolungano fino all'encefalo, quelli più corti rientrano nella sostanza grigia dopo aver percorso soltanto qualche segmento.

Gli **interneuroni** o neuroni internucleari sono neuroni ad asse corto, che assicurano connessioni all'interno di uno stesso segmento o tra segmenti vicini senza uscire dalla sostanza grigia. Le loro dimensioni sono piccole o piccolissime e il loro assone è sempre amielinico.

1.7.2. SOSTANZA BIANCA

La sostanza bianca è quasi interamente formata da fibre nervose, cioè da assoni, per la maggior parte mielinici, il cui orientamento prevalente è longitudinale, e da nevroglia. In quest'ultima, gli astrociti sono in prevalenza di tipo fibroso, essendo gli oligodendrociti poco numerosi, esili e interfascicolari, e la microglia scarsa.

1.7.2.1. ORGANIZZAZIONE GENERALE

Le fibre nervose presentano un diametro molto variabile, da 1 a 20 μm . Le più sottili sono amieliniche o provviste di una guaina mielinica sottilissima, mentre le più grosse sono dotate di una guaina mielinica assai ispessita; queste differenze sono legate a proprietà funzionali molto diversificate.

Lo studio dello sviluppo e, in particolare, della mielinizzazione nel corso dell'organogenesi normale ha dimostrato che l'evoluzione segue un ordine topografico definito. Alcuni gruppi di fibre si mielinizzano sempre prima di altri, secondo una cronologia fissa. Associando lo studio di questi fenomeni a quello delle demielinizzazione patologiche, accidentali o sperimentalmente provocate, si è potuta stabilire l'esistenza di gruppi di fibre, fasci o tratti, anatomicamente e

funzionalmente importanti, nei quali le fibre presentano decorso e destinazione simili.

In ciascuno di questi tratti e fasci la degenerazione secondaria a un'interruzione delle fibre avviene nella direzione stessa dell'impulso nervoso. Anche la distruzione di una zona definita di sostanza grigia provoca la degenerazione di fibre che da questa provengono. Queste osservazioni hanno permesso di individuare gruppi di fibre a degenerazione ascendente (retrograda), nella quasi totalità di natura sensitiva, e altri gruppi a degenerazione discendente (anterograda), incaricate del controllo della motilità. I primi occupano quasi totalmente il cordone dorsale e le parti superficiali del cordone laterale. I secondi sono situati a metà profondità del cordone laterale e occupano gran parte del cordone ventrale.

Le zone profonde dei cordoni, soprattutto di quelli laterali vicine alla sostanza grigia, sono costituite in prevalenza da fibre propriospinali. La degenerazione vi si manifesta nei due sensi, cioè retrogrado e anterogrado, e sta a testimoniare la presenza di fibre diversamente orientate.

1.7.2.2. RADICI DORSALI DEI NERVI SPINALI

Formate dai prolungamenti centripeti delle cellule pseudounipolari dei gangli spinali, queste radici penetrano nel midollo spinale a livello del solco laterale dorsale mediante un allineamento di numerosi piccoli fasci o radicole. Ciascuna di queste ultime si compone di tre parti ineguali: un segmento libero, che va dal ganglio al solco laterale dorsale, un segmento assai corto di transizione e, infine, un segmento centrale, che si distribuisce alla sostanza bianca e alla sostanza grigia.

Il segmento libero si presenta con caratteri diversi a seconda che si tratti di neuroni con prolungamento periferico mielinico o amielinico. Nel primo caso, esso presenta la classica guaina mielinica provvista di neurilemma, ma mancante di epinevrio. Nel caso di neuroni pseudounipolari, con prolungamento periferico

amielinico, anche il segmento libero è amielinico. In questo segmento i diversi tipi di fibre non presentano una ripartizione particolare.

Il segmento di transizione rappresenta, come sta a indicare il suo nome, il passaggio dalla struttura precedente a quella del segmento centrale. Il cambiamento interessa soprattutto le fibre mieliniche. Queste perdono il loro neurilemma con i relativi neurolemnoci, la cui membrana basale termina bruscamente in una specie di cupola, e vengono rivestite dai processi degli oligodendrociti.

Il segmento centrale mostra una ripartizione topografica dei diversi tipi di fibre afferenti. I segmenti centrali della maggior parte di queste, dopo essere entrati nel midollo spinale, si biforcano in un ramo ascendente, craniale, e in un ramo discendente, caudale. Soltanto le fibre che provengono dai recettori perifollicolari dei peli si dirigono cranialmente senza biforcarsi.

A partire dalla loro penetrazione nel midollo spinale, le fibre amieliniche e quelle mieliniche sottili si situano ventrolateralmente, mentre le fibre mieliniche di medio e grande diametro sono più mediali. Le prime si dividono nel tratto dorsolaterale (“di Lissauer”), che avvolge l’apice del corno dorsale a partire dal solco laterale dorsale. Le fibre del gruppo dorsomediale passano nel margine mediale di questo corno e vi si dividono; le loro branche ascendenti e discendenti entrano nella costituzione del cordone dorsale.

La grande varietà di fibre afferenti corrisponde a quella della loro funzione.

Solo due delle molteplici classificazioni delle fibre nervose vengono comunemente utilizzate, quella di Lloyd, in particolar modo per le fibre afferenti, e quella di Erlanger e Gasser, applicabile anche alle fibre efferenti.

FIBRE	DIAMETRO (µm)	VELOCITÀ DI CONDUZIONE (m/s)
I	10-22	60-120
II	5-12	50-60
III	1,5-6	30-50
IV	0,1-2	0,5-4

Tabella 1.1. Classificazione delle fibre, in particolare afferenti, secondo Lloyd (1943)

La classificazione delle fibre secondo Erlanger e Gasser (1937) riconosce, in ordine decrescente, i gruppi: A (alfa, beta, gamma e delta), B e C.

Lettera del gruppo	Numero corrispondente del gruppo	Origine	Funzione	Diametro delle fibre	Velocità di conduzione	
A	α	Ia	Terminazioni anulo-spirali fusali. Motoneuroni alfa	15-20	70-120	
		Ib	Organi tendinei del Golgi			Propriocezione tendinea
	β	II	Terminazioni a fiorame dei fusi neuromuscolari e recettori cutanei tattili e della pressione	Propriocettività fusale ad alta soglia e sensibilità tattile e pressoria	5-12	30-70
			γ-motoneuroni delle corna ventrali del midollo spinale	Motrici per le fibre intrafusali		
	δ	III	Muscolo e cute, recettori del dolore e della temperatura	Sensazione dolorifica e termica	2-5	12-30
B C	-	Territorio simpatico toraco-lombare	Simpatiche pregangliari	<3	3-15	
	IV	Muscolo e cute, recettori del dolore. Gangli della catena del simpatico	Percezione dolorifica. Simpatiche postgangliari	0,4-1,2	0,5-2	

Tabella 1.2. Classificazione letterale e numerale delle fibre nervose dei mammiferi (Giovanni Aguggini, Viscardo Beghelli e Ludovico F. Giulio, "Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia", 2002).

1.7.2.3. CORDONE DORSALE

In questo cordone si possono riconoscere tre categorie di fibre.

- Le fibre corticospinali (quindi discendenti) si rinvencono solo in certi Mammiferi e nei Mammiferi domestici se ne trovano soltanto alcune, che si esauriscono nei primi segmenti cervicali e rappresentano un vestigio del tratto corticospinale dorsale o piramidale dorsale.
- Le fibre propriospinali sono presenti soprattutto in vicinanza della commessura grigia e alla base del corno dorsale, mentre mancano nella maggior parte del cordone dorsale, perché si disperdono allontanandosi dalla sostanza grigia.
- Le fibre radicolari di grande e medio diametro provengono direttamente dalle radici dorsali dei nervi spinali, di cui formano il contingente mediale. Le fibre sottili si situano lateralmente alle precedenti. Arrivando sul margine del cordone dorsale, si dividono in due rami, uno ascendente, craniale e lungo, e l'altro discendente, caudale e corto.

I **rami craniali delle fibre reticolari** costituiscono nei Mammiferi superiori la quasi totalità del cordone dorsale. Dapprima vicini al corno dorsale, quelli che provengono dai nervi spinali più caudali (cauda equina) e le loro ramificazioni sono progressivamente spinti verso il setto mediano da quelli che provengono dai nervi più craniali. Perciò, a ciascun livello, le fibre più laterali, quindi più vicine al corno dorsale, appartengono allo stesso segmento, mentre quelle più mediali provengono dalle regioni più caudali.

Nel midollo cervicale compare il sottile setto intermediodorsale, che divide il cordone dorsale in due settori: il fascicolo gracile, mediale e più esile, e il fascicolo cuneato, che è laterale e si costituisce a partire dalla regione toracica media.

Il fascicolo gracile è formato dai rami ascendenti provenienti dai segmenti coccigei, sacrali, lombari e toracici caudali, nei quali occupa la quasi totalità del cordone dorsale. Nella metà craniale della porzione toracica e nella parte cervicale, il fascicolo gracile appare notevolmente ridotto e si colloca tra il setto mediano e il setto mediodorsale.

Dal cono midollare alla metà della parte cervicale, i rami ascendenti formano, a seconda della loro lunghezza, tre sistemi denominati corto, intermedio e lungo. I rami del sistema corto terminano nella sostanza grigia del corno dorsale dopo aver superato due o tre segmenti. Quelli del sistema intermedio si estendono per 4-12 segmenti, mentre quelli del sistema lungo fanno capo al nucleo gracile, collocato nella porzione caudale del midollo allungato. Questi rami ascendenti inviano nella sostanza grigia dell'intumescenza cervicale rami collaterali particolarmente numerosi. I sistemi corto e intermedio non oltrepassano il livello toracico, mentre costituiscono più dei due terzi delle fibre che rappresentano il fascicolo gracile nei livelli più caudali. Ciò spiega il notevole assottigliamento di questo fascicolo nella parte cervicale del midollo spinale. Questa organizzazione ha un preciso significato funzionale. È stato dimostrato che ciascun sistema convoglia principalmente certi tipi definiti di afferenze. Così il sistema corto veicola le fibre afferenti provenienti dai fusi neuromuscolari dell'arto pelvico e quelle di una gran parte dei recettori articolari e delle terminazioni libere cutanee perifollicolari; il sistema intermedio conduce le afferente provenienti dai diversi tipi di corpuscoli tattili (meccanocettori a lento adattamento e certi meccanocettori a rapido adattamento) e da alcune terminazioni nervose perifollicolari. Il sistema lungo, che fa capo al nucleo gracile e costituisce tutto il fascicolo del collo, conduce gli impulsi provenienti dai meccanocettori a lento adattamento ("corpuscoli di Ruffini"), cutanei e articolari, da meccanocettori a rapido adattamento ("corpuscoli di Meissner",...) e da terminazioni nervose perifollicolari.

Il fascicolo cuneato prende origine nella metà craniale (nella totalità nell'uomo) della parte toracica e presenta il suo massimo sviluppo nella parte cervicale. Occupa lo spazio compreso tra il setto intermedio dorsale e il corno dorsale. La sua costituzione è in tutto comparabile a quella del fascicolo gracile: le fibre provengono dai gangli spinali e si dividono in rami discendenti e ascendenti; questi ultimi costituiscono tre sistemi: corto, intermedio e lungo. Queste fibre veicolano afferenze cutanee e propriocettive, comprese quelle dai fusi neuromuscolari e dagli organi muscolotendinei provenienti dall'arto toracico e

dal collo. Le fibre lunghe veicolano impulsi cutanei e terminano quasi tutte nel nucleo cuneato mediale del midollo allungato, mentre quelle che trasportano impulsi provenienti dai fusi e dagli organi muscolotendinei e altri di origine cutanea si portano al nucleo cuneato laterale.

I **rami caudali delle fibre reticolari** sono piuttosto corti. Quelli dei primi segmenti cervicali si estendono fino al sesto di questi segmenti; quelli dei segmenti cervicali caudali si portano fino al sesto segmento toracico; quelli della regione toracica sono i più corti e interessano soltanto due o tre segmenti; quelli dei primi segmenti lombari oltrepassano appena l'intumescenza lombare.

I rami discendenti possono inoltre formare esili fasci, detti fascicoli propri, la cui topografia varia a seconda dei livelli del midollo spinale. Nella parte cervicale si raggruppano in un piccolo fascio situato tra i fascicoli gracile e cuneato. Nella parte toracica non esiste alcun fascio distinto. Nella parte lombare compare, da ciascun lato del setto mediano dorsale, un piccolo fascicolo setto-marginale, che si continua nella parte sacrale in un fascicolo ancora più esile e dorsale, il “fascio triangolare”.

1.7.2.4. CORDONE LATERALE

Più voluminoso e molto più complesso del cordone dorsale, il cordone laterale possiede tre categorie di fibre che, nonostante si presentino molto intricate, hanno una topografia generale abbastanza caratteristica e formano tratti ascendenti, discendenti e propriospinali.

Le fibre che compongono i **tratti ascendenti** vengono denominate sopraspinali, perché nascono dal midollo spinale e terminano a diversi livelli nell'encefalo. I tratti ascendenti formano due gruppi distinti sia per la loro topografia sia per la loro destinazione. Nel piano superficiale si trovano tratti funzionalmente complementari ai fasci del cordone dorsale: sono i tratti spinocerebellari dorsale, ventrale e rostrale. In un piano profondo e frammisti alle fibre dei tratti discendenti e propriospinali, gruppi di fibre molto meno definiti e

filogeneticamente più antichi possono, a loro volta, essere suddivisi in due sottogruppi a seconda della loro destinazione. Gli uni vanno al talamo e sono i tratti spinotalamici e l'insieme formato dai tratti spinocervicale e cervicotalamico. Gli altri si portano al midollo allungato, al ponte o al mesencefalo: sono i tratti spinoreticolare, spinotettale, spinomesencefalico, spinovestibolare e spinofacciale. Le loro fibre sono spesso sparse, senza topografia precisa e possono addirittura disperdersi nel cordone ventrale.

Il tratto spinocerebellare dorsale riceve fibre dai neuroni degli ultimi segmenti lombari, ma è soprattutto formato da quelle provenienti dal nucleo toracico. Queste fibre si portano nel cordone laterale dello stesso lato, di cui occupano la superficie del settore dorsale. Mieliniche e di grande diametro, conducono gli impulsi propriocettivi provenienti dalle fibre sensitive primarie (anulospirali) dei fusi neuromuscolari dell'arto pelvico e della metà caudale del tronco, degli organi muscolotendinei e dei meccanocettori di queste stesse parti del corpo. La loro attivazione è multisinaptica. Questo tratto raggiunge il cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare caudale e termina nel lobo rostrale, nel lobulo paramediano e nella piramide dello stesso lato ("area dell'arto pelvico") della corteccia cerebellare.

Il tratto spinocerebellare ventrale è formato soprattutto da fibre crociate che provengono da neuroni della metà controlaterale delle parti lombare e sacrale, che passano attraverso la commessura grigia. Occupa il settore superficiale del cordone laterale situato ventralmente al fascio spinocerebellare dorsale. Raggiunge il cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare rostrale, di cui occupa la faccia mediale, dopo aver percorso tutto il rombencefalo. Termina nell'area della corteccia cerebellare dell'arto pelvico del lato opposto. È quindi nuovamente crociato per cui la sua terminazione avviene dallo stesso lato dei suoi neuroni d'origine. Veicola impulsi propriocettivi ed esteroceettivi dall'arto pelvico e dalla metà caudale del tronco.

Il tratto spinocerebellare dorsale prende origine dall'intumescenza cervicale. Può essere considerato come parte craniale del tratto precedente. Le sue fibre, ipsilaterali nel midollo spinale, si portano al cervelletto in parte attraverso il

peduncolo cerebellare caudale e in parte tramite il peduncolo cerebellare rostrale, terminando bilateralmente nel lobo rostrale del cervelletto in un'“area dell'arto toracico”. Gli impulsi veicolati provengono, in maniera monosinaptica, dagli organi muscolotendinei e, per via polisintattica, da recettori muscolari ad alta soglia.

Le sensibilità veicolate da questo tratto appartengono all'arto toracico e alle parti craniali del tronco.

Il tratto spinotalamico è rappresentato da un insieme di fibre sparse in tutte le parti della sostanza bianca laterale e ventrale, che tuttavia possono trovarsi più numerose in certi settori, variabili a seconda delle specie. Prende origine principalmente dai segmenti cervicali e dai segmenti lombari e sacrali (cioè nelle intumescenze). Quasi tutte crociate, le sue fibre passano nel cordone laterale opposto attraverso la commessura bianca.

Le fibre del tratto spinotalamico terminano in aree circoscritte del talamo e veicolano tutti i tipi di sensibilità (tattile, termica e dolorifica) ad eccezione della sensibilità propriocettiva, che utilizza i fascicoli gracile e cuneato e i tratti spinocerebellari.

Il tratto spinocervicale è situato nel settore dorsolaterale del cordone laterale e, senza incrociare, termina nel nucleo cervicale laterale. Veicola prevalentemente informazioni provenienti dai recettori perifollicolari (spostamento dei peli) ed è percorso da segnali che permettono il riconoscimento e la localizzazione degli stimoli dolorifici.

Il tratto cervicototalamico prende origine dal nucleo cervicale laterale e fa seguito rostralmente al tratto spinocervicale. È crociato e il suo decorso nel tronco cerebrale è associato al lemnisco mediale. Termina nella parte laterale del nucleo ventrale caudale del talamo, al quale porta le informazioni di origine cutanea e dolorifica.

Il tratto spinotettale è composto da fibre crociate, che decorrono assieme a quelle del tratto spinotalamico, sembrano veicolare impulsi nocicettivi e terminano nel collicolo rostrale.

Le fibre spinoreticolari sono frammiste a quelle del tratto spinotalamico nella parte centrale del cordone laterale. Prendono origine lungo tutto il midollo spinale, sia ipsilateralmente sia controlateralmente, e terminano in maniera diffusa nella formazione reticolare mediale e laterale del midollo allungato e del ponte. Le fibre spinoreticolari che vanno al nucleo reticolare laterale, che proietta al cervelletto, veicolano probabilmente impulsi esteroceettivi (compresi quelli nocicettivi).

Il tratto spinomesencefalico prende origine da neuroni situati su entrambi i lati del midollo spinale e particolarmente numerosi a livello delle intumescenze cervicale e lombare. Le fibre spinomesencefaliche veicolano impulsi nocicettivi e la loro terminazione nella sostanza grigia centrale è funzionalmente importante; infatti sembra siano alla base di un meccanismo a feedback negativo, che avrebbe come risultato la riduzione più o meno completa del dolore.

Le fibre spinovestibolari provengono prevalentemente dalle parti sacrale e lombare e viaggiano con il fascio spinocerebellare dorsale. Queste fibre si portano ai nuclei vestibolari mediale, laterale e caudale dello stesso lato.

Le fibre spinofacciali nascono dai primi segmenti cervicali e terminano, bilateralmente, nella parte mediale del nucleo motore del nervo facciale. Veicolano impulsi nocicettivi e sembrano implicate nei riflessi della muscolatura innervata da questo nervo.

I **tratti discendenti** presentano, come unici effettori terminali, i motoneuroni, che sono attivati da molteplici vie che provengono da diversi livelli dell'encefalo. Tali vie attivano direttamente i motoneuroni somatici o viscerali o, più spesso, possono modulare le afferenze primarie e i riflessi elementari.

Il maggior numero dei tratti che discendono fino alla sostanza grigia del midollo spinale occupa il cordone ventrale; tuttavia i due tratti più cospicui sono localizzati nel cordone laterale, medialmente ai tratti cerebellari, ai quali sono associati. Essi sono il fascio corticospinale laterale e il rubrospinale, che sono associati topograficamente, mediante un mescolamento delle loro fibre, e funzionalmente.

