



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

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

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie

TESI DI LAUREA

**ANESTESIA SPINALE IN GATTE SOTTOPOSTE A OVARIECTOMIA OD
OVARIOISTERECTOMIA: CONFRONTO TRA DUE GRUPPI, "MORFINA SPINALE" E
"MORFINA + BUPIVACAINA ISOBARICA 0,5% SPINALI"
E COMPARAZIONE TRA DUE AGHI SPINALI PEDIATRICI, ATRAUCAN® E PENCAN®.**

RELATORE: CH.MO PROF. ROBERTO BUSETTO

CORRELATORE: DOTT. PAOLO FRANCI

**LAUREANDA
FRANCESCA NADALIG**

ANNO ACCADEMICO 2008 - 2009

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 Cenni storici	3
1.2 Vantaggi dell'anestesia loco-regionale	6
1.3 Anestesia loco-regionale in Medicina Veterinaria	11
1.4 Aspetti anatomo-funzionali della colonna vertebrale e del midollo spinale	13
1.4.1 Colonna vertebrale	13
1.4.1.1 Anatomia vertebrale comparata: gatto, cane, uomo	16
1.4.1.2 Articolazioni intervertebrali	18
1.4.2 Meningi	21
1.4.3 Liquido cerebrospinale	24
1.4.4 Anatomia funzionale del midollo spinale	26
1.4.4.1 Organizzazione anatomo-funzionale della sostanza grigia	28
1.4.4.2 Organizzazione anatomo-funzionale della sostanza bianca	30
1.4.4.2.1 Vie ascendenti	31
1.4.4.2.2 Vie discendenti	34
1.4.4.3 Vascolarizzazione del midollo spinale	36
1.4.4.4 Anatomia comparata del midollo spinale: gatto, cane, uomo	37
1.5 Sistema nervoso autonomo	41
1.6 Meccanismo di trasmissione del segnale	44
1.7 Fisiopatologia del dolore	46
1.8 Preemptive analgesia	52
1.9 Valutazione del dolore postoperatorio nel gatto	54
1.10 Aghi spinali	57
1.11 Anestetici locali: proprietà fisico-chimiche e meccanismo d'azione	60
1.12 Oppioidi intratecali	65
1.13 Tecnica della rachianestesia	69

1.14 Cinetica della rachianestesia	72
1.15 Complicanze della rachianestesia	77
2. SCOPO	81
3. MATERIALI E METODI	83
4. RISULTATI	89
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	95
6. BIBLIOGRAFIA	105
7. RINGRAZIAMENTI	113

1. INTRODUZIONE

L'anestesia subaracnoidea consiste nella temporanea interruzione della trasmissione nervosa a livello del midollo spinale, determinata dall'iniezione di un anestetico locale nel fluido cerebrospinale.

L'anestesia spinale ha molti potenziali vantaggi rispetto all'anestesia generale, specialmente nel caso di interventi a carico di basso addome, perineo e arti inferiori, e viene impiegata diffusamente, efficacemente e in modo sicuro da più di cento anni nell'ambito della Medicina Umana, ma di recente sta cominciando a farsi strada anche nel mondo dell'Anestesia Veterinaria.

1.1 CENNI STORICI

La storia dell'anestesiologia ebbe inizio ufficialmente nel 1846 con l'introduzione del primo agente anestetico inalatorio e, in seguito, vennero via via poste le basi per tecniche sempre più diversificate e innovative; nel 1880, infatti, si assistette all'introduzione dell'anestesia locale e, nel 1884, Koller riportò che l'applicazione topica di cocaina a livello oculare era in grado di desensibilizzare la cornea e la congiuntiva.

Poco tempo dopo tale pubblicazione, la cocaina venne iniettata per determinare anestesia regionale e non solo topica e, proprio al 1885, risale la prima somministrazione di anestetico locale a livello subaracnoideo a opera di J. Leonard Corning, un neurologo americano; infatti, nel corso di esperimenti relativi all'azione della cocaina sui nervi spinali di un cane, egli attraversò accidentalmente la dura madre, iniettando l'anestetico a livello subaracnoideo. Corning applicò tale tecnica a vari disordini neurologici, dandole il nome di "anestesia spinale", ma il suo obiettivo era quello di ridurre il dolore cronico, e non quello di determinare anestesia a scopi chirurgici.