Il tratto corticospinale laterale o piramidale laterale rappresenta, nel cordone laterale, uno dei numerosi gruppi di fibre che si portano direttamente dalla corteccia cerebrale ai nuclei d'origine dei nervi cranici (contingente corticonucleare) o alla sostanza grigia del midollo spinale (contingente corticospinale). L'insieme delle fibre di quest'ultimo contingente è contenuto, quando passa nella faccia ventrale del midollo allungato, in un fascio paramediano, la piramide. Una ripartizione delle fibre si verifica verso i tre cordoni del midollo spinale. Essa ha luogo a livello della giunzione di quest'ultimo con il midollo allungato o nelle sue vicinanze e determina la formazione, in modo molto variabile a seconda delle specie, dei tratti corticospinali (o piramidali) dorsale, laterale e ventrale, ciascuno situato nel cordone corrispondente. Il tratto laterale è il più costante e ne persiste sempre un vestigio anche quando la via piramidale è estremamente ridotta.

Il tratto corticospinale o piramidale laterale presenta una mescolanza di fibre di ogni diametro di cui le più caratteristiche, medie o grosse, provengono dalla corteccia cerebrale motoria e dalla corteccia sensitiva adiacente. Soltanto le fibre più grosse provengono dai neuroni piramidali giganti dell'area motoria primaria. Le fibre sottili sono le più numerose e le più primitive, la loro corteccia d'origine è molto estesa e sembrano intervenire sul tono muscolare, sulla motilità meno controllata e sulle funzioni vegetative.

A eccezione di un numero assai modesto, le fibre del tratto corticospinale si incrociano per la maggior parte nella decussazione delle piramidi e attraverso la base del corno ventrale, per raggiungere il tratto rubrospinale nel cordone laterale. Si situano assieme a quest'ultimo tratto nella faccia profonda del tratto spinocerebellare dorsale e si mescolano a quelle di questo tratto e, soprattutto, a quelle del tratto rubrospinale. Il loro tragitto nel midollo spinale è più o meno lungo: le più lunghe si spingono fino alla parte sacrale nell'uomo e nei carnivori. La distribuzione di queste fibre non avviene in modo uniforme lungo tutto il midollo spinale: nell'uomo i due terzi delle fibre terminano tra il quarto segmento cervicale e il terzo segmento toracico e nel gatto questa proporzione è

del 50%. Ciò sembra testimoniare il controllo di questo tratto sui movimenti più fini, assicurati in queste specie dall'arto toracico e soprattutto dalla mano.

Il tratto rubrospinal è formato da fibre provenienti dal nucleo rosso del lato opposto, che si incrociano nel mesencefalo; comprende, tuttavia, un piccolo numero di fibre dirette (non crociate). Come il tratto corticospinale, si compone di fibre di diametro molto diverso, di cui alcune tra le più sottili provengono dalla formazione reticolare. Il fascio si trova ventromedialmente al tratto corticospinale laterale, con il quale mescola una parte delle sue fibre.

Il tratto rubrospinal è esile nell'uomo (appena qualche decina di fibre) e scompare a partire dai primi segmenti toracici. È meglio sviluppato nelle scimmie e più ancora nei carnivori.

Il tratto reticolospinal laterale è composto da un insieme di fibre la cui topografia e la cui costituzione sembrano variare a seconda della specie. Prende origine dalla formazione reticolare del midollo allungato. La maggior parte delle sue fibre si incrocia nel rafe, mentre altre rimangono ipsilaterali; tutte discendono nella parte medioventrale del cordone laterale e hanno funzione inibitrice.

I fascicoli propriospinali sono formati da gruppi di fibre che prendono origine e terminano nella sostanza grigia del midollo spinale, stabilendo rapporti tra segmenti più o meno lontani. Le fibre sono sottili, assai numerose e raggruppate lungo i margini di tutta la sostanza grigia, compreso il tratto dorsolaterale; possono essere lunghe o corte e i loro neuroni possono essere considerati come interneuroni con funzione intersegmentaria. Le fibre lunghe, ascendenti e discendenti si estendono per quasi tutta la lunghezza del midollo spinale e sono per la maggior parte crociate. Un contingente con funzione molto importante nasce dai segmenti lombari, si estende fino all'intumescenza cervicale e interviene nella coordinazione degli arti pelvici e toracici. Le fibre corte sono per la maggior parte ipsilaterali e si seguono per 8-15 segmenti.

1.7.2.5. CORDONE VENTRALE

La costituzione di questo cordone è complessa, variabile a seconda della specie e la sua composizione è mal definita. A parte le fibre propriospinali, numerose in vicinanza del corno ventrale e rare altrove, si trovano soltanto quattro gruppi abbastanza ben definiti; uno di questi esiste soltanto nell'uomo e in qualche mammifero non domestico: è il tratto corticospinale ventrale. Gli altri due sono il tratto spinoolivare e vestibolospinale. Tutte le altre fibre si mescolano senza formare, nelle sezioni, campi ben definiti. La quasi totalità di queste fibre è discendente, ma frammiste si trovano alcune fibre ascendenti. Tuttavia, un ultimo gruppo si caratterizza per una topografia costante, ma con una struttura eterogenea, formato da contingenti di origine diversa: è il fascicolo longitudinale mediale; pressoché assente nell'uomo, è presente nella quasi totalità dei mammiferi ed è ben sviluppato in tutte le specie domestiche.

Il tratto corticospinale ventrale o piramidale ventrale è ben conosciuto solo nell'uomo, nel quale è tuttavia variabile. Molto spesso è esile e può anche mancare. Situato a ridosso della fessura ventrale, è generalmente limitato alla parte cervicale del midollo spinale. È formato da fibre che provengono dalla piramide dello stesso lato, ma che in seguito passano nella commessura bianca per guadagnare il lato opposto e terminare allo stesso livello del tratto corticospinale laterale. Alcune fibre possono tuttavia rimanere ipsilaterali.

Nei carnivori il tratto corticospinale è rappresentato da qualche fibra che termina nei primi segmenti cervicali.

Il tratto spinoolivare è formato da fibre che veicolano impulsi sensitivi di ogni tipo, in particolare provenienti dagli arti toracico e pelvico, ciascuno dei quali invia un contingente distinto. Le sue fibre terminano nei nuclei olivari accessori, mediale e dorsale, del lato opposto, dopo aver inviato collaterali a quelli dello stesso lato; partecipa così a una via spinocerebellare indiretta.

Il tratto spinovestibolare è situato nella parte superficiale del cordone dorsale, prende origine dal nucleo vestibolare laterale, si situa sul margine ventrolaterale del cordone laterale e si distribuisce su quasi tutta la lunghezza del midollo

spinale, in particolare sui segmenti cervicali. Le fibre destinate al midollo lombosacrale prendono origine nella parte dorsocaudale del nucleo vestibolare laterale, mentre quelle che si portano al midollo cervicale provengono dalla parte rostroventrale di tale nucleo. Si possono così distinguere due contingenti, uno per il collo e l'arto toracico e l'altro per l'arto pelvico.

Il fascicolo longitudinale mediale è eterogeneo per composizione, ma è abbastanza ben delimitato e costante per quanto riguarda la sua topografia. Lo si rinviene per tutta la lunghezza del midollo spinale nella parte ventromediale del cordone ventrale, in vicinanza o a contatto della fessura mediana. È formato da fibre di diverso calibro in cui prevalgono però quelle di grande diametro, spesso le più grosse di tutta la sostanza bianca. Si compone di cinque contingenti ineguali di fibre che si mescolano senza formare campi distinti all'interno del fascio. Due di questi contingenti prendono origine nel midollo allungato e provengono, rispettivamente, dai nuclei vestibolari e dalla formazione reticolare. Degli altri tre, di origine mesencefalica, uno è il tettospinale, un altro è il commessurospinale e l'ultimo l'interstiziospinale.

Il contingente vestibolospinale differisce dal tratto vestibolospinale perché non dipende dal nucleo vestibolare laterale. Una parte delle sue fibre (alcune delle quali crociate) nascono dal nucleo vestibolare mediale, non oltrepassano la metà della parte toracica del midollo spinale e sembrano intervenire nella coordinazione dei movimenti del collo e dell'arto toracico. Le altre fibre provengono dal nucleo vestibolare caudale, dal polo caudale del nucleo vestibolare mediale e dai neuroni situati in vicinanza di questo nucleo. Si estendono fino all'intumescenza lombare e alcune si disperdono in profondità nel cordone laterale.

Alcune delle fibre del contingente reticolospinale possono provenire dalla formazione reticolare mesencefalica e pontina, ma la maggior parte origina dalla formazione reticolare del midollo allungato, in particolare dalla sua parte mediale; sono crociate in prossimità della loro origine. Le fibre più lunghe si portano fino ai segmenti lombari, avendo comunque inviato collaterali a livello dei segmenti cervicali e toracici.

Il contingente tettospinale prende origine negli strati profondi dei collicoli rostrali e le sue fibre terminano a livello dei segmenti cervicali. Le più importanti si portano sui motoneuroni visceromotori pregangliari dell'ultimo segmento cervicale e dei primi toracici, implicati nel fenomeno della midriasi.

Le fibre del contingente commessurospinale prendono origine nei nuclei associati alla commessura caudale, situata al limite del mesencefalo e del diencefalo e nella quale si incrociano. Alcune possono essere seguite fino ai segmenti sacrali, ma le più numerose si distribuiscono nella parte cervicale, soprattutto nei segmenti che accolgono i motoneuroni del nervo frenico e del nucleo intermedio laterale toracolombare. Nei segmenti sacrali agiscono sui neuroni visceromotori.

Il contingente interstiziospinale prende origine nel nucleo interstiziale del mesencefalo e alcune delle sue fibre si estendono fino ai segmenti sacrali.

Inoltre sono presenti altre fibre e proiezioni spinali a tragitto non noto.

1.7.2.6. RADICI VENTRALI DEI NERVI SPINALI

Queste radici comprendono quasi il 50% di fibre di grande diametro (da 12 a 20 μm), con guaina mielinica ispessita, che provengono dai motoneuroni alfa. Le altre fibre, di diametro medio e sottile, con guaina mielinica sottile o amieliniche, possono essere così classificate:

- fibre mieliniche gamma (da 3 a 6 μm), più o meno numerose a seconda della densità dei fusi neuromuscolari del territorio muscolare cui sono destinate
- fibre pregangliari mieliniche del sistema nervoso autonomo (< 3 μm), i cui corpi neuronali appartengono, per quelle della regione toraco-lombare, al nucleo intermediolaterale
- fibre amieliniche, pregangliari e afferenti, viscerali e nocicettive.

Tutte queste fibre abbandonano (o per quelle afferenti raggiungono) la testa del corno ventrale in tutta la sua periferia e attraversano la sostanza bianca formando numerosi piccoli fasci separati. Si uniscono a livello del solco ventrale

laterale per costituire le radicole, che vengono rivestite dalla pia madre e che convergono nella radice ventrale del nervo.

1.7.3. VASI DEL MIDOLLO SPINALE

Come la struttura, la vascolarizzazione del midollo spinale presenta una duplice organizzazione, sia segmentaria sia longitudinale. I vasi segmentari accompagnano i nervi e passano con essi attraverso i fori intervertebrali. Alcuni vasi vanno incontro a un notevole accrescimento nel corso dello sviluppo, mentre numerosi altri regrediscono o scompaiono; la disposizione diventa così molto irregolare. L'insieme si anastomizza con i vasi longitudinali che rostralmente si mettono in continuità con i vasi dell'encefalo.

Le arterie provengono dai rami spinali delle arterie vertebrali, intercostali dorsali, lombari e, in maniera variabile a seconda della specie, delle prime sacrali, e delle arterie spinali ventrale e, eventualmente, dorsali. I rami spinali di queste arterie segmentarie si dividono a partire dal foro intervertebrale in rami radicolari, che raggiungono il midollo spinale come le radici nervose, ma in generale non vi penetrano direttamente. Si suddividono in numerosi piccoli rami di cui solamente alcuni (soprattutto dorsali) seguono le fibre fino alle corna della sostanza grigia, mentre i più numerosi contribuiscono ad alimentare la rete della pia madre. I rami ventrali stabiliscono con l'arteria spinale ventrale anastomosi, alcune delle quali, voluminose, sembrano continuare direttamente il ramo spinale d'origine. Alla sua estremità craniale, l'arteria spinale ventrale è alimentata dalla confluenza delle divisioni caudali delle due arterie vertebrali alla loro terminazione. È generalmente rinforzata per tutta la lunghezza del midollo spinale dalle anastomosi dei rami spinali.

L'insieme di queste divisioni arteriose alimenta la ricca rete della pia madre. Da questa rete perimidollare partono numerosi piccoli rami che penetrano nella sostanza bianca in direzione della sostanza grigia. Quest'ultima, la cui rete capillare è particolarmente densa, riceve l'irrorazione sanguigna:

- dai rami radicolari, a livello della testa delle corna
- dalla continuità con la rete della sostanza bianca
- da rami che, provenendo dall'arteria spinale ventrale, passano nella fessura ventrale, penetrano nella commessura bianca e si arborizzano nella sostanza grigia centrale.

Le vene iniziano da venule parallele alle arteriole, che fanno capo alla rete venosa perimidollare. I collettori che drenano quest'ultima sono le vene spinale ventrale e spinali dorsali, irregolarmente satelliti delle arterie, e gli affluenti spinali delle radici ventrali delle vene intervertebrali. Per mezzo di queste ultime, essi stabiliscono comunicazioni sia con i plessi vertebrali interni sia con le vene del sistema generale.

1.8. PROPRIOCEZIONE

I neuroni della propriocezione generale costituiscono un sistema sensoriale, che riconosce la posizione e i movimenti dei muscoli e delle articolazioni. Le vie coinvolte in questo sistema sono due: una è implicata nell'attività riflessa segmentale e nella trasmissione di informazioni propriocettive al cervelletto, l'altra si occupa dell'invio di informazioni propriocettive alla corteccia cerebrale sensitiva (propriocezione cosciente).

Per tutti i nervi spinali il neurone afferente della propriocezione generale presenta la sua zona dendritica in un muscolo, un tendine o un'articolazione. Gli assoni scorrono nei nervi periferici, nei nervi spinali e raggiungono il ganglio spinale associato alla radice dorsale di quel nervo spinale. Nel ganglio spinale si trova il corpo cellulare del neurone afferente della propriocezione generale;

l'assone poi continua nella radice dorsale ed entra nel midollo spinale attraverso il solco dorsolaterale.

Gli assoni della propriocezione generale entrano nella colonna grigia dorsale del segmento di midollo spinale. Alcuni assoni prendono sinapsi direttamente a livello dell'alfa motoneurone somatico generale efferente nella colonna grigia ventrale, per completare l'arco riflesso. Altri assoni influenzano indirettamente un alfa motoneurone e completano l'arco riflesso prendendo sinapsi con interneuroni. L'attività di alcuni interneuroni influenza alfa motoneuroni somatici generali in altri segmenti del midollo spinale, passando cranialmente e caudalmente nel fascicolo proprio del funicolo laterale. Questo sistema è anche definito sistema delle fibre propriospinali, che connettono segmenti di midollo spinale distanti tra loro.

Nel tratto spinocerebellare dorsale l'assone della propriocezione generale entra nella colonna grigia dorsale e prende sinapsi con un corpo cellulare di un neurone posto medialmente nella base della colonna grigia dorsale. Molti degli assoni di questi corpi cellulari entrano nel funicolo laterale dello stesso lato del midollo spinale e passano cranialmente sulla superficie della porzione dorsale del funicolo laterale nel tratto spinocerebellare dorsale. A questo livello il tratto è laterale al sistema del motoneurone superiore, che include i tratti corticospinale laterale, rubrospinale e reticolospinale. La propriocezione generale afferente proveniente dagli arti pelvici si dirige cranialmente ai segmenti lombari craniali e trae sinapsi con il nucleo toracico. Il tratto spinocerebellare dorsale passa cranialmente attraverso tutto il midollo spinale fino al midollo allungato, dove entra nel peduncolo cerebellare dorsale.

Nel tratto spinocerebellare ventrale l'assone della propriocezione generale entra nella colonna grigia dorsale e prende sinapsi con i corpi cellulari dei neuroni posti lateralmente alla base. Questi corpi cellulari formano una colonna continua dai segmenti toracici craniali del midollo spinale, fino ai segmenti lombari e sacrali. Molti assoni di questi corpi cellulari attraversano la commessura bianca ventrale e raggiungono il funicolo laterale del lato opposto, dove formano il tratto spinocerebellare ventrale sulla superficie del funicolo laterale ventrale fino

al tratto spinocerebellare dorsale. Il tratto spinocerebellare ventrale viaggia cranialmente attraverso tutto il midollo spinale, continua attraverso il midollo allungato lateralmente ed entra nel ponte, dove si congiunge al peduncolo cerebellare dorsale.

1.9. SISTEMA SOMATICO AFFERENTE

Il sistema somatico afferente generale è in genere definito sistema “dolore, temperatura e tatto” e presenta esterocettori, classificati in meccanocettori, termocettori e nocicettori. I neuroni del sistema somatico afferente viaggiano in tutti i nervi spinali e i loro assoni si trovano nei nervi periferici, nei nervi spinali e nelle radici dorsali ed entrano nel midollo spinale a livello del solco dorsolaterale. Il loro corpo cellulare si trova nel ganglio segmentale spinale (non ci sono sinapsi a livello di questi gangli). All'interno del midollo spinale gli assoni del sistema somatico afferente formano rami relativamente sottili, che viaggiano cranialmente e caudalmente sulla superficie della colonna grigia dorsale, per una distanza di due o tre segmenti spinali, formando il fascicolo dorsolaterale (tratto di Lissauer). Collaterali di questi rami assonali entrano nella colonna grigia dorsale lungo tutti i segmenti spinali che vengono attraversati. Da questi partono rami che terminano prendendo sinapsi con interneuroni localizzati all'apice della colonna grigia dorsale nella sostanza gelatinosa. Gli assoni continuano nel mezzo della colonna grigia, dove prendono sinapsi con altri interneuroni coinvolti nell'attività riflessa o con neuroni che inviano informazioni alla corteccia cerebrale e fanno parte della propriocezione cosciente.

Gli assoni del sistema somatico afferente prendono sinapsi con interneuroni nella sostanza grigia del midollo spinale, che a loro volta fanno sinapsi con alfa motoneuroni nella colonna grigia ventrale. Alcuni di questi assoni interneuronali entrano nel fascicolo proprio, dove viaggiano cranialmente o caudalmente fino agli alfa motoneuroni efferenti somatici del segmento adiacente.

L'area cutanea è la porzione della superficie del corpo innervata dai neuroni del sistema somatico afferente in ogni nervo periferico. Le aree cutanee dei diversi nervi periferici si sormontano tra loro.

La zona autonoma è la porzione della superficie corporea innervata da un solo specifico nervo periferico. Non tutti i nervi periferici possiedono un'area autonoma.

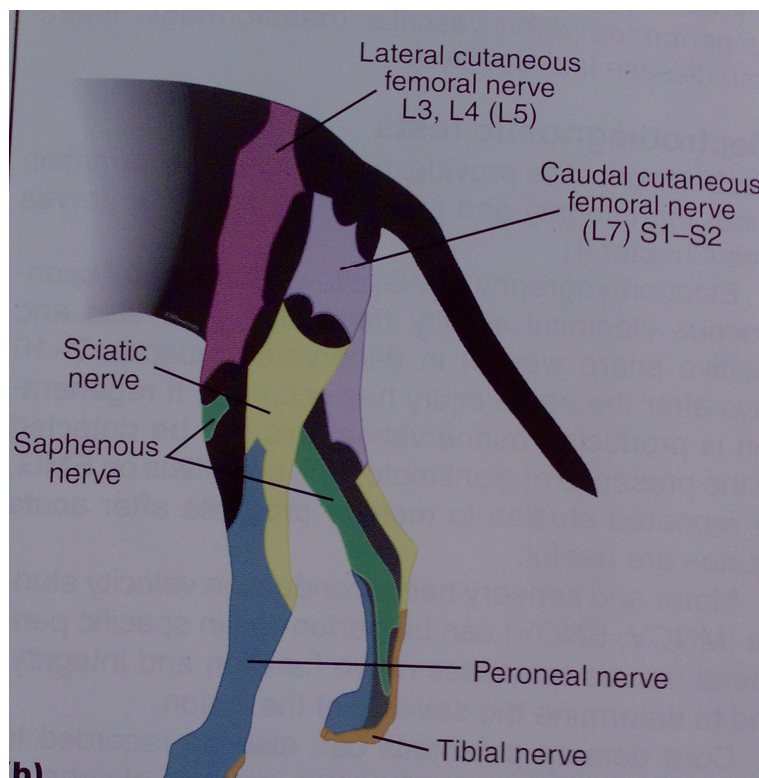


Fig. 1.4. Illustrazione schematica delle zone cutanee di innervazione dell'arto pelvico ("BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology". Simon R. Platt and Natasha J. Olby. Third edition, 2004).

Nell'arto pelvico i siti per testare le zone autonome per i singoli nervi sono:

- cute della superficie plantare del piede per il nervo tibiale
- cute della porzione dorsale del piede per il nervo peroneo
- superficie mediale della gamba per il nervo safeno (branca del nervo femorale L₄, L₅ e L₆)

- superficie prossimale mediale della coscia e prepuzio per il nervo genitofemorale (L₃, L₄)
- superficie caudale della coscia per il nervo femorale cutaneo caudale (S₁, S₂ e S₃)
- superficie cranio laterale della coscia per il nervo femorale cutaneo laterale (L₃, L₄ e L₅)
- cute del pene per il nervo pudendo (S₁, S₂ e S₃).

Gli assoni del sistema afferente somatico nelle radici dorsali entrano nella colonna grigia dorsale e fanno sinapsi con i corpi neuronali di un nucleo o di una zona laminare. Gli assoni di questi corpi nervosi si proiettano cranialmente attraverso un funicolo del midollo spinale e continuano attraverso il tronco encefalico, per terminare nel nucleo laterale caudale ventrale del talamo. Questi corpi nervosi talamici proiettano assoni alla corteccia somatosensitiva per la percezione cosciente.

La metà circa degli assoni afferenti dei nervi cutanei proviene da nocicettori. Questi recettori vengono attivati da stimoli meccanici, termici e chimici. L'insorgenza di un processo infiammatorio in vicinanza dei nocicettori provoca il rilascio di sostanze endogene, come serotonina, bradichinina e prostaglandine, che abbassano la soglia di questi recettori allo stimolo nocivo. Gli assoni di questi nocicettori sono piccoli e non o poco mielinizzati (fibre A delta o C) e, quando essi entrano nel midollo spinale, inviano collaterali che terminano con sinapsi sui dendriti o i corpi cellulari localizzati nelle varie lamine della colonna grigia dorsale.

Le lamine di Rexed sono dieci e quelle dalla prima alla sesta si trovano nella colonna grigia dorsale e ospitano tutti i neuroni che partecipano al percorso nocicettivo. Questi corpi cellulari inviano assoni che contribuiscono ai tratti spinali che sono localizzati in tutti i funicoli del midollo spinale. La maggior parte di questi assoni si porta al lato opposto del midollo spinale, prima di dirigersi cranialmente a uno dei tre funicoli e arrivare, infine, al talamo. Nei primati il percorso nocicettivo più importante è il tratto spinotalamico, i cui corpi nervosi sono localizzati nella colonna grigia dorsale, da cui partono assoni diretti al

funicolo laterale del lato opposto, quando questo diventa parte del tratto spinotalamico (si trova nella porzione ventrale del funicolo laterale).

Il tratto spinotalamico è un percorso multisinaptico, che presenta assoni che lasciano il tratto a vari livelli per entrare nella sostanza grigia del midollo spinale e fare sinapsi su un corpo cellulare, il cui assone rientra nel tratto spinotalamico del funicolo laterale dello stesso o del lato opposto. Infine gli assoni in questo tratto proseguono rostralmente attraverso il tronco encefalico e terminano facendo sinapsi con il corpo cellulare di un neurone nel nucleo laterale caudale ventrale del talamo.

Il tratto spinocervicotalamico è costituito da assoni della colonna grigia dorsale che entrano nella porzione dorsale del funicolo laterale ipsilaterale, dove viaggiano in direzione craniale e terminano nel nucleo cervicale laterale nei primi due segmenti cervicali del midollo spinale. Da qui gli assoni si portano dal lato opposto e si uniscono al lemnisco mediale, che viaggia in direzione rostrale e raggiunge il talamo.

Il tratto spinomesencefalico si trova nel funicolo ventrale, riceve assoni dai neuroni della colonna grigia dorsale, che raggiungono, alla loro origine, il tratto spinomesencefalico controlaterale. Questo tratto viaggia attraverso il tronco encefalico caudale e termina in vari nuclei del mesencefalo e del talamo.

1.10. RIFLESSI PERINEALI E DELL'ARTO PELVICO

Il plesso lombosacrale innerva i muscoli coinvolti nei movimenti e nell'innervazione cutanea dell'arto pelvico.

Il plesso lombosacrale, in molti animali, include i rami ventrali di tutti i nervi lombari e sacrali. I riflessi spinali dell'arto pelvico testano la funzionalità dei nervi femorale e sciatico, con le sue due componenti, i nervi peroneo e tibiale. Il nervo femorale comprende sia una componente motoria sia una sensitiva, è formato dai nervi spinali che emergono dai segmenti spinali L₄, L₅, che dà il maggior apporto, e L₆, che può non contribuire in certi cani. Per testare il **riflesso patellare**

si pone il paziente in decubito laterale e si percuote il legamento patellare con un martelletto. Se tutte le componenti del nervo femorale sono funzionanti si ottiene l'estensione del ginocchio. Questo riflesso può essere ridotto o assente in alcuni cani anziani che non presentano altri deficit neurologici.

Il **riflesso flessore** dell'arto pelvico testa primariamente il nervo sciatico e i segmenti spinali da cui proviene (L_6 , L_7 e S_1); in particolare il nervo peroneo origina dai segmenti L_6 e L_7 , mentre il nervo tibiale da L_7 e S_1 . La parte sensoriale del riflesso dipende dall'area che viene stimolata. Per testare questo riflesso si comprime la base dell'unghia del quinto dito con delle klemmer o con le dita, in questo caso però la pressione esercitata può non essere sufficiente. A questo livello la cute è innervata dorsalmente dal nervo peroneo e la superficie plantare dal nervo tibiale. La risposta motoria è la flessione di tutte le articolazioni dell'arto.

La compressione delle dita dal terzo al quinto stimola i nocicettori del nervo sciatico (il nervo peroneo dorsalmente e il tibiale sulla superficie plantare). La compressione del primo e del secondo dito stimola il nervo safeno. Dal terzo al quinto dito gli assoni dei nocicettori viaggiano nel nervo sciatico ed entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali dei segmenti spinali L_6 , L_7 e S_1 . Dal primo e dal secondo dito gli assoni viaggiano nel nervo safeno, un ramo del nervo femorale, ed entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali dei segmenti spinali L_4 , L_5 ed L_6 . Rami di questi assoni viaggiano cranialmente e caudalmente pochi segmenti al di là del fascicolo dorsolaterale. Delle collaterali prendono sinapsi con interneuroni della sostanza grigia dell'intumescenza lombosacrale. Questi neuroni a loro volta stabiliscono delle sinapsi con i motoneuroni inferiori somatici efferenti della colonna grigia ventrale della maggior parte dei segmenti lombari e dei primi sacrali, che possiedono assoni che innervano i muscoli flessori dell'anca (radici ventrali e rami ventrali dei nervi spinali da L_1 a L_6 e nervo femorale), del ginocchio (radici ventrali e rami ventrali dei nervi spinali L_6 , L_7 e S_1 e nervo sciatico), del tarso (radici ventrali e rami ventrali dei nervi spinali L_6 e L_7 e nervo peroneo) e delle dita (radici ventrali e rami ventrali dei nervi spinali da L_7 e S_1 e nervo tibiale).

Il riflesso flessore prevede l'attivazione dei motoneuroni che sono localizzati nei segmenti spinali adiacenti che comprendono le intumescenze. Questa diffusione della stimolazione del sistema somatico afferente è garantita dai rami assonali nel fascicolo dorsolaterale e attraverso le loro sinapsi con gli interneuroni. Questo riflesso richiede l'attività dei neuroni del sistema somatico afferente nei nervi periferici che vengono stimolati, i segmenti di midollo spinale associati, gli assoni del sistema somatico efferente nei nervi periferici e i muscoli che essi innervano.

1.11. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo è un sistema motorio periferico che innerva la muscolatura liscia, il muscolo cardiaco e alcune ghiandole. Presenta due fibre nervose periferiche, la prima (fibra pregangliare, mielinizzata) fa parte di un neurone con corpo cellulare nel sistema nervoso centrale, ma il cui assone innerva il secondo neurone della catena, il cui corpo cellulare si trova in una struttura periferica detta ganglio, da cui origina la seconda fibra periferica (fibra postgangliare, non mielinizzata).

L'attività del sistema nervoso autonomo si basa sull'arco riflesso, costituito da dei recettori viscerali, una branca sensitiva afferente, da centri riflessi vegetativi, localizzati a diversi livelli dell'asse cerebro-spinale, da una branca efferente e da organi effettori. Le fibre afferenti sono costituite da neuroni sensitivi a T, contenuti nei gangli spinali o nei gangli sensitivi dei nervi cranici.

I recettori viscerali trasmettono le informazioni provenienti dai visceri ai centri vegetativi superiori tramite varie vie:

- risalendo le radici dorsali dei nervi spinali
- formando vie indipendenti, come i nervi cardio-aortici di Cyonl-Ludwighe e i nervi seno-carotidei di Hering
- ripercorrendo le stesse vie efferenti, come avviene per le fibre sensitive vagali e per quelle dei nervi splancnici.

Le fibre sensitive viscerali stabiliscono sinapsi con i neuroni dei centri vegetativi del sistema nervoso centrale, da cui originano i rami efferenti dell'arco riflesso.

Le fibre efferenti sono costituite da due neuroni, il primo viene definito pregangliare e si trova nella sostanza grigia dell'encefalo o del midollo spinale, mentre il secondo viene detto postgangliare e si trova nei gangli vegetativi fuori dal sistema nervoso centrale.

In genere nel sistema nervoso simpatico le fibre pregangliari sono corte e le postgangliari lunghe. Le fibre pregangliari emergono dal midollo spinale, attraverso le corna ventrali dal primo nervo spinale toracico al terzo o quarto lombare, e si portano alla catena dei gangli simpatici paravertebrali, dove la maggior parte contrae sinapsi con il neurone postgangliare. Poi le fibre postgangliari si dirigono verso uno degli organi cavi viscerali o rientrano nel nervo spinale per raggiungere strutture più distali. Alcune fibre pregangliari attraversano i gangli paravertebrali e raggiungono i gangli prevertebrali.

La midollare surrenale presenta un'eccezione a questo schema, infatti le fibre pregangliari raggiungono direttamente quest'organo, dove contraggono sinapsi con rudimentali neuroni postgangliari, che liberano i loro neurotrasmettitori direttamente nel torrente circolatorio.

Nel sistema nervoso parasimpatico in genere le fibre pregangliari sono lunghe e le postgangliari corte. Le fibre pregangliari del sistema nervoso parasimpatico lasciano il sistema nervoso centrale tramite i nervi cranici III, VII, IX e X e numerosi nervi spinali sacrali. Le lunghe fibre pregangliari raggiungono i gangli parasimpatici posti all'interno o in vicinanza dell'organo effettore, dove contraggono sinapsi con brevi neuroni postgangliari.

La trasmissione degli impulsi nervosi vegetativi agli organi effettori avviene tramite la liberazione di neurotrasmettitori, l'acetilcolina e la noradrenalina, che vengono rilasciati a livello delle sinapsi nei gangli e tra le giunzioni postgangliari e gli effettori viscerali. L'acetilcolina viene liberata in tutti i gangli autonomici e dai neuroni postgangliari del sistema nervoso parasimpatico; le terminazioni sinaptiche che liberano acetilcolina vengono definite colinergiche. La maggior parte dei neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico libera

noradrenalina. Tuttavia le fibre postgangliari simpatiche responsabili dell'innervazione dei vasi sanguigni della muscolatura scheletrica provocano vasodilatazione tramite la liberazione di acetilcolina, così come, in alcune specie, le fibre postgangliari simpatiche destinate alle ghiandole sudoripare. Le terminazioni sinaptiche che liberano noradrenalina vengono definite adrenergiche.

Il sistema nervoso autonomo regola riflessi viscerali involontari responsabili del mantenimento dell'omeostasi dell'organismo e della risposta a condizioni di emergenza, preparando l'animale alla lotta o alla fuga.

Le efferenze adrenergiche determinano: midriasi, vasocostrizione cutanea e del territorio innervato dai nervi splanchnici, con aumento del flusso ematico diretto alla muscolatura scheletrica, incremento della pressione ematica, aumento della forza di contrazione e della frequenza cardiaca, contrazione splenica con immissione in circolo di globuli rossi, diminuzione della motilità della muscolatura liscia degli organi cavi, contrazione degli sfinteri, inibizione delle secrezioni, broncodilatazione, aumentata secrezione di renina, rilasciamento del muscolo detrusore, contrazione del trigono vescicale e dello sfintere uretrale, glicogenolisi, lipolisi, attivazione della sostanza reticolare attivante, con rinforzo dello stato di veglia, eiaculazione nel maschio e secrezione delle ghiandole sudoripare.

In anestesiologia riveste particolare importanza l'innervazione simpatica degli organi addominali e pelvici. Le fibre postgangliari fuoriescono da plessi complicati (che presentano anche fibre vagali associate) che avvolgono e seguono le arterie, da cui prendono il nome. Gli organi pelvici sono innervati da fibre postgangliari che originano nel ganglio mesenterico caudale e passano nei due nervi ipogastrici, che entrano nella cavità pelvica sotto il peritoneo per formare, con i nervi parasimpatici pelvici, il plesso pelvico.

Il sistema colinergico, invece, dà luogo a risposte discrete e opposte a quelle del sistema adrenergico.

Le fibre efferenti parasimpatiche provenienti dai metameri sacrali sono inizialmente incorporate nei grossi rami ventrali sacrali, che vengono poi

abbandonati per costituire i nervi pelvici. Questi ultimi, assieme a fibre simpatiche provenienti dal ganglio mesenterico caudale tramite i nervi ipogastrici, formano un plesso retroperitoneale. Numerosi piccoli gangli si rinvencono in questo plesso e nella parete dei visceri, soprattutto a livello pelvico in colon discendente, retto, vescica, utero, vagina, tessuto erettile e ghiandole riproduttive accessorie. Le sinapsi periferiche delle vie parasimpatiche sono localizzate esclusivamente a livello dei gangli terminali.

1.12. IL DOLORE

La prevenzione e il controllo del dolore sono delle componenti fondamentali della pratica anestesologica.

“Il dolore è un’esperienza sgradevole, sia a livello sensitivo che emozionale, percepita come proveniente da una parte specifica del corpo, in seguito a eventi che arrecano o possono arrecare danno ai tessuti e/o all’organismo” (International Association for the Study of Pain, 1983).

Il dolore sorge dall’attivazione di recettori e percorsi nervosi a opera di stimoli dolorifici provenienti da danni reali o potenziali ai tessuti. Il dolore rappresenta la percezione di un disagio acuto o cronico in vari gradi di gravità, che risulta da traumi, patologie o stress emozionale ed è evidenziato da alterazioni biologiche e/o comportamentali. È un’esperienza soggettiva accompagnata da paura, ansia e panico. Il dolore promuove azioni motorie protettive, causa riflessi condizionati e può modificare tratti comportamentali specie-specifici, incluso il comportamento sociale.

Il **dolore acuto** è il risultato di eventi traumatici, chirurgici o infettivi di rapida insorgenza e breve durata; è generalmente alleviato da farmaci analgesici.

Il **dolore cronico** è tale quando: persiste oltre la normale durata di una patologia acuta; si mantiene oltre la risoluzione della patologia primaria; è associato a un processo patologico cronico che persiste o recidiva per mesi o anni. Questo tipo di dolore è raramente alleviato in modo permanente dagli analgesici, ma spesso

può essere controllato con tranquillizzanti o farmaci psicotropi, associati a condizionamento comportamentale e modificazioni ambientali.

Il dolore acuto è il sintomo di una patologia, mentre il dolore cronico è esso stesso una patologia.

Il dolore acuto ha una funzione biologica, indica che è presente un'alterazione negativa, provoca cambiamenti comportamentali che hanno un effetto protettivo.

Il dolore cronico non possiede funzioni biologiche e causa gravi stress al paziente. Nelle persone l'esperienza dolorifica presenta tre dimensioni: discriminativa-sensoriale, motivazionale-affettiva e cognitiva-valutativa. La componente discriminativa-sensoriale dà informazioni su insorgenza, localizzazione, intensità, tipo e durata dello stimolo che induce il dolore; ciò grazie ai fasci nocicettivi ascendenti laterali, al talamo e alla corteccia somatosensitiva. La dimensione motivazionale-affettiva disturba il senso di benessere dell'individuo, provocando le sensazioni di dolore e sofferenza e spinge l'organismo all'azione. Questa componente è strettamente legata al sistema nervoso autonomo ed è associata a risposte cardiovascolari, respiratorie e gastrointestinali. Questa dimensione è messa in atto dai fasci nocicettivi ascendenti mediali e dai segnali che questi inviano alla sostanza reticolare e al sistema limbico. La dimensione cognitiva-valutativa comprende gli effetti dell'esperienza primaria, i valori sociali e culturali, l'ansia, l'attenzione e il condizionamento. Queste attività sono date per la maggior parte dalla corteccia, sebbene l'attivazione corticale dipenda dall'attività reticolare.

La componente cognitiva-valutativa dell'esperienza dolorifica dei mammiferi inferiori può essere l'unica dimensione che differisce in modo significativo rispetto agli umani.

La prevenzione e il trattamento del dolore sono fondamentali in Medicina Veterinaria, infatti è stato provato che l'utilizzo di analgesici migliora il benessere animale nel post-operatorio, perché:

- le frequenze cardiaca e respiratoria vengono mantenute a valori più vicini a quelli fisiologici, facilitando così gli scambi respiratori (il dolore riduce la

rimozione delle secrezioni respiratorie) e la funzionalità dell'apparato cardiovascolare. Così tutte le parti del corpo vengono vascolarizzate e anche le aree danneggiate ricevono un supporto adeguato di ossigeno e nutrienti;

- viene favorita la cicatrizzazione;
- il metabolismo è migliorato (il dolore può causare acidosi lattica e incrementare il catabolismo proteico);
- l'animale comincia prima a mangiare e bere regolarmente;
- lo stress viene minimizzato, viene ridotto il rilascio di catecolamine, cortisolo e glucosio, così gli animali dormono regolarmente;
- vengono ridotte diffidenza, vocalizzazioni e aggressività, rendendo più facile la relazione uomo-animale;
- si riducono i comportamenti difensivi;
- l'animale comincia prima a deambulare e può quindi urinare e defecare;
- la minzione e la defecazione risultano qualitativamente e quantitativamente più regolari.

1.13. IL DOLORE ACUTO E LA "PREEMPTIVE ANALGESIA"

Il dolore acuto è il risultato dell'attivazione di vie nocicettive, localizzate nel sistema nervoso periferico e centrale, in seguito alla stimolazione di specifici recettori, i nocicettori. Le origini di tale fenomeno risiedono nel danno tissutale e nel processo infiammatorio a esso correlato (Eliezer et al., 2005).

La percezione del dolore può essere soggetta a fenomeni di sensibilizzazione, iperalgesia e allodinia. La sensibilizzazione è definita come l'abbassamento della soglia di percezione del dolore, responsabile dell'iperalgesia. Questa può originare dai nocicettori (periferica) o a livello spinale o soprasspinale (centrale) ed è dovuta all'attivazione di una cascata di segnali intracellulari, che provocano aumento della risposta sinaptica e diminuzione dell'inibizione neuronale, producendo una scarica di impulsi che in condizioni fisiologiche sarebbero considerati di entità irrilevante (Woll e Scaller, 2000).