Solamente nel 1899 emersero importanti osservazioni in tal senso a opera di Bier, dopo che, nel 1891, Quincke ebbe pubblicato un lavoro in cui descriveva una tecnica standardizzata di puntura lombare per la riduzione del liquido cerebrospinale in patologie associate ad aumento della pressione intracranica. Infatti, Bier, avvalendosi degli studi di Quincke relativi alla puntura lombare e di quelli di Schleich (1892) riguardanti l'anestesia locale per infiltrazione, nel suo lavoro "*Zeitschrift für Chirurgie*" annotò interessanti osservazioni relative al tempo e alla durata d'insorgenza del blocco e ai primi effetti collaterali della somministrazione intradurale di cocaina: per primo, Bier descrisse l'esecuzione della puntura lombare, riferendo la comparsa del blocco differenziale, e introdusse l'uso dell'anestesia spinale nella chirurgia.

Sempre nel 1899 Matas a New Orleans e Tuffier in Francia riportarono l'uso della cocaina nell'anestesia spinale e, nel 1900, Tait e Caglieri (USA) pubblicarono studi dettagliati sullo spazio subaracnoideo e sull'anestesia spinale negli animali e nell'uomo.

La prima fase della storia dell'anestesia spinale, dal 1899 al 1905, fu caratterizzata dall'utilizzo della sola cocaina e la popolarità di tale tecnica anestesiológica fu limitata dall'elevata frequenza di insorgenza di effetti collaterali; tuttavia, grazie a Braun, che nel 1905 somministrò la procaina a livello subaracnoideo, si aprì una nuova fase per l'anestesia spinale, poiché fu il primo anestetico locale neurologicamente sicuro. In seguito, si assistette a una sempre maggiore diffusione di tale tecnica e a progressive migliorie, tra cui il controllo del livello di anestesia tramite soluzioni di procaina iperbariche ottenute con l'aggiunta di glucosio, per la prima volta riportate da Barker nel 1907, o ipobariche, inizialmente conseguite con l'aggiunta di alcool.

Nel 1909 Jonnesco pubblicò degli studi relativi ad anestesia spinale praticata a livello cervicale, toracico e lombare e nel 1921 venne presentato da Filiatre il manuale di rachianestesia generale.

L'introduzione negli anni seguenti di nuovi anestetici locali come la dibucaina (Jones, 1930) e la tetracaina (Sise, 1935) e l'uso della somministrazione subaracnoidea continua di anestetico (Lemmon, 1940; Tuohy, 1945) contribuirono a un'ulteriore diffusione della tecnica dell'anestesia spinale e a

una sempre maggiore specializzazione. Nel 1945 Prickett pubblicò un lavoro in merito alla possibilità di utilizzare l'epinefrina intratecale per prolungare la durata dell'anestesia spinale senza creare danni neurologici, aspetto già proposto da Braun nel 1907, che però non ebbe seguiti.

Dopo la popolarità raggiunta dall'anestesia spinale a metà degli anni '40, si osservò un calo di interesse nei confronti di tale tecnica, dovuto soprattutto alla pubblicazione di diversi lavori relativi alle sequele neurologiche osservate in caso di anestesia subaracnoidea e, in parte, alla diffusione di nuove pratiche anestesiolgiche. Tuttavia, gli studi in merito a tale tecnica proseguirono, determinandone un ulteriore sviluppo, e attorno al 1965 si assistette a una ripresa dell'utilizzo dell'anestesia spinale, in virtù soprattutto della sua efficacia, della sua semplice esecuzione e del suo basso costo.

Nel 2000 Rodgers e colleghi pubblicarono sul *British Medical Journal* i risultati di uno studio clinico che dimostrò una riduzione della mortalità del 30% per la chirurgia eseguita in anestesia loco-regionale, dimostrando per la prima volta la maggior sicurezza di tali tecniche se confrontate con l'anestesia generale.

Inoltre, il recente avvento di nuove tipologie di aghi e di cateteri spinali ha reso ancora più sicura e più vantaggiosa la tecnica dell'anestesia spinale, favorendone la diffusione anche a livello ambulatoriale.

L'impiego delle tecniche di anestesia loco-regionale in Medicina Veterinaria, soprattutto nei piccoli animali, è relativamente recente e ancora scarsamente diffuso; occorre ancora molto tempo affinché questa branca dell'Anestesiologia trovi un ruolo definito e riconosciuto, come è accaduto nell'ambito della Medicina Umana.

1.2 VANTAGGI DELL'ANESTESIA LOCO-REGIONALE

L'anestesia loco-regionale ha avuto un grande sviluppo negli ultimi decenni e le nuove tecniche, congiuntamente alla moderna ricerca clinica, hanno dimostrato la superiorità dei blocchi regionali, a tal punto da rendere tali procedure una pratica routinaria in ambito ginecologico-ostetrico, nella chirurgia ortopedica, in quella urologica e nel controllo del dolore postoperatorio. Infatti, è stato ben dimostrato come le tecniche di anestesia loco-regionale siano superiori per l'anestesia dei pazienti in regime di *day-hospital* e garantiscano una migliore analgesia post-operatoria e una drastica diminuzione della morbilità cardio-respiratoria associata al periodo perioperatorio, con effetti significativi sull'*outcome* del paziente. È stato inoltre dimostrato come le tecniche di anestesia loco-regionale migliorino il recupero e la riabilitazione dopo interventi di chirurgia ortopedica.