L'allodinia è stata definita dalla IASP nel 1994 come "il dolore dovuto a uno stimolo che normalmente non provoca dolore". Essa è una codificazione errata dello stimolo, in quanto l'entità esagerata della risposta (dolore) non corrisponde a quella dello stimolo.

Crile fu il primo che, nel 1913, propose di associare anestesia generale e regionale, intervenendo ancor prima dell'insorgenza dello stimolo algico e bloccando così, non solo la trasmissione dello stimolo dolorifico lungo le vie nocicettive afferenti, ma anche i fenomeni metabolici associati. Questo principio è alla base della "*preemptive analgesia*", la cui finalità è di prevenire l'insorgenza della sensibilizzazione provocata dal danno chirurgico intraoperatorio e la risposta infiammatoria (Kissin, 2001).

L'attuazione di un blocco regionale durante l'anestesia generale offre numerosi vantaggi se comparati all'anestesia generale. Il blocco localizzato della trasmissione algica lungo le afferenze nocicettive riduce la quantità di anestetici che devono essere somministrati per l'anestesia generale, aumentandone il grado di sicurezza. Diversi studi hanno riportato che la diminuzione dello stress perioperatorio, un migliore "*outcome*" e la prevenzione dell'instaurarsi del dolore cronico sono i principali vantaggi legati alla "*preemptive analgesia*".

1.14. LE SCALE DEL DOLORE

La mancanza di verbalizzazione da parte degli animali costituisce il principale limite nell'identificazione e nella quantificazione del dolore (Anil et al., 2002). Per questo in Medicina Veterinaria ci si può basare solo sulle variazioni fisiologiche e comportamentali correlate al dolore, tra cui le maggiori sono:

- modificazione dei parametri fisiologici, con aumento di frequenza cardiaca, pressione ematica, frequenza respiratoria, temperatura corporea, aritmie cardiache, respirazione superficiale, pallore delle mucose per la vasocostrizione mediata dalle catecolamine, midriasi e scialorrea;

- aumento della concentrazione ematica di glucosio, catecolamine e corticosteroidi;
- alterazioni comportamentali (un animale tranquillo può diventare aggressivo e viceversa);
- vocalizzazioni (non sono un indicatore specifico e sensibile e non devono essere il solo parametro considerato per la valutazione del dolore);
- immobilità;
- leccare o mordere l'area da cui proviene lo stimolo dolorifico;
- modificazioni nella deambulazione, con zoppia o trascinamento dell'arto da cui proviene il dolore;
- alterazioni della postura, con contrazione addominale e cifosi;
- modificazioni dei movimenti;
- riduzione dell'appetito e della sete, con conseguenti perdita di peso e disidratazione;
- espressioni facciali, come pupille dilatate, fotofobia e movimenti auricolari;
- variazioni nella defecazione (tenesmo, diarrea) e nella minzione (disuria).

In passato il dolore veniva misurato tramite parametri soggettivi, con notevoli limiti legati all'esperienza dell'osservatore (Holton et al., 1998a).

Per questo nel corso degli anni si è cercato di creare delle scale che potessero, almeno in parte, dare un parere obiettivo sulla valutazione del dolore negli animali.

Tra i vari modelli proposti quelli maggiormente conosciuti sono:

- la “*single descriptive scale*” (SDS), un metodo molto semplice in cui il dolore è descritto da quattro differenti aggettivi, a ognuno dei quali viene assegnato un numero (0 = dolore assente, 1 = dolore leggero, 2 = dolore moderato, 3 = dolore forte). È una stima molto approssimativa, che non considera valori intermedi per le variazioni di piccole entità in seguito alla modificazione dello stimolo (Holton et al., 1998a);
- la “*visual analogue scale*” (VAS), una linea di 100 mm, le cui estremità corrispondono ad “assenza di dolore” (sinistra, 0) e “dolore massimo” (destra, 100). L'osservatore guarda il paziente per un determinato periodo di tempo,

emette un giudizio clinico riguardo all'entità del dolore e traccia una linea che interseca la VAS. La distanza dall'estremità sinistra della scala alla linea che la interseca viene misurata in millimetri e questo numero è il punteggio del dolore. Pur essendo una metodica molto grossolana e soggettiva risulta essere molto più affidabile della SDS, in quanto non presenta delle categorie definite e prevede anche la quantificazione di stati intermedi;

- la “*numerical rate scale*” (NRS), che prevede una procedura simile a quella adottata per la VAS, ma in questo caso il grado di dolore viene quantificato da un valore compreso tra 0 e 10 o tra 0 e 100. Questa scala risulta più comoda, rispetto alla VAS, per la raccolta dei dati (Welsh et al., 1993).

Le caratteristiche di sensibilità, attendibilità e ripetibilità sono state, e sono, fonte di numerosi dibattiti (Welsh et al., 1997; Holton et al., 1998 a & b; Firth e Haldan, 1999; Williamson e Hoggart, 2005).

Attualmente le metodiche di valutazione maggiormente utilizzate sono delle scale che si basano sul grado di benessere dell'animale, risultando maggiormente oggettive nella quantificazione del dolore:

- la “*Colorado State University Veterinary Teaching Hospital Pain Score*” è composta da otto categorie di comportamenti e parametri fisiologici considerati indicativi di dolore, a ognuno dei quali viene assegnato un punteggio che raggiunge al massimo 24 e che si basa su criteri predefiniti;
- la “*University of Melbourn Pain Scale*” (Fith e Haldane, 1999) è stata creata per la valutazione del dolore postoperatorio nel cane, è divisa in sei categorie (parametri fisiologici, risposta alla palpazione, attività, stato mentale, postura e vocalizzazioni) e il suo limite massimo è 27. Come la “*Colorado State University Veterinary Teaching Hospital Pain Score*” si basa sia su alterazioni comportamentali sia su parametri come le frequenze cardiaca e respiratoria, che sono influenzati non solo dal dolore ma anche dallo stress da ricovero;
- la “*Composite Glasgow Pain Scale*” è un metodo di rilevazione del dolore che, nella sua forma breve ideata nel 2005, quantifica con un valore il dolore in funzione di atteggiamenti individuali nei confronti di stimoli di varia natura. Questa scala è costituita da 30 termini, raggruppati in sei categorie

comportamentali, a ognuno dei quali corrisponde un punteggio. L'osservatore sceglie, per ogni classe, l'aggettivo che meglio descrive la condizione in cui si trova il cane. Il punteggio massimo è 24 o 20 nel caso in cui non sia possibile valutare la mobilità. Se la somma totale supera i 6/24 è fortemente raccomandata la somministrazione di analgesici (Morton et al., 2005; Reid et al., 2005). Questa scala permette, essendo accuratamente descritta in ogni suo punto, di standardizzare una valutazione altamente soggettiva e pertanto, attualmente, risulta essere la metodica maggiormente usata nel mondo veterinario per la valutazione del dolore.

1.15. MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANESTETICI LOCALI

Gli anestetici locali possono essere utilizzati da soli o in combinazione con altri farmaci (adiuvanti), per potenziare la velocità d'insorgenza (*onset time*) e la durata del blocco nervoso o l'intensità dell'anestesia e dell'analgesia.

Gli anestetici locali esistono in due diverse forme chimiche: amino esteri e amino amidi. Gli amino esteri sono derivati dell'acido para-aminobenzoico, un allergene noto, e per questo il loro uso è correlato all'insorgenza di fenomeni allergici; vengono metabolizzati dalle pseudocolinesterasi plasmatiche. Gli amino amidi sono caratterizzati da legami amidici, sono metabolizzati per la maggior parte a livello epatico e con essi le reazioni allergiche sono rare.

Gli anestetici locali possono anche essere classificati, in base alle loro caratteristiche cliniche, in tre categorie principali:

- bassa potenza e breve durata: procaina, 2-clorprocaina
- potenza intermedia e durata intermedia: lidocaina, mepivacaina, prilocaina
- alta potenza e lunga durata: bupivacaina, ropivacaina, tetracaina ed etidocaina.

La differenza nell'attività clinica dei vari anestetici può essere spiegata in relazione alle diverse proprietà farmacologiche.

La liposolubilità, il legame proteico e il pK_a sono caratteristiche chimiche importanti che influenzano l'*onset time*, la potenza e la durata d'azione degli anestetici locali.

Inoltre, alcuni anestetici esistono come isomeri (forme chirali) e ciò può contribuire a creare ulteriori differenze inerenti l'attività intrinseca e la tossicità.

La potenza di un anestetico locale è direttamente proporzionale alla sua liposolubilità. Il gruppo aromatico (anello benzenico) è il maggior determinante della liposolubilità degli anestetici locali. In clinica si verifica una crescita della potenza con l'aumentare della liposolubilità, ma solo fino a un certo punto. Ciò è probabilmente correlato alla captazione dell'anestetico da parte del tessuto lipidico e dei vasi perineurali. Il grasso può fungere da serbatoio e i vasi da via di fuga per l'anestetico, perciò entrambi questi fattori portano alla riduzione della quota di anestetico disponibile per il blocco nervoso.

Gli anestetici locali si legano sia alle proteine plasmatiche sia a quelle tissutali. Gli anestetici locali con alto legame proteico presentano una lunga durata d'azione. Inoltre, quando questi farmaci sono legati alle proteine plasmatiche, non sono attivi e ciò influenza la loro tossicità e il loro metabolismo. Gli anestetici locali si legano soprattutto all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida e la capacità di legame è concentrazione-dipendente, diminuisce, in modo non lineare, all'aumentare della concentrazione dell'anestetico; quindi, la tossicità aumenta in maniera proporzionale all'incremento della concentrazione plasmatica di anestetico.

Il legame proteico è inoltre influenzato dal pH del plasma: la percentuale di farmaco legata decresce al diminuire del pH, quindi l'acidosi predispone a reazioni tossiche. Questa ridotta affinità si verifica anche a livello di canale del Na^+ della fibra nervosa, con riduzione della durata d'azione dell'anestetico.

Il gruppo aminico dell'anestetico determina il grado di ionizzazione e quindi l'idrosolubilità. Questo gruppo è in grado di accettare ioni idrogeno convertendo così una forma non ionizzata, la base, in una forma ionizzata cationica. Il pK_a di una sostanza è il pH al quale sono presenti in soluzione le due

forme in parti uguali; questa relazione tra il pH e il pK_a è descritta dall'equazione di Henderson-Hasselbach: $pK_a = pH + \log (\text{catione}/\text{base})$.

Il pK_a è importante nel determinare l'*onset time* della sostanza; infatti la forma non ionizzata è responsabile del passaggio attraverso la membrana nervosa, mentre la forma ionizzata si lega ai canali del Na^+ a livello dei recettori proteici.

Il pK_a degli anestetici è ristretto in un piccolo range (7.6-8.9), perciò questi farmaci, a pH normale, esistono prevalentemente in forma ionica.

Per alcuni degli anestetici locali, come la bupivacaina, l'etidocaina, la prilocaina e la ropivacaina, sono presenti stereoisomeri, in cui si trova un atomo di carbonio asimmetrico, che influenzano potenza, tossicità e durata d'azione degli anestetici locali.

Per la comprensione del meccanismo d'azione degli anestetici locali è necessario richiamare il meccanismo di trasmissione dell'impulso a livello nervoso. La stimolazione del nervo determina l'insorgenza di un impulso che si propaga lungo l'asse nervoso, grazie a una corrente ionica generata dalla variazione della concentrazione degli stessi ioni. Gli ioni principali sono il Na^+ , maggiormente concentrato nello spazio extracellulare, e il K^+ , più concentrato a livello intracellulare. Questa diversa concentrazione tra le due parti della membrana è mantenuta grazie a una pompa Na^+/K^+ ATP dipendente. Il risultato è la creazione di una differenza di potenziale di -90 mV, con la parte extracellulare maggiormente positiva. Questo è in gran parte dovuto a una differente permeabilità della membrana al K^+ , piuttosto che al Na^+ ; perciò il potenziale di riposo è dovuto più al K^+ che non al Na^+ .

Quando parte l'impulso nervoso una parziale depolarizzazione determina il superamento del potenziale di soglia e scatena la depolarizzazione, grazie a un aumento della permeabilità al Na^+ . Con l'ingresso del Na^+ , l'interno della cellula diventa meno negativo e la depolarizzazione viene elettricamente condotta alle aree adiacenti della membrana. Contemporaneamente il K^+ , più tardivamente e più lentamente rispetto al Na^+ , esce verso l'esterno. Nella fase finale della depolarizzazione, la membrana diventa nuovamente poco permeabile al Na^+ e

la pompa ATP-dipendente permette di restaurare il potenziale di membrana a riposo. Questi eventi accadono in successione per tutta la lunghezza del nervo.

Gli anestetici locali agiscono sulla membrana interferendo con la possibilità di incrementare la permeabilità al Na^+ : aumentano la soglia per il potenziale d'azione, rallentano la progressione della propagazione dell'impulso, riducono il potenziale d'azione e bloccano la conduzione dello stimolo.

Il canale rapido del sodio è il recettore specifico su cui agiscono gli anestetici locali. Le molecole di anestetico, una volta attraversata la membrana cellulare della fibra nervosa, si legano a un recettore presente sulla superficie interna della membrana, impedendo l'ingresso massivo di ioni Na^+ .

Attualmente, per spiegare l'azioni degli anestetici locali, esistono due teorie: la teoria della "combinazione con i recettori" e quella "dell'espansione di membrana". Quest'ultima postula che gli anestetici locali, nella loro forma non ionizzata, si dissolvono nella membrana, causando un'espansione che ne determina un'alterazione di conformazione, con parziale collasso dei canali ionici e impedimento dello scambio ionico. La teoria recettoriale, invece, afferma che gli anestetici locali possono diffondere nello strato lipoproteico solo nella forma liposolubile (non ionica). Quindi, all'interno della cellula, si raggiungerebbe un nuovo equilibrio tra la parte ionizzata e quella non ionizzata, grazie al pK_a dell'anestetico e al pH intracellulare. La forma ionica entrerebbe quindi nei canali del Na^+ modificando fisicamente o bloccando ionicamente questi canali e quindi il movimento delle cariche. Il risultato è un blocco non depolarizzante.

Il diverso effetto che l'anestetico mostra sulla conduzione delle diverse fibre nervose, viene definito blocco differenziale. Nonostante ogni anestetico abbia caratteristiche proprie di lipo- e idro-solubilità, altri fattori possono concorrere a spiegare questo fenomeno. Il diametro delle fibre nervose e il grado di mielinizzazione (per la classificazione vedere tabelle 1.1 e 1.2) hanno un ruolo importante nella loro funzione e nella modalità di trasmissione e influenzano anche la sensibilità agli anestetici locali. In generale, maggiore è il diametro della fibra, maggiore è la quantità di anestetico necessaria per il blocco nervoso. Le fibre B, appartenenti al sistema nervoso autonomo, costituiscono un'eccezione a

questa regola, infatti, nonostante siano mielinizzate, è sufficiente una piccola quantità di anestetico per bloccarle. Questo spiega perché il blocco simpatico sia sempre più alto di quello centrale nei blocchi epidurale e spinale.

È importante anche il concetto di “conduzione sicura”, che prevede che almeno tre nodi di Ranvier successivi siano bloccati per un blocco nervoso completo. Quindi è la variazione della distanza tra i nodi di Ranvier, che aumenta con l'aumentare del diametro della fibra, la maggior determinante della variabilità del blocco stesso. Inoltre a tale fenomeno contribuiscono anche l'entità dell'impulso, la tensione della CO₂, il pH, il gradiente ionico locale, il grado di mielinizzazione e la concentrazione dell'anestetico somministrato.

1.16. FATTORI ESTERNI CHE INFLUENZANO IL BLOCCO NERVOSO

I fattori esterni che influenzano il blocco nervoso sono: volume e concentrazione dell'anestetico, presenza di vasocostrittori, sito di iniezione, carbonizzazione e alcalinizzazione degli anestetici locali, temperatura, gravidanza e aggiunta di oppioidi.

La **dose** totale di anestetico influenza l'*onset*, la qualità e la durata del blocco e perciò, incrementando la dose di anestetico, si riduce l'*onset* e si aumenta la durata del blocco.

A parità di **volume**, possono essere osservate variazioni della qualità del blocco cambiando la **concentrazione** dell'anestetico usato. Comunque è stato dimostrato, dall'iniezione epidurale, che dosi uguali di anestetico ottenute variando concentrazione e volume determinano un blocco che ha le stesse caratteristiche di *onset*, durata e qualità, ma con volumi maggiori e concentrazioni più basse l'estensione del blocco è più ampia.

Inoltre il potenziale tossico aumenta con l'aumentare della concentrazione plasmatica dell'anestetico e quindi con l'incremento della dose somministrata.

Per quanto riguarda la presenza di **vasocostrittori**, adrenalina, noradrenalina e fenilefrina aggiunte alla soluzione anestetica riducono l'*onset*, aumentano la durata del blocco nervoso e ne migliorano la qualità.

Queste sostanze, infatti, diminuiscono il potenziale vasodilatatore intrinseco degli anestetici locali e determinano vasocostrizione riducendo l'assorbimento plasmatico degli anestetici locali stessi, per cui una maggior quantità di anestetico è disponibile per il blocco nervoso.

La velocità d'instaurazione del blocco nervoso dipende anche dalla distanza esistente tra il nervo e la sede in cui l'anestetico viene iniettato; il **sito di iniezione** influenza anche la durata del blocco nervoso e il picco plasmatico dell'anestetico. Con la somministrazione di anestetico nel liquor si ha un *onset time* molto più breve di quello che si ha con l'iniezione epidurale.

Il flusso plasmatico locale è inoltre parzialmente responsabile della durata d'azione e dell'assorbimento sistemico dell'anestetico e quindi delle eventuali reazioni tossiche.

Si è soliti aggiungere **bicarbonato di sodio** all'anestetico locale al fine di ridurre l'*onset time* e aumentare l'estensione del blocco nervoso. Gli anestetici locali sono commercializzati in soluzioni a basso pH, per permetterne una migliore conservazione. L'aggiunta di bicarbonato innalza il pH della soluzione e, quindi, aumenta la percentuale della forma non ionizzata che può diffondere attraverso le membrane. Anche l'aggiunta di **CO₂** alla soluzione (700 mmHg) può ridurre l'*onset time*, ma con un diverso meccanismo: la CO₂ diffonde rapidamente attraverso la membrana riducendo il pH intracellulare e ciò comporta una maggior disponibilità della forma ionica dell'anestetico locale che si unisce ai recettori di membrana.

Per quanto riguarda la **temperatura**, il riscaldamento delle soluzioni di anestetico locale riduce nel blocco epidurale l'*onset time*, poiché riduce il pK_a della sostanza.

In **gravidanza** il fabbisogno di anestetico si riduce e l'*onset time* dei blocchi spinale, epidurale o periferico è anch'esso ridotto; si pensa che ciò sia dovuto all'aumento delle concentrazioni di progesterone.

La combinazione di anestetico locale e **oppioide** è molto utilizzata se si vuole ottenere un blocco sensoriale, senza un significativo blocco motorio. L'aggiunta di oppioidi a livello epidurale e spinale permette di utilizzare dosi più basse di anestetici locali; infatti a questo livello gli oppioidi agiscono sui recettori che permettono la trasmissione dello stimolo dolorifico al corno dorsale del midollo spinale.

1.17. BUPIVACAINA

La bupivacaina fa parte degli amino amidi, è un derivato butilico dell'aminocarbossipiperidina ed è un composto molto stabile con elevata liposolubilità. Nell'utilizzo clinico si lega per l'80-95% alle proteine plasmatiche. È usata per infiltrazioni, blocchi periferici e blocchi centrali, ma non per l'anestesia topica. Presenta una durata d'azione 2-3 volte superiore a quella della lidocaina, ma rispetto a quest'ultima risulta maggiormente cardiotossica.

L'alta tossicità sistemica ne sconsiglia l'uso per via intravenosa, infatti, se somministrata per questa via, causa aritmie ventricolari e depressione miocardica. Nell'uomo la dose massima sicura è di 2 mg/kg di peso corporeo.

Sembra che provochi il blocco della sensibilità più efficacemente rispetto a quello della componente motoria.

La sua lunga durata d'azione si dimostra soprattutto nei blocchi periferici. È migliore della tetracaina nel blocco subaracnoideo, poiché determina minore ipotensione. Rispetto alla ropivacaina, nell'anestesia spinale, la bupivacaina permette una più rapida insorgenza del blocco, che risulta anche più duraturo e di migliore qualità.

Il blocco motorio è maggiore quando si utilizza la forma isobarica, rispetto all'iperbarica.

Nell'uomo sono stati svolti numerosi studi clinici riguardanti l'utilizzo della bupivacaina iniettata nello spazio subaracnoideo (tra cui Farrar et al., 1979, Chambers et al., 1981; Chambers et al., 1982a; Chambers et al., 1982b). Secondo

questi studi una soluzione di bupivacaina allo 0.5% somministrata per via subaracnoidea dà risultati molto buoni per la chirurgia degli arti inferiori e del perineo. Il blocco nervoso centrale risulta molto affidabile, dura tra 2 e 4 ore e in genere provoca minime alterazioni cardiocircolatorie. L'*onset* è molto rapido e si sviluppa entro 5 minuti.

In Medicina Umana la bupivacaina viene utilizzata per blocchi nervosi centrali in chirurgia generale, operazioni ginecologiche e ortopediche, analgesia post-operatoria e post-traumatica e per l'analgesia ostetrica.

1.17.1. BUPIVACAINA IPERBARICA

In Italia sono state commercializzate la bupivacaina 1% in glucosio al 10% (iperbarica) e la bupivacaina 0,25 % e 0,5% (isobarica).

La densità è il peso in grammi di 1 ml di una soluzione a una specifica temperatura. La gravità specifica è il rapporto tra la densità di una soluzione a una specifica temperatura e la densità dell'acqua alla stessa temperatura.

La baricità è invece il rapporto tra la densità di una soluzione di anestetico locale a una specifica temperatura e la densità del liquor alla stessa temperatura.

Una soluzione isobarica di anestetico locale ha una baricità pari all'unità, mentre le soluzioni ipobariche e iperbariche hanno, rispettivamente, baricità inferiori o superiori all'unità. È importante ricordare che la densità varia inversamente alla temperatura. Perciò se un anestetico locale presenta la stessa densità del liquor a 37°C sarà più denso (iperbarico) a temperatura ambientale rispetto al liquor a 37°C. Tuttavia, la densità clinicamente importante di un anestetico locale è quella misurata a 37°C, perché durante l'anestesia spinale le soluzioni anestetiche raggiungono un rapido equilibrio con la temperatura del liquor.

La densità del liquor (normale) nell'uomo è compresa tra 1.0001 e 1.0005 a 37°C. Soluzioni anestetiche con baricità inferiore a 0.9998 a 37°C risulteranno ipobariche in tutti i pazienti; mentre soluzioni anestetiche con baricità superiore a 1.0008 a 37°C saranno iperbariche in tutti i pazienti. Soluzioni di anestetico

locale con densità tra 0.9998 e 1.0008 si comportano funzionalmente come se avessero la stessa densità del liquor.

1.18. TOSSICITÀ DEGLI ANESTETICI LOCALI

Oltre a bloccare la conduzione attraverso gli assoni dei nervi del sistema nervoso periferico, gli anestetici locali interferiscono con le funzioni di tutti gli organi in cui avvengono conduzione o trasmissione di impulsi. Perciò essi hanno importanti effetti a livello di sistema nervoso centrale, sistema nervoso autonomo, giunzione neuromuscolare e tutti i tipi di muscoli. La pericolosità di queste reazioni avverse è direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica raggiunta dall'anestetico locale.

Piccole quote di anestetico locale possono determinare convulsioni se applicate direttamente al sistema nervoso centrale (SNC), come avviene nell'iniezione intraarteriosa accidentale; al contrario alte concentrazioni di anestetico locale possono essere tollerate se raggiungono l'SNC durante un lungo periodo di somministrazioni, come accade nei blocchi continui epidurale o perineurale. La tossicità nervosa deriva dalla depressione selettiva delle fibre inibitrici o di aree dell'SNC, con successiva attività esuberante delle fibre eccitatorie. I primi segni di tossicità possono essere diversi in base all'anestetico usato. Gli esteri generalmente causano euforia, mentre le amidi danno sedazione e amnesia. Successivamente, con l'aumento della concentrazione plasmatica, ambedue le classi di farmaci producono gli stessi effetti nell'uomo: cefalea, torpore, formicolio periorale o alle estremità, tinnito, sonnolenza, vampate di calore o sensazioni di brivido, vista offuscata e difficoltà di focalizzare oggetti, ottundimento del sensorio, confusione mentale, difficoltà nell'eloquio, nistagmo, tremore e contrazioni muscolari non coordinate e in seguito contrazioni tonico-cloniche generalizzate.

Gli effetti sull'SNC degli anestetici locali sono ridotti dalla somministrazione di barbiturici, benzodiazepine e dall'inalazione di anestetici alogenati (aumento della soglia convulsiva).

L'apparato cardiovascolare è più resistente all'azione degli anestetici locali rispetto all'SNC, tuttavia le reazioni tossiche a questo livello, quando presenti, sono difficili se non impossibili da trattare. Le aritmie cardiache e le alterazioni emodinamiche (ipertensione) aumentano con l'aumentare della dose. La bupivacaina è circa 70 volte più potente della lidocaina nel blocco della conduzione cardiaca, mentre è solo quattro volte più potente nel blocco della conduzione nervosa. Questo è dovuto all'affinità che la bupivacaina presenta per i canali del Na⁺ delle cellule miocardiche, il che porta a ridotta eccitabilità cardiaca e quindi all'arresto. A questo effetto diretto si aggiungono quelli derivanti dall'azione sull'SNC, sul sistema nervoso autonomo e sulla muscolatura vasale (vasocostrizione o vasodilatazione a seconda dei distretti e del dosaggio). La tossicità cardiaca è aumentata dall'ipossia, dall'acidosi, dall'iperkaliemia e dalla gravidanza.

L'anestesia spinale ed epidurale, come anche l'iniezione di anestetici locali nella cavità peritoneale, causano paralisi del sistema nervoso simpatico; ciò può causare un aumento del tono della muscolatura gastrointestinale.

1.19. CINETICA DELLA RACHIANESTESIA

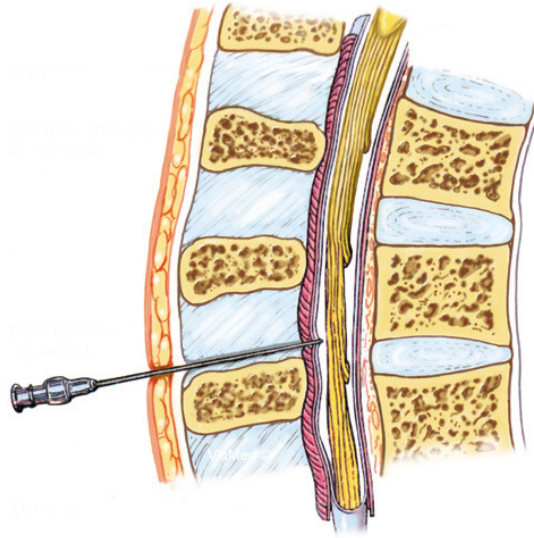


Fig. 1.5. Visione sagittale della colonna vertebrale durante anestesia spinale (www.visualmedicine.com/images/saggitalcord.jpg).

La distribuzione dell'anestetico locale nello spazio subaracnoideo determina l'estensione del blocco nervoso dato dall'anestesia spinale.

Ad esempio la distribuzione di un anestetico iniettato a livello dell'interspazio L₃-L₄ può essere limitata alle sole radici sacrali o estendersi fino a determinare il blocco delle radici sacrali, lombari, toraciche e addirittura cervicali. In ogni caso l'anestetico locale iniettato a livello di L₃-L₄ non si distribuisce in modo omogeneo nel liquor. La concentrazione dell'anestetico locale diminuisce in funzione della distanza, non dal luogo d'iniezione, ma dall'epicentro, in cui la concentrazione dell'anestetico è massima.

Molteplici fattori sono implicati nel determinare come e quanto lontano l'anestetico locale si distribuisce nel liquor:

- alcuni non presentano effetti provati
 - peso del paziente
 - composizione del liquor
 - circolazione del liquor
 - concentrazione dell'anestetico locale nella soluzione iniettata
 - diffusione nel liquor non dipendente dalla baricità

- addizione di vasocostrittori
- direzione della bietta dell'ago durante l'iniezione
- velocità d'infusione
- turbolenze nel liquor
- tosse, che aumenta la pressione del liquor
- età
- sesso
- altri presentano effetti provati
 - sito d'iniezione
 - configurazione anatomica della colonna vertebrale
 - altezza dell'individuo
 - angolazione dell'ago
 - volume del liquor
 - caratteristiche della soluzione di anestetico (densità, gravità specifica, baricità)
 - dose di anestetico locale
 - volume della soluzione di anestetico locale
 - posizione del paziente durante l'iniezione
 - posizione del paziente dopo l'iniezione.

I fattori più importanti nel determinare la distribuzione della soluzione anestetica a livello spinale sono la baricità, il dosaggio e il volume della soluzione anestetica e la posizione del paziente durante e subito dopo l'iniezione. La baricità è l'indice più utile per determinare come l'anestetico si distribuirà nel liquor. La distribuzione delle soluzioni iperbariche dipende dalla posizione del paziente durante l'iniezione e per i 20-30 minuti successivi; dopo questo periodo la posizione non influenza più la distribuzione.

La concentrazione, la dose e il volume di soluzione anestetica iniettata sono molto importanti nella distribuzione della soluzione anestetica nel liquor e i tre fattori non sono separabili tra loro, infatti variandone uno si modificano anche gli altri. Shesky e colleghi hanno dimostrato che il dosaggio totale di bupivacaina è più importante del volume o della concentrazione della soluzione anestetica

nel determinare la distribuzione della soluzione nel liquor. Non ci sono prove sul fatto che la concentrazione della soluzione iniettata abbia, in sé, influenza sull'anestesia spinale dal punto di vista clinico. L'importanza del volume della soluzione anestetica è probabilmente secondario rispetto a quella della dose.

L'assorbimento dell'anestetico da parte del tessuto nervoso nello spazio subaracnoideo dipende da quattro fattori: concentrazione dell'anestetico locale nel liquor, superficie di tessuto nervoso a contatto con il liquor, contenuto lipidico del tessuto nervoso e flusso ematico a livello del tessuto nervoso.

L'assorbimento dell'anestetico locale è maggiore dove la concentrazione dell'anestetico locale nel liquor è più elevata.

La superficie delle radici nervose a contatto con il liquor e il loro assorbimento di anestetico locale sono considerevoli al livello in cui attraversano lo spazio subaracnoideo dal midollo spinale ai punti in cui escono dalla dura madre.

Anche il midollo spinale assorbe l'anestetico, tramite due processi. Uno prevede la diffusione dell'anestetico locale secondo gradiente di concentrazione dal liquor attraverso la pia madre, direttamente nel midollo spinale; questo è un processo lento, che interessa soltanto le porzioni più superficiali del midollo spinale. L'altro coinvolge le estensioni dello spazio subaracnoideo, gli spazi di Virchow-Robin, che accompagnano i vasi ematici che penetrano nel midollo spinale dalla pia madre. Tramite gli spazi di Virchow-Robin, l'anestetico locale nel liquor può accedere alle porzioni più profonde del midollo spinale. La concentrazione degli anestetici locali è maggiore nel midollo spinale, rispetto alle radici nervose, grazie al ruolo che i lipidi hanno nell'assorbimento dell'anestetico.

Dato che gli anestetici sono più solubili nei lipidi che nell'acqua e che i tessuti nervosi maggiormente mielinizzati nello spazio subaracnoideo presentano elevato contenuto lipidico, ci si aspetta che in questi tratti la concentrazione di anestetico sia maggiore. Ciò emerge dagli studi di Cohen, che ha riportato concentrazioni di anestetico locale più elevate a livello di midollo spinale, rispetto alle radici nervose, e ha anche dimostrato una correlazione tra la concentrazione degli anestetici locali nel midollo spinale e il grado di mielinizzazione delle fibre dei tratti del midollo spinale.

La circolazione ematica governa la concentrazione tissutale di anestetico locale nel tessuto nervoso a livello subaracnoideo; infatti il flusso sanguigno determina la velocità alla quale gli anestetici vengono rimossi dai tessuti. Così i tessuti spinali molto perfusi possono presentare concentrazioni di anestetico locale non sempre elevate, anche se contengono molti lipidi e spazi di Virchow-Robin e maggiore accessibilità al liquor rispetto alle aree meno perfuse.

Durante l'anestesia spinale l'anestetico è presente sia nelle radici nervose sia nel midollo spinale. Tuttavia la perdita di sensibilità e il miorilassamento durante l'anestesia spinale sono dovuti principalmente alla presenza dell'anestetico locale nelle radici dei nervi spinali e nei gangli delle radici dorsali, non all'interno del midollo spinale. La concentrazione dell'anestetico locale nelle radici dei nervi è, come detto prima, funzione della distanza dal sito in cui la concentrazione dell'anestetico nel liquor è massima. Ciò, assieme al fatto che i vari tipi di fibre nervose differiscono tra loro per sensibilità agli effetti del blocco dato dagli anestetici locali, dà origine a zone di blocco differenziale, clinicamente e fisiologicamente molto importanti. Queste zone di blocco differenziale appaiono più evidenti cranialmente al sito di maggior concentrazione dell'anestetico locale nel liquor. Ad esempio nell'anestesia spinale con tetracaina iperbarica, la concentrazione dell'anestetico nel liquor diminuisce in direzione craniale, finché diventa così bassa, che è in grado di bloccare solamente le fibre nervose dello spazio subaracnoideo che sono più sensibili all'anestetico, le fibre simpatiche pregangliari (fibre B). Questa diminuzione della concentrazione dell'anestetico locale origina una "zona di denervazione simpatica differenziale", come è dimostrato dalla perdita della percezione del freddo (fibre C), durante l'anestesia spinale, che supera cranialmente di due segmenti spinali il livello del blocco della sensibilità alla puntura (fibre A delta).

L'estensione della zona di blocco simpatico differenziale è la stessa con bupivacaina e tetracaina e, probabilmente, anche con altri anestetici.

Il segmento spinale a livello del quale non è più presente la sensazione cutanea di freddo è localizzato due segmenti cranialmente al livello dell'anestesia alla puntura, che a sua volta si trova un segmento cranialmente al livello di anestesia

al tocco leggero. Perciò testare il livello di anestesia al tocco leggero sarebbe, dal punto di vista sensoriale, il modo migliore per valutare se il livello del blocco è adeguato alla chirurgia.

Bengtsson et al. (1985) hanno ipotizzato, utilizzando il Doppler laser, che il blocco spinale simpatico fosse inferiore in intensità, livello e durata rispetto al blocco sensoriale.

Le fibre della sensibilità somatica sono più sensibili all'anestetico locale rispetto alle fibre somatiche motorie. Ciò crea un'altra zona di blocco differenziale durante l'anestesia spinale, con un livello di blocco somatico motorio che si trova caudalmente a quello del blocco somatico sensoriale.

Clinicamente, l'integrità funzionale del midollo spinale viene mantenuta durante l'anestesia spinale, almeno per quanto riguarda la trasmissione degli impulsi sensitivi somatici afferenti.

L'assorbimento degli anestetici locali da parte del tessuto nervoso e dei vasi ematici nello spazio subaracnoideo riduce la concentrazione dell'anestetico nel liquor. Inizialmente la riduzione rapida della concentrazione è dovuta alla distribuzione dell'anestetico lontano dal sito d'iniezione, con conseguente diluizione in un'elevata quantità di liquor, e all'assorbimento da parte dei tessuti intratecali. In seguito si ha una diminuzione più graduale, data principalmente dall'eliminazione dell'anestetico dallo spazio subaracnoideo. Con la diminuzione della concentrazione dell'anestetico (e del glucosio iniettato con esso), si raggiunge un punto in cui la soluzione, prima iperbarica, si avvicina all'isobaricità. Quando questo punto viene raggiunto (con la lidocaina dopo 30-35 minuti), i cambiamenti di posizione di pazienti, a cui siano state somministrate soluzioni anestetiche spinali iperbariche, non influenzano più la distribuzione della soluzione anestetica nel liquor (Denson et al. 1983).

La velocità di rimozione o eliminazione dell'anestetico locale dallo spazio subaracnoideo determina la durata dell'anestesia spinale. L'eliminazione avviene completamente per assorbimento vascolare (Burm et al. 1983, Denson et al. 1982, 1983, 1984, Giasi et al. 1979) e non prevede un metabolismo dell'anestetico locale all'interno dello spazio subaracnoideo.

L'eliminazione tramite assorbimento vascolare avviene in due aree: lo spazio epidurale e quello subaracnoideo, entrambi ugualmente importanti. L'anestetico passa dal liquor, attraverso la dura madre, allo spazio epidurale, dove viene assorbito dai vasi ematici; l'apporto vascolare a livello di spazio epidurale è maggiore rispetto a quello dello spazio subaracnoideo. L'assorbimento vascolare a livello subaracnoideo è dovuto principalmente ai vasi della pia madre sulla superficie del midollo spinale e ai vasi presenti all'interno del midollo spinale.

La velocità alla quale una data dose di anestetico viene eliminata dallo spazio subaracnoideo dipende, in parte, dalla superficie vasale disponibile all'assorbimento e questa varia nei diversi tratti del midollo spinale. Ad esempio l'anestesia spinale eseguita con tetracaina a livello di T₁₂ presenta, a parità di dosaggi, durata maggiore rispetto a quella eseguita a livello di T₃; questo perché la superficie vasale è più estesa a livello di T₃.

Burm e colleghi hanno dimostrato che, a parità di dosaggio, il picco plasmatico viene raggiunto più velocemente con bupivacaina iperbarica, rispetto alla soluzione isobarica; mentre il livello del picco non varia con le due soluzioni. Tuttavia studi precedenti, eseguiti con soluzioni di lidocaina, suggeriscono che il grado di assorbimento dal liquor aumenta con il diminuire della baricità (Denson et al. 1983).

Ci si aspetterebbe che anestetici maggiormente liposolubili, quindi meno disponibili all'assorbimento da parte del circolo ematico, vengano rimossi più difficilmente dallo spazio subaracnoideo e presentino perciò livelli plasmatici diversi rispetto ad anestetici meno liposolubili. Invece Burm e colleghi hanno dimostrato che i tempi di insorgenza dei picchi plasmatici di lidocaina e bupivacaina spinali iperbariche sono simili a parità di dosi, nonostante l'elevata liposolubilità della bupivacaina.

1.20. ALTERAZIONI FISILOGICHE INDOTTE DALLA SPINALE

L'iniezione di anestetici a livello subaracnoideo provoca importanti e spesso diffuse alterazioni fisiologiche.

La risposta fisiologica più importante indotta dall'anestesia spinale riguarda il sistema cardiocircolatorio (Greene et al. 1981). Questi effetti sono mediati sia dalla denervazione autonoma, sia, con alti livelli di blocco nervoso, dall'innervazione vagale.