In particolare, l'anestesia loco-regionale in passato è stata oggetto di numerose sperimentazioni e svariati studi clinici volti a mettere in luce i benefici e i rischi a essa correlati. Uno dei punti su cui si è concentrata l'attenzione dei vari studiosi è stato la possibilità di ridurre, attraverso l'utilizzo di tale pratica anestesiológica, la mortalità perioperatoria, parametro che solitamente viene utilizzato in anestesia per determinare l'efficacia di una nuova tecnica o di un nuovo farmaco.

Nel 1987 Yaeger ha pubblicato uno studio che dimostrava una diminuzione della mortalità in pazienti sottoposti ad anestesia loco-regionale rispetto a quelli anestetizzati con anestetici sistemici. Il lavoro, però, fu giudicato arbitrario dagli esponenti della comunità medica che non condividevano le sue idee; i limiti che sono stati imputati a tale studio risiedevano, *in primis*, nella scarsità dei pazienti presi in esame e nella ridotta possibilità di inquadrare tali soggetti all'interno di una popolazione standardizzata, ma anche nella presenza di errori metodologici e nella mancanza di oggettività dei risultati.

Nonostante le critiche, tale studio ha suscitato l'interesse di altri ricercatori a condurre altre ricerche per verificare l'effettiva possibilità di ridurre la mortalità perioperatoria attraverso l'utilizzo delle tecniche di anestesia loco-regionale.

Nel 2000 Rodgers ha condotto un'indagine retrospettiva su 9559 pazienti sottoposti ad anestesia neurassiale (peridurale o spinale) al fine di individuare l'incidenza di eventuali complicazioni. Tale studio ha messo in luce i seguenti aspetti:

- riduzione della mortalità perioperatoria pari a un terzo
- diminuzione del 44% del rischio di trombosi profonde
- riduzione del 55% dell'insorgenza di embolia polmonare
- diminuzione del 50% della richiesta di trasfusioni
- riduzione del 39% dell'insorgenza di polmoniti
- diminuzione del 55% dei casi di depressione respiratoria
- riduzione del 30% del manifestarsi di infarto miocardico.

Tuttavia, tali positività sono state riscontrate in una popolazione di pazienti anziani sottoposti a interventi di chirurgia a carico dell'articolazione dell'anca sui quali non era stata effettuata di routine la trombofilassi, pertanto i risultati relativi alle complicanze cardiovascolari sono da considerarsi sottostimati, se si tiene conto degli attuali standard di terapia. Alla base della riduzione dei tromboembolismi sembrerebbe esserci un calo della coagulabilità e delle perdite ematiche intraoperatorie e un incremento del flusso ematico venoso e della fibrinolisi in seguito ad anestesia peridurale o spinale; recentemente, a sostegno della teoria della ridotta incidenza di trombosi venosa profonda in corso di anestesia loco-regionale, è stato evidenziato che, dopo un blocco anestetico spinale, i livelli ematici di 6-Keto PGF 1α , principale metabolita della prostaciclina con potente effetto anti-aggregante piastrinico, risultano pressoché raddoppiati, quando in anestesia generale si assiste a un aumento del 25% di tale enzima.

Relativamente alle complicanze respiratorie, invece, nell'articolo "*The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials*" (Ballantyne, 1998) è possibile rinvenire la conferma che gli anestetici locali somministrati per via epidurale alta riducono le complicanze polmonari in misura maggiore rispetto ai farmaci sistemici, prevenendo così l'instaurarsi di ipossia, atelettasia e polmoniti post-intervento.

Focalizzando nuovamente l'attenzione sugli effetti a carico del sistema cardiocircolatorio indotti dall'anestesia neurassiale, è possibile fare ulteriori osservazioni prendendo come riferimento altri due studi, entrambi riguardanti l'anestesia epidurale. Nel primo (2001), Beattie, pur ammettendo in ultima battuta i limiti statistici del suo studio, ha riportato la correlazione tra pratica epidurale e incidenza di infarto miocardico, mettendo in luce l'effetto positivo di tale tecnica anestesiológica, nonostante questa non avesse inciso sulla mortalità. Nel secondo studio (2004), Ballantyne ha riportato che l'anestesia epidurale è in grado di ridurre il lavoro cardiaco, incrementando la funzionalità del cuore, la trombosi, in seguito all'aumento del flusso ematico nelle estremità inferiori, e la risposta allo stress, tenuto conto del grado e del livello del blocco simpatico.