Poiché il livello della denervazione simpatica determina l'entità della risposta cardiovascolare all'anestesia spinale, più alto è il livello del blocco nervoso, maggiore sarà l'alterazione dei parametri cardiovascolari; questa relazione non è né prevedibile né precisa. Se il blocco simpatico è parziale si ha un aumento dell'attività nelle aree non coinvolte del sistema nervoso simpatico. Ciò causa vasocostrizione, che tende a compensare la vasodilatazione periferica che si sviluppa nelle aree in cui si ha denervazione simpatica. Queste alterazioni si notano nelle modificazioni dell'onda del polso arterioso e del flusso ematico cutaneo nelle estremità superiori, in presenza di livelli di anestesia spinale sensoriale bassi o toracici medi (Bridenbaugh, 1971).

Una cosa molto importante è che le fibre pregangliari simpatiche più craniali escono dal midollo spinale a livello di T₁ e, dato che esiste una zona di blocco differenziale della denervazione simpatica, il livello della denervazione simpatica è più alto rispetto a quello dell'anestesia sensoriale (Brull et al. 1989, Chamberlain 1986). Perciò, visto che la denervazione simpatica è massima a livello di T₁, le alterazioni cardiovascolari non sono maggiori con anestesi spinali a livello cervicale medio, rispetto ad anestesi eseguite a livello di T₁. In ogni caso se il controllo intraoperatorio è efficace l'ipotensione può essere controllata, anche se la denervazione simpatica è completa; la correlazione tra l'entità dell'ipotensione e il livello del blocco spinale è debole.

La denervazione simpatica causa vasodilatazione arteriosa e arteriolare di lieve entità (la pressione diminuisce del 15-18%) e la gittata cardiaca rimane normale.

Se le vene denervate si trovano sotto all'atrio destro la vasodilatazione venosa può causare diminuito ritorno di sangue al cuore, con conseguente diminuzione della gittata cardiaca.

Nell'anestesia spinale alta la riduzione del ritorno venoso al cuore causa la diminuzione della pressione dell'arteria polmonare e del volume ematico polmonare. Lo spazio morto alveolare aumenta dopo il blocco spinale (Askrog et al., 1964), ma la PaCO₂ aumenta molto poco. Così l'anestesia spinale in sé non interferisce in modo significativo con gli scambi polmonari (de Jong, 1965), ma fattori correlati, come depressione respiratoria causata da farmaci utilizzati per la premedicazione o per altre cause, interferenza con il movimento del diaframma per la presenza di compressioni, tumori, o posizioni antiTrendelemburg con inclinazioni notevoli, possono alterare facilmente il bilancio dei gas.

In alcuni casi, dopo blocco spinale alto, è possibile che insorga apnea, la cui causa più grave è rappresentata dall'insufficiente flusso ematico intramidollare, conseguente alla ridotta gittata cardiaca; infatti la respirazione spontanea permette un'opportuna valutazione dell'adeguatezza del flusso ematico cerebrale, in caso di ipotensione. Altre cause di apnea possono essere: effetti tossici degli anestetici locali presenti nella circolazione sistemica (Scott, 1981), mancanza di stimoli eccitatori, postura e farmaci depressanti utilizzati in premedicazione.

Durante l'anestesia spinale si ha una caratteristica diminuzione della frequenza cardiaca; ciò è dovuto in parte al blocco delle fibre cardiache pregangliari, che originano da T₁-T₄, nei blocchi spinali alti e in parte alla diminuzione della pressione dell'atrio destro e delle grosse vene. L'entità della bradicardia in caso di denervazione simpatica totale durante l'anestesia spinale è, in media, del 10-15% (Greene, 1971). Sono state anche riportate bradicardia severa e asistolia, dovute al riflesso di Bezold-Jarisch. La sincope neuromediata è generalmente attribuita all'attivazione dei meccanoceettori ventricolari che inducono il riflesso di Bezold-Jarisch, che può essere scatenato da una venodilatazione periferica, una conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico e da un incremento della contrattilità di un ventricolo destro non sufficientemente riempito.

L'ipotensione può essere causata dalla riduzione delle resistenze periferiche o dalla diminuzione della gittata cardiaca.

La diminuzione della pressione arteriosa media è anche associata alla riduzione del flusso ematico coronario. Tuttavia durante l'anestesia spinale c'è anche una diminuzione dei fabbisogni di ossigeno del miocardio, perché si hanno: diminuzione delle resistenze periferiche, riduzione del ritorno venoso e quindi della gittata cardiaca e bradicardia. Quindi, in genere, il lavoro cardiaco e l'apporto di ossigeno diminuiscono di pari passo.

In soggetti normali durante l'anestesia spinale, in caso di moderata ipotensione, l'ossigenazione miocardica e cerebrale viene mantenuta.

L'anestesia spinale blocca, transitoriamente, le risposte metaboliche e ormonali agli stimoli nocicettivi provenienti dal sito chirurgico (Greene, 1981).

1.21. VANTAGGI DELLA RACHIANESTESIA

La rachianestesia presenta molteplici vantaggi:

- eccellente miorisoluzione;
- assente o minima interferenza con l'attività metabolica;
- ampio margine di sicurezza, a parità di esperienza dell'operatore, e minore incidenza di morbilità e mortalità anestetiche, rispetto a qualsiasi tecnica di anestesia generale. Utting e colleghi (1979), riportando i casi di tecniche anestetiche impropriamente impiegate che avevano prodotto morte o danno cerebrale permanente, hanno trovato che oltre l'80% di tali evenienze erano state provocate da tecniche di anestesia generale, ma solo il 3% era correlato a un'anestesia locale epidurale o subaracnoidea. Solazzi e Ward (1984) hanno osservato 45 morti in anestesia generale, contro le 13 verificatesi a seguito di anestesia subaracnoidea.

Rispetto all'anestesia epidurale, in cui si impiegano dosi di anestetico locale circa 10 volte maggiori, l'anestesia subaracnoidea presenta indubbi vantaggi, infatti reazioni sistemiche dovute a elevati livelli plasmatici sono impossibili;

- scarsa influenza sull'attività endocrino-metabolica nel periodo perioperatorio, rispetto alle tecniche di anestesia generale;
- ridotta incidenza di trombosi venose profonde;
- ridotte perdite ematiche rispetto all'anestesia generale
- minore incidenza di infezioni polmonari nel periodo postoperatorio nei soggetti sottoposti ad anestesia spinale, rispetto ai controlli in anestesia generale;
- riduzione delle complicanze chirurgiche;
- diminuzione della mortalità.

1.22. SVANTAGGI DELLA RACHIANESTESIA

La rachianestesia presenta anche degli svantaggi:

- l'anestesia spinale non è ben controllabile e gli effetti collaterali che eventualmente induce persistono finché perdura il blocco;
- presenta teoriche limitazioni di durata, a causa del protrarsi di alcuni interventi chirurgici;
- se l'anestetico risale fino ai primi segmenti toracici e a quelli cervicali c'è il rischio di insufficienza respiratoria;
- è necessario fare molta attenzione alle variazioni di postura, in particolare è molto pericolosa la posizione di anti-Trendelenburg, che causa la stagnazione di sangue a livello degli arti posteriori, resi vasoplegici, compromettendo il ritorno venoso al cuore destro. Ciò causa marcate ipotensione e bradicardia, risolvibili comunque alzando gli arti inferiori e somministrando atropina;
- incapacità di blocco delle vie vagali (che sono extramidollari) innervanti i visceri, per alleviare nausea, vomito e dolore viscerale evocati durante la manipolazione dei visceri;
- alterazioni emodinamiche
- cefalea post-puntura durale

- ritenzione urinaria, dovuta al fatto che la vescica è innervata da fibre neurovegetative sacrali, che in genere riprendono per ultime il funzionamento dopo blocco subaracnoideo. L'aggiunta di oppioidi aumenta la probabilità di ritenzione urinaria.

1.23. SOMMINISTRAZIONE INTRATECALE DI OPIOIDI

Numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione di oppioidi per via spinale è in grado di dare una profonda analgesia postoperatoria, con ridotti effetti collaterali centrali e sistemici, rispetto a quelli causati dagli oppioidi somministrati per via sistemica. Questa tecnica nell'uomo è stata usata con successo per trattare il dolore intraoperatorio, postoperatorio, traumatico, ostetrico, cronico e da cancro.

Le dosi di morfina per la somministrazione intratecale sono solo il 2-5% di quelle utilizzate per via parenterale.

La finalità della somministrazione di oppioidi per via spinale è di ottenere un'intensa analgesia spinale e diminuire gli effetti collaterali dati dalla somministrazione sistemica di queste sostanze. In ogni caso il fatto che l'oppioide venga somministrato a livello subaracnoideo non garantisce che l'analgesia ottenuta sia mediata da un meccanismo spinale selettivo.

Ummenhofer e colleghi hanno dimostrato che gli oppioidi idrofobici presentano un volume di distribuzione molto elevato, rispetto agli idrofilici; ad esempio il volume di distribuzione del sufentanil è circa 40 volte maggiore rispetto a quello della morfina.

Gli oppioidi idrofobici si distribuiscono in elevate quantità a livello del grasso epidurale, infatti una delle vie di eliminazione maggiori per gli oppioidi somministrati per via spinale è la diffusione attraverso le meningi spinali e nello spazio epidurale.

Gli oppioidi idrofobici presentano una diffusione rostrale nel liquor molto limitata, infatti la loro biodisponibilità a livello di siti spinali più rostrali rispetto

al sito di iniezione è molto ridotta. Ciò spiega perchè la depressione respiratoria ritardata può insorgere con la morfina (molecola idrofila), ma non con il sufentanil.

Il target degli oppioidi somministrati per via subaracnoidea è il corno dorsale del midollo spinale. Solo le molecole di oppioidi presenti nel liquido extracellulare possono diffondere nella sostanza grigia e interagire con i loro recettori. Ummenhofer e colleghi hanno dimostrato che la concentrazione di morfina nel liquido spinale extracellulare è molto più elevata rispetto a quella di altri oppioidi.

Herz e Teschemacher hanno notato che la somministrazione di morfina e fentanyl a livello del liquor, nei ventricoli cerebrali del coniglio, dà un accumulo differenziale del fentanyl nella sostanza bianca cerebrale e della morfina nella sostanza grigia.

Gli oppioidi liposolubili presentano un sito d'azione a livello spinale, tuttavia diffondono molto rapidamente nel plasma, attraverso il quale si ridistribuiscono al tronco encefalico, causando sedazione e depressione respiratoria.

È possibile utilizzare gli oppioidi assieme agli anestetici locali, in questo modo si controlla il dolore agendo su due diversi siti: gli anestetici locali sugli assoni dei nervi e gli oppioidi su specifici recettori presenti a livello di midollo spinale.

La morfina rappresenta il primo oppioide somministrato a livello intratecale e questa via presenta molti vantaggi rispetto alla via epidurale:

- è più diretta, perché il farmaco così non deve superare la dura madre e viene depositato vicino al sito d'azione, i recettori per gli oppioidi
- l'analgesia ottenuta è più prevedibile, intensa e duratura e richiede dosi inferiori.

2. SCOPO

L'anestesia spinale, in medicina veterinaria, è stata riportata per la prima volta negli anni venti. Negli animali è in genere effettuata come misura preoperatoria per limitare la nocicezione intraoperatoria, abolire il tono muscolo-scheletrico e ridurre il fabbisogno di anestetici. Ciò facilita la ripresa e garantisce un ritorno più rapido al comportamento normale. Inoltre gli effetti degli anestetici spinali sono più localizzati e intensi rispetto a quelli dei farmaci somministrati per via sistemica. (Campoy, 2004).

In medicina veterinaria è presente un solo studio che investiga gli effetti clinici degli oppioidi somministrati per via spinale nel cane (Novello et al. 2008) e nessuno studio clinico compara gli effetti dell'uso, per via subaracnoidea, di anestetico locale con o senza morfina.

Nel nostro studio abbiamo utilizzato la morfina in associazione alla bupivacaina, infatti utilizzando gli oppioidi assieme agli anestetici locali, si controlla il dolore agendo su due diversi siti: gli anestetici locali sugli assoni dei nervi e gli oppioidi su specifici recettori presenti a livello di midollo spinale.

Lo scopo di questo lavoro è valutare gli effetti della morfina spinale, in particolare il modo in cui essa incide sulla qualità del blocco intraoperatorio, del risveglio e sull'analgesia post-operatoria.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato effettuato su cani sottoposti a vari tipi di interventi chirurgici sul ginocchio. Previa discussione con i proprietari dei cani del protocollo anestesiológico e ottenimento, per scritto, del loro consenso, i soggetti inclusi nello studio sono stati divisi in due gruppi, i primi hanno ricevuto un'anestesia spinale con sola bupivacaina iperbarica 1% (Gruppo A), nei secondi alla bupivacaina si è aggiunta la morfina (Gruppo M). I cani inseriti nello studio sono stati riferiti presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova o la Clinica Veterinaria Pedrani (Via Caldierino 14, Zugliano, Vicenza) nel periodo compreso tra settembre 2007 e giugno 2009, per interventi ortopedici di varia natura all'articolazione del ginocchio.

Sono stati esclusi i soggetti con età inferiore a un anno e tutti coloro che presentavano i seguenti reperti alla visita preoperatoria: deficit neurologici agli arti posteriori, alterazioni anatomiche del rachide, dermatiti in corrispondenza del sito di penetrazione dell'ago spinale, deficit coagulativi e, più in generale, tutti i soggetti che non rientravano nelle classi ASA I o II.

Ogni cane è stato sottoposto a premedicazione tramite l'iniezione intramuscolare di medetomidina (Domitor®, Pfizer Italia S.r.l., Orion Pharma) a 2 mcg kg⁻¹ e butorfanolo (Dolorex®, Intervet Italia S.r.l.) a 0,2 mg kg⁻¹. Quando l'animale era sufficientemente tranquillo è stato inserito, nella vena cefalica, un catetere venoso (Delta Ven® 2 Delta Med S.r.l. Italia) di dimensione opportuna. L'anestesia generale è stata indotta con propofol (Rapinovel®, Schering-Plough Animal Health, Welwyn Garden City, UK) dosato a effetto e ogni cane è stato intubato, collegato a un sistema respiratorio circolare ed è stata avviata la somministrazione di isofluorano in ossigeno e aria o in solo ossigeno. Dopo l'iniezione endovenosa è stata iniziata l'infusione continua di Ringer lattato o

soluzione fisiologica a $10 \text{ mlKg}^{-1}\text{ora}^{-1}$ e ogni soggetto ha ricevuto una dose di cefazolina (Cefazolina Dorom, Teva Pharma Italia, Milano) di 25 mg kg^{-1} .

I valori di isofluorano, anidride carbonica e ossigeno ispirati (Fi_{iso} , FiCO_2 e FiO_2) e di fine espirazione (ET_{iso} , EtCO_2 ed ETO_2) sono stati monitorati (Capnomac Ultima, Datex-Ohmeda, Inc.), così come l'elettrocardiogramma, la pulsossimetria, la frequenza cardiaca (HR), la frequenza respiratoria (RR), la pressione arteriosa diretta o indiretta (IBP o NIBP) e la temperatura corporea (Cardiicap II Ultima, Datex-Ohmeda, Inc.). Ogni parametro è stato registrato a intervalli di 5 minuti in un foglio elettronico Excel. Una volta collegati tutti i monitoraggi ed effettuata la tricotomia dell'arto sottoposto a chirurgia e della regione lombare compresa tra L_4 e S_1 , si è proceduto al corretto posizionamento del cane ponendolo in decubito laterale, con l'arto da operare posto verso il basso. La colonna vertebrale è stata flessa, in maniera tale che la flessione si distribuisse anche sui segmenti vertebrali lombari e non solo sulla giunzione lombosacrale.

Un ago spinale da 22G di lunghezza opportuna (da 38 mm, 63 mm o 90mm) con punta di Quincke (BD Spinal Needle; Becton Dickinson S.A., Madrid, Spain) è stato inserito con approccio sagittale mediano nell'interspazio $\text{L}_5\text{-L}_6$ o $\text{L}_6\text{-L}_7$. In alcuni casi, per verificare il corretto posizionamento dell'ago, si è reso necessario l'utilizzo di un intensificatore di brillantezza o un apparecchio radiologico. Dopo la puntura l'ago è stato avanzato fino a percepire la tipica sensazione data dalla resistenza del legamento flavo. L'ago è stato spinto in profondità e il suo giusto posizionamento è stato confermato dalla fuoriuscita di liquor. Per assicurarsi che tutta la punta fosse penetrata nello spazio subaracnoideo, l'ago è stato ruotato con angoli di 90° , per verificare il libero passaggio di liquor nelle quattro direzioni ortogonali. Tramite una siringa sono state iniettate bupivacaina iperbarica 1% (Marciana iperbarica®, AstraZeneca S.p.A.) o bupivacaina iperbarica 1% e morfina (Morfina cloridrato Molteni® 10mg/ml, L Molteni & C. dei F.lli Alitti Scandicci -Fi-), con una velocità di 1 ml/min , verificando con una lieve aspirazione la permanenza in sede intratecale a metà e a fine iniezione.

Nella tabella 3.1 sono riportate le dosi di bupivacaina iperbarica e morfina impiegate per l'iniezione spinale, a seconda del peso del soggetto

Peso cane	Dose farmaco	
	Bupivacaina	Morfina
1-5 kg	0,5 mg/kg	0,03 mg/kg
6-10 kg	0,4 mg/kg	
11-20 kg	0,35 mg/kg	
22-45 kg	0,3 mg/kg	
Oltre 45 kg	13,5 mg	

Tab. 3.1. Dosi di bupivacaina iperbarica e morfina impiegate per l'iniezione spinale, a seconda del peso del soggetto

Al termine dell'iniezione sono stati posizionati due cuscini, uno sotto l'anca e l'altro sotto la regione compresa tra T₈ e T₁₂, in modo che la curvatura del rachide permettesse il deposito della soluzione iniettata nell'area da bloccare (L₃-S₂). L'animale è stato lasciato in questa posizione per 20 minuti, in modo da favorire il corretto fissaggio dell'anestetico, poi lo si è posizionato in modo idoneo all'intervento (decubito dorsale).

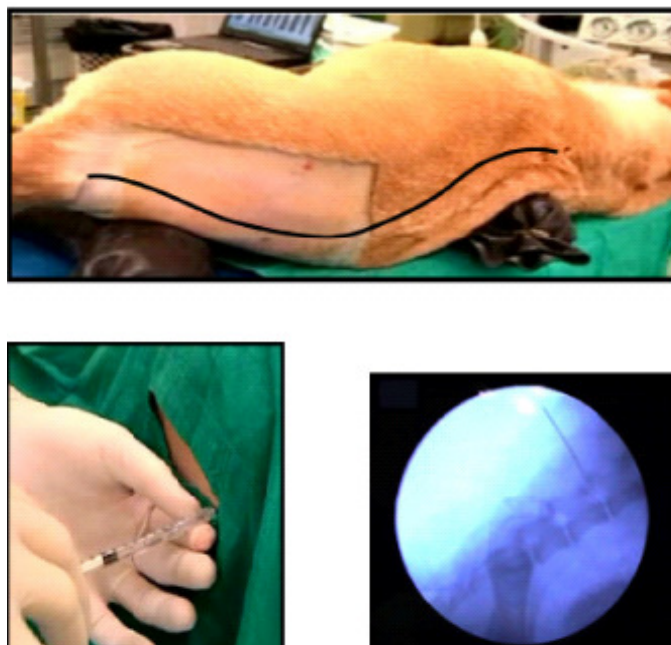


Fig. 3.1. Posizionamento del cane durante il periodo di fissaggio dell'anestetico locale; iniezione dell'anestetico locale; posizione dell'ago sotto fluoroscopia.

In caso, in seguito all'anestesia spinale, la pressione arteriosa media fosse scesa sotto i 60 mmHg, si sarebbe intervenuti somministrando 3 boli da 5 ml kg⁻¹ di soluzione fisiologica e, in seguito, un bolo di efedrina (Efedrina Cloridrato Monico, Monico SPA, Venezia, Italia) da 50 mcg kg⁻¹, seguito all'occorrenza da boli da 30 mcg kg⁻¹.

Nel caso in cui la frequenza cardiaca fosse scesa sotto i 60 bpm nei pazienti di piccola mole e sotto i 50 bpm nei i pazienti di dimensioni medio-grandi, sarebbero stati somministrati endovena 20 mcg kg⁻¹ di atropina solfato (Atropina solfato, A.T.I. s.r.l., Ozzano Emilia -Bo-).

Quando le frequenze cardiaca e/o respiratoria superavano il 20% del valore basale, registrato prima dell'inizio della chirurgia, è stato somministrato fentanyl (Fentanest®, Pfizer Italia, Latina, Italia) in boli da 2 mcg kg⁻¹. L'isofluorano è stato somministrato in modo che il suo *end tidal* rimanesse tra 1 e 1,2%.

Nel periodo postoperatorio il dolore è stato valutato tramite la Short Form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF; figura 3.1), una scala descrittiva con punteggi compresi tra 0 e 24. In caso di superamento del punteggio 6 si somministravano 0,3 mg kg⁻¹ di metadone (Eptadone, L. Molteni & C. dei F.lli Alitti, Firenze, Italia) per via intramuscolare, sospendendo quindi la valutazione del dolore, in quanto l'effetto analgesico attribuito all'anestesia subaracnoidea sarebbe stato inattendibile.

SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name _____
 Hospital Number _____ Date / / Time _____
 Surgery Yes/No (delete as appropriate) _____
 Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C
 Please tick if this is the case then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel. C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

Fig. 3.2. "Short Form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale".

Sono stati valutati, inoltre, i riflessi patellare, tibiale craniale e flessorio (assegnando un valore compreso tra 0 e 4, dove 0 era considerato “riflesso assente”, 1 “riflesso diminuito”, 2 “riflesso normale”, 3 “riflesso aumentato” e 4 “riflesso clonico”), le sensibilità superficiale e profonda e le capacità di camminare e di reggere il peso di entrambi gli arti posteriori, i riflessi perineale, di costrizione anale e pellicciaio.

Tutti i controlli sono stati eseguiti a 30, 90, 150, 210 e 270 minuti dall'estubazione.

4. RISULTATI

Nel gruppo A sono stati inclusi nello studio dieci cani, ma due di questi sono stati esclusi, uno per errori nel dosaggio della bupivacaina iperbarica e l'altro perché non è stato riscontrato nessun blocco nervoso, nonostante la fuoriuscita di liquor fosse presente a inizio, metà e fine iniezione. In tre cani è stata praticata la trasposizione della cresta tibiale (TTT), in tre è stato ricostruito il legamento crociato craniale con tecnica extracapsulare (RLCATE) e in due è stata eseguita un'osteotomia livellante del piatto tibiale (TPLO).

Nel gruppo M sono stati inclusi inizialmente dodici casi, due dei quali sono stati scartati, per errori nel dosaggio della bupivacaina iperbarica. In quattro cani è stato eseguito l'avanzamento della tuberosità tibiale (TTA), in tre l'osteotomia livellante del piatto tibiale (TPLO), in uno la ricostruzione del legamento crociato craniale con tecnica extracapsulare (RLCATE), in un altro l'artrotomia ed embricatura della capsula e in un altro ancora la trasposizione della cresta tibiale (TTT).

Tutti i cani del gruppo A e metà di quelli del gruppo M sono stati gestiti presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova, mentre l'altra metà dei casi del gruppo M presso la Clinica Veterinaria Pedrani (Via Caldierino 14, Zugliano, Vicenza).

Il segnalamento di ogni individuo è riassunto nella tabella 4.1.

	CASI	ETÀ (anni)	SESSO	RAZZA	PESO (Kg)	INDOLE	CHIRURGIA	CORP.	ARTO OPERATO
GRUPPO A	1	2,5	M	Meticcio	8,2	Calmo	RLCA extracapsulare	Normale	SX
	2	6	M	Meticcio	11,3	Agitato	RLCA extracapsulare	Obeso	DX
	3	1	M	Labrador	35	Agitato	TTT	Sovrappeso	DX
	4	1,5	M	Doberman	38,5	Ansioso	TTT	Normale	DX
	5	12	F	Meticcio	11	Calmo	RLCA extracapsulare	Obeso	SX
	6	1	F	Labrador	28	Agitato	TTT	Normale	SX
	7	9	F	Labrador	34	Agitato	TPLO	Sovrappeso	SX
	8	3	F	Pastore Maremmano	45	Calmo	TPLO	Sovrappeso	DX
GRUPPO M	1	5	F	Meticcio	36,5	Calmo	TTA	Leggero sovrappeso	DX
	2	10	F	Meticcio	35	Calmo	TPLO	Normale	DX
	3	3	F	Pastore Tedesco	28,9	Calmo	TTA	Normale	DX
	4	4,5	F	Bracco Italiano	40	Calmo	TTA	Normale	SX
	5	5	M	Pastore Tedesco	44,5	Calmo	TTA	Leggero sovrappeso	SX
	6	12	M	West Highland White Terrier	6,2	Calmo	artrotomia ed emblicatura della capsula	Normale	DX
	7	5	F	Pastore Maremmano	38	Calmo	TPLO	Normale	DX
	8	5,5	F	Meticcio	9,85	Calmo	TTT	Sovrappeso	DX
	9	13	F	Yorkshire	6,5	Agitato	RLCA extracapsulare	Sovrappeso	SX
	10	4	F	Chow Chow	23	Agitato	TPLO	Sovrappeso	SX

Tab. 4.1. Segnalamento dei pazienti selezionati in questo studio, nei gruppi A e M (corp. = corporatura).

La puntura spinale è stata praticata, in certi casi con l'utilizzo di intensificatore di brillanza o apparecchio radiografico per assicurarsi della corretta posizione dell'ago, a livello di L₆-L₇ in cinque casi nel gruppo M e in un caso nel gruppo A e L₅-L₆ in cinque casi nel gruppo M e sette casi nel gruppo A.

Per quanto riguarda i tentativi di punzione effettuati prima di individuare lo spazio subaracnoideo, ne sono stati eseguiti da un minimo di uno a un massimo di 6.

Nella tabella 4.2. sono riportati i tempi intercorsi tra l'iniezione intratecale e l'inizio dell'intervento (ΔT_1), tra l'iniezione intratecale e la fine dell'intervento (ΔT_2), tra l'inizio e la fine dell'intervento (ΔT_3) e tra l'iniezione spinale e l'estubazione (ΔT_4). In tutti i casi il tempo che è intercorso tra l'iniezione e la fine dell'intervento è stato superiore ai 90 minuti, con un minimo di 94 minuti (Caso 1, gruppo A) e un massimo di 197 minuti (Caso 6, gruppo M).

La media del tempo intercorso tra l'iniezione spinale e l'inizio della chirurgia è stata di 51,25 minuti nel gruppo A (deviazione standard 8,53) e 68,6 minuti nel gruppo M (deviazione standard 29,19).

La media del tempo intercorso, invece, tra l'iniezione e l'estubazione è stata di 142,75 minuti nel gruppo A (deviazione standard 23,47) e 157 minuti nel gruppo M (deviazione standard 26,6).

	CASO	SITO DI PUNZIONE	IB	RX	TENTATIVI	ΔT_1 (min)	ΔT_2 (min)	ΔT_3 (min)	ΔT_4 (min)
GRUPPO A	1	L ₅ -L ₆	sì	no	2	41	94	53	108
	2	L ₅ -L ₆	sì	no	2	57	126	69	137
	3	L ₅ -L ₆	sì	no	4	51	123	72	152
	4	L ₆ -L ₇	sì	no	5	68	145	77	168
	5	L ₅ -L ₆	sì	no	4	43	97	54	110
	6	L ₅ -L ₆	sì	no	4	47	130	83	142
	7	L ₅ -L ₆	no	no	2	50	160	110	167
	8	L ₅ -L ₆	no	no	2	53	138	85	158
MEDIA					3,125	51,25	126,62	75,37	142,75
DEVIAZIONE STANDARD					1,25	8,53	22,51	18,37	23,47
GRUPPO M	1	L ₆ -L ₇	no	sì	6	65	142	82	152
	2	L ₆ -L ₇	sì	no	5	40	115	75	125
	3	L ₆ -L ₇	no	sì	3	57	142	85	172
	4	L ₅ -L ₆	no	no	1	90	170	80	181
	5	L ₅ -L ₆	no	no	2	50	105	55	117
	6	L ₆ -L ₇	no	no	6	142	197	55	204
	7	L ₅ -L ₆	sì	no	2	62	157	95	177
	8	L ₅ -L ₆	no	no	2	72	122	50	147
	9	L ₆ -L ₇	no	no	6	58	137	79	142
	10	L ₅ -L ₆	no	no	4	50	130	80	153
MEDIA					3,7	68,6	141,7	73,6	157
DEVIAZIONE STANDARD					1,9	29,19	27,28	14,98	26,6

Tab. 4.2. Sito d'iniezione, utilizzo o meno di intensificatore di brillanza o apparecchio radiografico e intervalli temporali legati alla procedura (ΔT_1 = tempo tra l'iniezione e l'inizio dell'intervento; ΔT_2 = tempo tra l'iniezione e la fine dell'intervento; ΔT_3 = durata dell'intervento; ΔT_4 = tempo tra l'iniezione e l'estubazione; IB = utilizzo dell'intensificatore di brillanza; RX = uso di radiografie).

In entrambi i gruppi in quattro casi si è resa necessaria la somministrazione di fentanyl durante l'intervento. Nel gruppo A sono stati utilizzati in due casi 1 bolo da 2mcg kg⁻¹, in un caso 1 bolo da 4mcg kg⁻¹ e in un altro caso 4 boli da 2mcg kg⁻¹. In un caso il fentanyl è stato somministrato in seguito all'incisione della cute, in altri due dopo l'inserimento di chiodi e in uno non si è riusciti a determinare la correlazione tra somministrazione di fentanyl e natura dello stimolo.

Nel gruppo M si è somministrato un solo bolo di fentanyl da 2mcg kg⁻¹ in tutti e quattro i casi, in tre dei quali dopo la manipolazione o lo scollamento del periostio o dei tessuti periarticolari.

Le differenze tra i due gruppi nella somministrazione intraoperatoria di fentanyl non sono risultate significative.

Nella tabella 4.2 sono riportati i dosaggi di fentanyl somministrati e i tempi intercorsi tra la somministrazione di fentanyl e l'iniezione spinale (ΔT_1) o l'inizio della chirurgia (ΔT_2).

	CASO	DOSE TOTALE FENTANYL	ΔT_1 (min) DA INIEZIONE	ΔT_2 (min) DA INIZIO CHIRURGIA
GRUPPO A	1	1 bolo 4mcg/kg	37	2
	2	1 bolo 2mcg/kg	107	40
	3	0 mcg/kg	0	0
	4	1 bolo 2mcg/kg	88	20
	5	0 mcg/kg	0	0
	6	0 mcg/kg	0	0
	7	4 boli 2mcg/kg	75	28
	8	0 mcg/kg	0	0
GRUPPO M	1	0mcg/kg	0	0
	2	0mcg/kg	0	0
	3	1 bolo 2mcg/kg	102	45
	4	0mcg/kg	0	0
	5	0mcg/kg	0	0
	6	1 bolo 2mcg/kg	182	20
	7	1 bolo 2mcg/kg	68	10
	8	1 bolo 2mcg/kg	77	5
	9	0mcg/kg	0	0
	10	0mcg/kg	0	0

Tab. 4.3. Dosi di fentanyl somministrate durante l'intervento nei due gruppi.

Nel gruppo A quattro casi su otto hanno richiesto sedazione al risveglio, a causa della presenza di ipersalivazione, pedalamenti, guaiti e latrati. In tre casi è stato somministrato un bolo da 10 mcg/kg, mentre in un caso si è reso necessario l'utilizzo di tre boli da 10 mcg/kg.

Nel gruppo M solo un caso ha richiesto la sedazione con 10 mcg/kg di acepromazina, a causa della presenza di pedalamenti al risveglio, insorti però anche in fase di induzione.

Tuttavia, nonostante quanto sopra menzionato, non abbiamo raggiunto la significatività statistica.

Nel gruppo A quattro casi su otto hanno richiesto la somministrazione di metadone (0,3 mg/kg), a causa del superamento del valore 6 della "Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale".

Nel gruppo M la somministrazione di 0,3 mg/kg di metadone si è resa necessaria solo una volta, perché il cane presentava dolore alla flessione-estensione dell'arto (cercava di mordere), nonostante il punteggio della "Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale" fosse pari a 2. In tutti i casi del gruppo M i valori rilevati non hanno mai superato il valore 5, mentre nel gruppo A hanno raggiunto l'11 in un caso, il 7 in due casi e il 6 in un altro caso.

Nonostante la differenza tra i due gruppi apparisse rilevante, non abbiamo raggiunto la significatività statistica.

Nella tabella 4.4 sono riportati i punteggi della "Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale" a 30, 90, 150 e 210 minuti dall'estubazione.

	CASO	30 min	90 min	150 min	210 min
GRUPPO A	1	5	5	11	
	2	3	5	5	5
	3	4	4	4	4
	4	3	4	4	7
	5	1	2	2	2
	6	3	3	4	7
	7	2	2	2	4
	8	1	1	1	6
GRUPPO M	1	3	3	3	3
	2	2	2	2	2
	3	4	4	4	3
	4	3	3	2	2
	5	3	3	2	2
	6	5	5	4	4
	7	2	2	2	2
	8	2	2	2	
	9	3	3	3	3
	10	3	3	2	2

Tab. 4.4. Punteggi della “Short Form of the Glasgow Composite Pain Scale” nei due gruppi.

Per quanto riguarda il recupero dei riflessi, le medie dei tempi di attesa (minuti dall'estubazione) per considerare i riflessi normali nell'arto operato e a livello perineale e anale sono stati riscontrati molto simili tra i due gruppi. Invece molto diversi sono stati i tempi di recupero delle sensibilità superficiale e profonda. Infatti la media del tempo di attesa (minuti dopo l'estubazione) per il ritorno alla normalità della sensibilità superficiale è stata nel gruppo M (234) più di 2,5 volte quella del gruppo A (90). Mentre la media del tempo di attesa (minuti dopo l'estubazione) per il ritorno alla normalità della sensibilità profonda è stata nel gruppo M (144) più di 1,5 volte quella del gruppo A (82,5).

Nonostante il gruppo M presentasse un ritardo nella riacquisizione della percezione del dolore, rispetto al gruppo A, la ripresa della capacità di camminare, anche se molto variabile tra i diversi soggetti, era più rapida, in media, del gruppo A (90 ± 66 minuti nel gruppo A e 66 ± 42 minuti nel gruppo M).

Nella tabella 4.5. sono riportati i tempi di attesa (minuti dall'estubazione) per considerare normali le sensibilità superficiale e profonda e i riflessi nell'arto operato e a livello perineale e anale.

GRUPPO M

CASO	R. FLESSORIO	R. PATELLARE	SENS. SUP.	SENS. PROF.	R. PERINEALE	R. ANALE
1	30	30	210	90	90	90
2	270	270	210	90	270	270
3	270	270	210	210	90	90
4	210	270	270	270	150	150
5	150	150	150	150	30	30
6	non valutabile	30	270	150	30	30
7	150	150	270	150	30	30
8	30	210	210	90	30	30
9	270	210	270	30	30	30
10	150	270	270	210	30	30
MEDIA	170	186	234	144	78	78

GRUPPO A

CASO	R. FLESSORIO	R. PATELLARE	SENS. SUP.	SENS. PROF.	R. PERINEALE	R. ANALE
1	150	150	90	90	30	30
2	150	150	90	90	30	30
3	210	150	90	90	30	30
4	150	90	90	90	30	30
5	150	150	90	90	150	30
6	210	210	30	30	210	210
7	150	150	90	90	90	30
8	oltre 150	oltre 150	150	90	90	90
MEDIA	167,14286	150	90	82,5	82,5	60

Tab. 4.5. Tempi di attesa (minuti dall'estubazione) per considerare normali le sensibilità superficiale e profonda e i riflessi nell'arto operato e a livello perineale e anale.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La limitata casistica raccolta, pur impedendo qualsiasi conclusione definitiva, offre numerosi spunti per future e più complete investigazioni su più ampia scala. Nel gruppo A in un caso non è stato riscontrato alcun blocco nervoso, nonostante la fuoriuscita di liquor fosse presente a inizio, metà e fine iniezione. Ciò probabilmente è stato causato da un'alterata diffusione della soluzione nel liquor (www.frca.co.uk).

In medicina umana è riportato il fallimento del blocco spinale, con una frequenza di 0,5-4% (4-13% per il blocco epidurale), che può avvenire soprattutto a causa di errori nella tecnica e varianti anatomiche (Palmer et al., 2002).

I fattori associati al fallimento del blocco epidurale, in medicina umana in ostetricia, sono: obesità, anamnesi di passate anestesi epidurali fallite, dilatazione cervicale superiore a 7 cm al momento dell'iniezione, uso di aria, invece di N₂O, soluzione salina o lidocaina, per trovare lo spazio epidurale, pazienti utilizzatori regolari di oppioidi (Agaram et al., 2009).

Il fatto che la media del tempo intercorso tra l'iniezione spinale e l'inizio della chirurgia sia stata di 51,25 minuti nel gruppo A (deviazione standard 8,53) e 68,6 minuti nel gruppo M (deviazione standard 29,19) è probabilmente imputabile al fatto che tutti i casi del gruppo A sono stati gestiti all'interno di una Clinica Veterinaria Universitaria, mentre la metà dei casi del gruppo M sono stati gestiti in una Clinica Veterinaria privata. In particolare ciò influisce nelle differenze temporali presenti tra i singoli soggetti del gruppo M; infatti in una struttura privata esterna all'Università la coordinazione tra l'anestesista e il chirurgo può essere più difficoltosa, anche per la presenza di minori locali e più pazienti da gestire contemporaneamente.

Nel gruppo A quattro casi su otto (50%) hanno richiesto sedazione al risveglio, a causa della presenza di ipersalivazione, pedalamenti, guaiti e latrati. Nel gruppo M solo un caso (10%) ha richiesto la sedazione, a causa della presenza di pedalamenti al risveglio, insorti però anche in fase di induzione.

Tuttavia, nonostante la qualità del risveglio sembrasse migliore nel gruppo M, rispetto al gruppo A, non abbiamo raggiunto la significatività statistica.

Nel gruppo A quattro casi su otto (50%) hanno richiesto la somministrazione di metadone nel postoperatorio, a causa del superamento del valore 6 della CMPS-SF, mentre nel gruppo M in un solo caso (10%) è stato utilizzato l'oppioide, anche se il punteggio della CMPS-SF era inferiore a 2. Nonostante ciò non abbiamo raggiunto la significatività statistica riguardo l'efficacia della morfina nell'analgesia postoperatoria.

Cole e colleghi (2000), su pazienti umani sottoposti ad artroplastica del ginocchio, hanno dimostrato che la morfina presenta un effetto analgesico prolungato, rispetto all'uso di solo anestetico locale, nel periodo postoperatorio. Lo studio si basava sulla comparazione tra due gruppi, in uno i pazienti ricevevano bupivacaina iperbarica e morfina spinali e nell'altro bupivacaina iperbarica e soluzione fisiologica, sempre a livello subaracnoideo.

I pazienti appartenenti al gruppo con morfina spinale, hanno presentato, rispetto al controllo con fisiologica, dei punteggi alla "*visual analogue scale*" (VAS), 4, 12 e 24 ore dopo l'intervento, significativamente più bassi e hanno utilizzato dosi di morfina endovena molto minori, nelle 24 ore dopo la chirurgia.

In medicina veterinaria è presente un solo studio che investiga gli effetti clinici degli oppioidi somministrati per via spinale nel cane (Novello et al. 2008). In questo studio, composto da 18 cani sottoposti a chirurgia spinale cervicale o toracolombare, sono stati comparati due gruppi, in uno (MG) è stata somministrata morfina spinale e nell'altro (CG) gli animali non sono stati sottoposti ad alcuna tecnica loco-regionale. La morfina spinale (0,03 mg kg⁻¹) è stata somministrata a livello lombare (L₄) 25-65 minuti prima della chirurgia. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il consumo e le concentrazioni plasmatiche di fentanyl nei momenti di risposta alla chirurgia, erano

significativamente minori nel gruppo MG, rispetto al CG. Novello e colleghi hanno perciò concluso che la somministrazione di basse dosi di morfina spinale, nel periodo preoperatorio, permette di diminuire la somministrazione intraoperatoria di fentanyl e rappresenta una sicura ed efficace via per determinare analgesia intraoperatoria in cani sottoposti a chirurgia spinale cervicale e toracolombare. Tuttavia, nel nostro studio, la somministrazione di fentanyl, nonostante sia stata maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo M, non è risultata statisticamente significativa, probabilmente per la presenza di bupivacaina in entrambi i gruppi. Inoltre, il fatto che la somministrazione di fentanyl sia avvenuta spesso durante lo scollamento dei tessuti della porzione posteriore del ginocchio può indicare che il posizionamento “a sella”, in cui veniva posto il cane dopo l’iniezione spinale, permetteva un buon blocco del nervo femorale (L₄-L₆) ma non altrettanto dello sciatico (L₆-S₂).

La morfina somministrata a livello intratecale presenta un volume di distribuzione più basso, una permanenza nel liquor più prolungata, una biodisponibilità spinale maggiore, una *clearance* più lenta e la più rilevante diffusione rostrale rispetto ad altri oppioidi, perché è più idrofilica (Ummenhofer et al., 2000). Queste caratteristiche permettono un’analgesia spinale selettiva più duratura (Goyagi et al., 1996) e l’abilità unica di dare analgesia lontano dal sito di somministrazione (Gray et al., 1986).

La dose richiesta quando si somministra il farmaco a livello subaracnoideo è minore, rispetto a quella richiesta per via epidurale (Chadwick 1988), e permette di avere concentrazioni plasmatiche trascurabili, senza reazioni sistemiche avverse, e di ottenere un’analgesia efficace come quella prodotta, in medicina umana, dal controllo con anestesia epidurale continua (Brown et al., 2004).

L’abilità della morfina di fornire analgesia lontano dal sito di somministrazione è stata confermata nei cani: la “*preemptive analgesia*” epidurale ha ridotto il fabbisogno di alotano in un modello sperimentale di stimolazione dell’arto toracico (Valverde et al., 1989), ha fornito un’effettiva analgesia dopo toracotomia laterale (Pascoe et al., 1993) e ha dato effetti analgesici superiori rispetto alla somministrazione endovenosa (Popilskis et al., 1993).

Poiché la somministrazione intratecale in queste specie è generalmente conseguenza di un approccio epidurale fallito (Heath et al., 1989; Skarda R.T, 1996; Kona-Boun et al., 2003), la tecnica non è stata investigata a fondo e la dose spinale è in genere calcolata riducendo la dose epidurale (0,1-0,3 mg kg⁻¹) del 50-60% (Torske et al., 2000).

La somministrazione spinale preoperatoria di 0,15 mg kg⁻¹ è stata associata a bradicardia e ipotensione, responsive all'atropina, mioclonie transitorie, iperreflessia, iperestesia, atassia, paresi degli arti pelvici e ritenzione urinaria (Kona-Boun et al., 2003). Il naloxone non è stato utilizzato per revertire gli effetti avversi, infatti non potevano essere escluse altre cause oltre al sovradosaggio di morfina.

La massima dose di morfina spinale impiegata nell'uomo è 2 mg per paziente e alcuni studi hanno dimostrato che la diminuzione della dose permette di avere minori effetti collaterali, mantenendo l'analgesia (Yamaguchi et al., 1990; Milner, 1996).

La somministrazione di basse dosi di morfina spinale è già stata riportata con successo nel cane (Novello 2006; Novello, 2007).

Il nostro studio sembra confermare questi ritrovamenti, anche se noi non abbiamo riscontrato effetti avversi correlati all'utilizzo di morfina.

Le limitazioni dello studio sono legate all'esigua numerosità dei casi e al fatto che non fosse in doppio cieco. Non è stata svolta una valutazione a medio e lungo termine dell'analgesia postoperatoria e non in tutti i pazienti è stato possibile eseguire le valutazioni fino a 4,5 ore dopo l'estubazione. Nello studio sono stati inclusi pazienti sottoposti, in due diverse strutture, a diversi interventi chirurgici e quindi a diversi tipi di stimoli algici e tempi di esecuzione. Perciò molto variabili sono stati anche i tempi intercorsi tra l'esecuzione dell'anestesia spinale e l'inizio dell'intervento, la sua fine e l'estubazione. Inoltre le valutazioni del *pain score* sono state eseguite da due diverse persone.

Un altro limite dello studio è che i dosaggi in base al peso utilizzati per la bupivacaina iperbarica (Tabella 3.1, p. 87) sono stati scelti in base all'esperienza, non seguendo dati pubblicati.

La media del tempo intercorso tra l'iniezione e l'estubazione è stata di 142,75 minuti nel gruppo A (deviazione standard 23,47) e 157 minuti nel gruppo M (deviazione standard 26,6). Le differenze presenti tra i singoli soggetti hanno limitato la standardizzazione delle valutazioni, che quindi non sono state tutte eseguite agli stessi tempi di distanza dall'iniezione spinale.

In conclusione, le differenze tra i due gruppi nella somministrazione intraoperatoria di fentanyl non sono risultate significative. E, nonostante la qualità del risveglio sembrasse migliore nel gruppo M (un caso su dieci ha richiesto sedazione), rispetto al gruppo A (quattro casi su otto hanno richiesto sedazione), non abbiamo raggiunto la significatività statistica. Per quanto riguarda la qualità dell'analgesia postoperatoria non abbiamo raggiunto la significatività statistica, anche se, anche in questo caso, nel gruppo M la somministrazione di metadone è stata necessaria in un caso su dieci e nel gruppo A in quattro casi su otto.

I tempi di recupero dei riflessi a livello dell'arto operato sono stati riscontrati molto simili, in media, tra i due gruppi. Invece molto diversi sono stati i tempi di recupero delle sensibilità superficiale e profonda. Infatti, in media, nel gruppo M la sensibilità superficiale è tornata normale più di 2,5 volte dopo rispetto al gruppo A e la sensibilità profonda più di 1,5 volte dopo. Nonostante il gruppo M presentasse un ritardo nella riacquisizione della percezione del dolore, rispetto al gruppo A, la ripresa della capacità di camminare, anche se molto variabile tra i diversi soggetti, era più rapida, in media, del gruppo A (90 ± 66 minuti nel gruppo A e 66 ± 42 minuti nel gruppo M).

6. BIBLIOGRAFIA

- Adrieni J. "Labat's Regional Anesthesia: Techniques and Clinical Applications", pp. 691-709. St. Louis, Warren H. Green, 1985
- Agaram R, Douglas MJ, McTaggart RA, Gunka V. "Inadequate pain relief with labor epidurals: a multivariate analysis of associated factors". *Int J Obstet Anesth.* 2009.18(1):10-4.
- Anil S.S., Anil L. and Deen J. "Challenges of pain assesement in domestic animals". *J Am Vet Mad Assoc*, Feb 1; 220(3):313-319, 2002
- Askrog V.F., Smith T.C. and Eckenhoff J.E. "Changes in pulmonary ventilation during spinal anesthesia". *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 52, 809, 1964
- Barone R. e Bortolami R. "Anatomia comparata dei Mammiferi domestici", 2006
- Bengtsson M., Lofstrom J.B. and Malmquist L.A. "Skin conductance responses during spinal analgesia". *Acta Anaesthesiol Scand.*, 29:67, 1985
- Bier A. "Experiments regarding the cocainization of the spinal cord". *Zeitschr Chir* 1981; 25: 340-353
- Brindenbaugh Philip O., Green Nicholas M., Brull Sorin J. "Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain", 1998
- Bridenbaugh P.O., Moore D.C. and Bridenbaugh L. "Capillary PO₂ as a measure of sympathetic blockade". *Anesth. Analg.*, 50:26, 1971
- Brown D.R., Hofer R.E., Patterson D.E., et al "Intrathecal anesthesia and recovery from radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial". *Anesthesiology* 100:926-934, 2004
- Brull S.J. and Greene N.M. "Time courses of zones of differential spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine or bupivacaine" *Anesth. Analg.*, 69:342, 1989
- Burn A.G., Van Kleef J.W., Gladines M.P., Spierdijk J. And Breimer D.D. "Plasma concentrations of lidocaine and bupivacaine after subarachnoid administration". *Anesthesiology*, 59:191, 1983
- Campoy Luis "Epidural and spinal anaesthesia in the dog". *In Practice* 26: 262-269 (2004)

- Chadwick H.S., Ready L.B. "Intrathecal and epidural morphine sulfate for post-cesarean analgesia-a clinical comparison". *Anesthesiology* 68:925–929, 1988
- Chamberlain D.P. and Chamberlain B.D.L. "Changes and skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia". *Anesthesiology* 65:139, 1986
- Chambers W.A., Edstrom H.H and Scott D.B. "Effect of baricity on spinal anesthesia with bupivacaine". *British Journal of Anesthesia*, 53, 279, 1981
- Chambers W.A., Littlewood D.G. and Scott D.B. "Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: effect of added vasoconstrictors". *Anesthesia and analgesia*, 61, 49, 1982b
- Chambers W.A., Littlewood D.G., Edstrom H.H. and Scott D.B. "Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: effect of dose and volume administered". *British Journal of anesthesia*, 54, 75, 1982b
- Chris Seymour, Tanya Duke-Novakovski "BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia", 2007
- Cohen E.N. "Distribution of local anesthetic agents in the neuraxis of the dog". *Anesthesiology*, 29:1002, 1968
- Cole P.J., Craske D.A., Wheatley R.G. "Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty". *Br J Anaesth* 2000; 85: 233–7.
- Corning J. L. "Spinal anesthesia and local medication of the cord". *N Y Med J* 1885; 42: 483-485
- Crile G.W. "The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation". *Lancet*, 1913; 185:7-16
- Cserr H. "Potassium exchange between cerebrospinal fluid, plasma and brain". *Am. J. Physiol.* 209: 1219-1226, 1965
- Cunningham J.G. "Manuale di fisiologia veterinaria". Antonio Delfino Editore; pp. 80-85; 2006
- David L. Brown, M.D. "Development of regional anesthesia"
- David L. Brown, M.D. "Observations on Regional Anesthesia"
- Davson H., Welch K. and Segal M.B. "The physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid" Churchill Livingstone, 1987 (ED)
- de Jong R.H. "Arterial carbon dioxide and oxygen tensions during spinal block". *Journal of the American Medical Association*, 191, 698, 1965
- De Lahunta, Glass "Veterinary neuroanatomy and clinical neurology". Saunders. 2009
- Denson D.D., Bridenbaugh P.O., Turner P.A. and Phero J.C. "Comparison of neural blockade and pharmacokinetics after subarachnoid lidocaine in the

- rhesus monkey. II. Effects of volume, osmolality and baricity". *Anesth. Analg.*, 62:995, 1983
- Denson D.D., Bridenbaugh P.O., Turner P.A., Phero J.C. and Raj P.P. "Comparison of neural blockade and pharmacokinetics after subarachnoid lidocaine in the rhesus monkey. I. Effects of epinephrine". *Anesth. Analg.*, 61:746, 1984
 - Fanelli G., Casati A., Chelly J., Bestini L. "Blocchi Periferici Continui. Guida pratica illustrata", 2004
 - Fankhauser R. "The cerebrospinal fluid". Chapter 3 in "Comparative neuropathology" (Innes J.R.M. and Saunders L.Z.). New York, Academic Press, 1962. Pp. 21-64
 - Farrar M.D., Nolte H. and Meyer J. "Spinal subarachnoid anesthesia with bupivacaine". *Anesthesia*, 34, 396, 1979
 - Firth A.M. and Haldane S.L. "Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs". *J. Am. Vet. Med. Assoc*, 1999; 214(5): 651-659
 - Giasi R.M., D'Agostino E. and Covino B.G. "Absorption of lidocaine following subarachnoid and epidural administration". *Anesth. Analg.*, 58:360, 1979
 - Giovanni Aguggini, Viscardo Beghelli e Ludovico F. Giulio, "Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia", 2002
 - Goyagi T, Nishikawa T: Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth Analg* 82:1192–1196, 1996
 - Gray JR, Fromme GA, Nauss LA, et al: Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 65:873–876, 1986
 - Greene N.M. and Bachand R.G. "Vagal component of the chronotropic response to baroreceptor stimulation in man". *Am. Heart J.*, 82:22, 1971
 - Greene N.M. and Brull S.J. "Physiology of spinal anesthesia" 4th ed. Baltimore, William & Wilkins, 1981
 - Gwendolyn L. Carroll "Small Animal Anesthesia and Analgesia" (2008)
 - Heath R.B., Broadstone R.V., Wright M., et al "Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia". *Compend Contin Educ Pract Vet* 11:50–55, 1989
 - Herz A. and Teschemacher H. "Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application". In: Simmonds, editor, *Advances in drug research*. London: Academic Press; 1971. pp.739-753
 - Holton L.L., Reid J., Scott E.M., Pawson P. and Nolan A.M. "Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs". *Vet Rec*, Apr28; 148(17):525-531, 1998

- John C. Thurmon, William J. Tranquilli, G. John Benson "Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia", 1996
- Kissin I. "Preemptive analgesia". *Anesthesiology*. 200;93:11383-43
- Koller C. "Personal reminiscens of the first use of cocaine as local anesthetic in eye surgery". *Anesth Analg* 1928; 7: 9-11
- Kona-Boun J.J., Pibarot P., Quesnel A. "Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog". *Vet Anaesth Analg* 30:257-264, 2003
- Leonardi F., Zanichelli S. e Botti P. "Pain in the animals : diagnosis, treatment and prevention". *Ann. Fac. Medic. Vet. di Parma (Vol. XXVI, 2006)* pp. 45 - 66
- Marc B. Hahn D.O., Patrick M. McQuillan M.D., George J. Sheplock M.D. "Anestesia Loco-Regionale. Atlante di anatomia e delle tecniche", 1997
- McMechan F. H. "Morton bust presentation adress". *Anesth Analg* 1929; 8: 4-10
- Midrio M. "Compendio di fisiologia del sistema nervoso". Edizioni libreria Progetto Padova. pp.225-231;1996
- Milner A.R., Bogod D.G., Harwood R.J. "Intrathecal administration of morphine for elective caesarean section. A comparison between 0.1mg and 0.2mg". *Anaesthesia* 51: 871-873, 1996
- Morton C.M., Reid J., Holton L.L. and Nolan A.M. "Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs". *Am. J. Vet. Res.*, Dec 2005; 66 (12): 2154-2166
- Nickel R., Schummer A., Seiferle E. "Trattato di anatomia degli animali domestici", Volume I, 1991
- Novello L., Carobbi B., Bacon N.J., White R.A.S. "Hypobaric intrathecal anesthesia for partial hemipelvectomy in a dog". *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008; 21: 89-93
- Novello L., Carobbi B., Bacon N.J., et al "Partial hemipelvectomy with rapid recovery of ambulation and long-lasting analgesia after intrathecal administration of low-dose hypobaric bupivacaine and morphine". *ECVS Meeting, Dublin, Ireland, June 2007*
- Novello L., Corletto F. "Combined Spinal-Epidural Anesthesia in a dog". *Veterinary Surgery* 2006; 35: 191
- Novello L., Corletto F., Rabozzi R., Platt S.R. "Sparing Effect of a Low Dose of Intrathecal Morphine on Fentanyl Requirements During Spinal Surgery: A Preliminary Clinical Investigation in Dogs". *Vet Surg.* 2008 Feb;37(2):153-60

- Novello L., Platt S.R. “Low-dose intrathecal morphine for postoperative analgesia after cervical laminectomy”. *Vet Regional Anaesth Pain Med* 4:9–17, 2006 (www.isvra.org)
- Palmer C.M., D’Angelo R., Paech M.J. “Handbook of obstetric anaesthesia”. BIOS scientific Publishers Limited, 2002. p. 103
- Pascoe P.J., Dyson D.H. “Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine”. *Vet Surg* 22:141–147, 1993
- Platt S.R., Olby N.J. “BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology”. Third edition. 2004
- Popilskis S., Kohn D.F., Laurent L., et al “Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs”. *J Vet Anaesth* 20:21–25, 1993
- Raymond Fink B., M.D., F.F.A.R.C.S., “Mechanism of Differential Axial Blockade in Epidural and Subarachnoid Anesthesia”, *Anesthesiology*, 1989
- Reid J., Scott M. and Nolan A. “Development of a short form of the Glasgow Composite Measure Pain (CMPS) as a measure of acute pain in dog”. In atti A.V.A. spring meeting 2005. Rimini, Italia, p.59
- Scott D.B. Editorial. “Toxicity caused by local anesthetic drugs”. *British Journal of Anesthesia*, 53, 553, 1981
- Sheskey M.C. et al. “A Dose-Response Study of Bupivacaine for Spinal Anesthesia”. *Anesth Analg* 1983;62:931-5
- Skarda R.T. “Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs”, in Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds) “Lumb & Jones’ veterinary anesthesia” (ed 3). Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1996, pp 426–447
- Solazzi e Ward “Analysis of anaesthetic mishaps”. *Int. Anesth. Cloin.* 1984; 22:43
- Torske K.E., Dyson D.H. “Epidural analgesia and anesthesia”. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:859–874, 2000
- Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D.D. and Bernardis C.M. “Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil”. *Anesthesiology*, 92:739-753. 2000
- Utting e Coll. “Human misadventure in anesthesia”. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1979; 26:472
- Valverde A., Dyson D.H., McDonnell W.N. “Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog”. *Can J Anaesth* 36:629–632, 1989
- Vandam L. D. “On the origins of intrathecal anesthesia”. *Int Anesthesiol Clin* 1989; 27: 2-7

- Vincenti Ezio, Volpin Sandra Maria “Vademecum di anestesia spinale”
- Welsh E.M., Gettinby G. and Nolan A.M. “Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model”. Am J Vet Res, Jun 1993; 54 (6): 976-983
- www.foliacardiologica.it/archivio/fovia2000/apr64.htm
- www.answers.com/topic/anesthesia-discovery-of
- www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100508
- Yamaguchi H., Watanabe S., Motokawa K., et al “Intrathecal morphine dose–response data for pain relief after cholecystectomy”. Anesth Analg 70:168–171, 1990.

7. RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare:

- il Professor Roberto Busetto, grazie al quale è stato possibile iniziare questo lavoro;
- il Dottor Paolo Franci, per avermi pazientemente seguita e aiutata prima, dopo e durante la raccolta dei dati e la stesura della tesi;
- la Dottoressa Anna Calvi, per il supporto e i consigli;
- il Dottor Mattia Libelli, per tutto l'aiuto, la pazienza e l'infinita disponibilità;
- la Dottoressa Sara Capelli, per tutti i suggerimenti e la sua allegria;
- il Dottor Nicola Gasparinetti, per la consulenza in neurologia e tutti gli insegnamenti;
- il Dottor Giuliano Pedrani, per la grande pazienza e per avermi dato la possibilità di conoscere il mondo post-universitario;
- il Professor Maurizio Isola;
- tutta la Clinica Veterinaria Pedrani, per avermi dato le basi per il lavoro futuro;
- tutto il personale tecnico del Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova, i tirocinanti e i compagni di corso, in particolare Tommaso, per la preziosa collaborazione;
- Francesca, Giulia C., Isacco, Margherita e Giulia V. per essermi stati vicini e aver reso eccezionali questi lunghi cinque anni;
- Marzia, per il supporto morale e la disponibilità;
- Elena e Mara per avermi sopportata;
- Anna e Serena, per tutto quello che hanno fatto per me;
- i miei genitori, per essermi vicini sempre e comunque e per accettare e sostenere tutte le mie scelte;
- Rosella, Federica e Sara, per esserci sempre.