Un altro aspetto che è stato oggetto di dibattito scientifico è l'effetto dell'analgesia epidurale perioperatoria sull'andamento e l'esito di interventi di chirurgia addominale maggiore; infatti, una meta-analisi di prove sperimentali randomizzate ha messo in evidenza che, se comparato ad altre tecniche anestesiológicas, il blocco neurassiale è associato a un significativo decremento della morbilità e della mortalità perioperatoria. Tuttavia, non sono state evidenziate differenze indicative quando lo studio è stato concentrato su interventi chirurgici non ortopedici o quando il blocco neurassiale è stato associato all'anestesia generale.

A tale proposito è possibile fare riferimento alle osservazioni del *Multicentre Australian Study of Epidural Anesthesia Trial (The MASTER Anesthesia Trial)*, in cui viene preso in esame l'effetto dell'analgesia epidurale perioperatoria sull'*outcome* di 888 pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore che erano stati dichiarati ad alto rischio per la presenza di una o più patologie concomitanti di un certo rilievo (Rigg e Peyton). In una prima analisi, non sono state riscontrate differenze nei pazienti sottoposti ad analgesia epidurale perioperatoria rispetto a quelli a cui erano stati somministrati solo oppioidi per via endovenosa, fatta eccezione per le minori complicanze respiratorie rilevate nel gruppo di soggetti sottoposti ad anestesia epidurale; inoltre, l'analgesia

postoperatoria evidenziata era superiore nei pazienti sottoposti ad anestesia epidurale (Rigg *et al.*, 2002).

Sebbene in una prima analisi non sia stata evidenziata una riduzione della mortalità nei casi in cui era stata effettuata l'analgia epidurale, i riscontri successivi hanno suggerito la possibilità di un effetto positivo di tale pratica anestesologica in determinate tipologie di pazienti. Uno dei seguenti lavori, infatti, non ha evidenziato differenze relative alla mortalità o all'insorgenza di complicazioni in caso di determinati interventi di chirurgia addominale maggiore, fatta eccezione per un sottogruppo di pazienti sottoposto a chirurgia aortica, in cui è stata osservata una riduzione delle complicazioni cardiache e polmonari; lo studio, infatti, ha evidenziato che, solo nei pazienti a rischio di insufficienza respiratoria prima della chirurgia, la possibilità di complicanze respiratorie postoperatorie era maggiore nel caso di impiego della sola anestesia bilanciata (Petyon *et al.*, 2003).

Una meta-analisi sistematica di questi studi, effettuata da Ballantyne e colleghi, ha messo in luce un significativo decremento dell'incidenza di infezioni polmonari nei pazienti sottoposti ad anestesia epidurale. Beattie e colleghi, invece, hanno pubblicato una meta-analisi in merito a una significativa riduzione nella frequenza di infarto miocardico nei pazienti trattati con analgesia epidurale. Altri autori hanno riscontrato che la mortalità e la morbilità cardiaca possono essere peggiorate da un'anestesia loco-regionale non riuscita o inadeguata, sostenendo l'ipotesi che l'efficacia e l'esperienza dell'anestesista possono influenzare l'*outcome* postoperatorio del paziente.

Altri studi compiuti da Park hanno dimostrato che gli effetti positivi delle tecniche anestesologiche loco-regionali variano in funzione del tipo di intervento chirurgico a cui viene sottoposto il paziente e che i vantaggi imputabili all'anestesia loco-regionale, associata o meno a quella generale, sono particolarmente significativi ed evidenti in pazienti sottoposti a chirurgia aortica addominale; in questi ultimi si sono evidenziati miglior controllo del dolore, tempo di estubazione più breve e minore degenza in terapia intensiva.

Inoltre, è stato dimostrato in altri studi che l'analgia neurassiale è in grado di ridurre l'incidenza e le sequele dell'ileo paralitico postoperatorio, permettendo

una ripresa precoce della nutrizione entrale e, quindi, una riduzione della morbilità nel periodo successivo all'intervento. A tale proposito sono stati effettuati degli studi per verificare se la presenza di ipermotilità addominale potesse avere qualche ripercussione nelle chirurgie addominali maggiori, ma non sono stati riscontrati problemi di deiscenza delle anastomosi intestinali (Marsili *et al.*, 2004).

Un vantaggio di notevole importanza ascrivibile all'anestesia loco-regionale è senza dubbio quello di ridurre lo *stress response* causato dallo stimolo chirurgico; è stato evidenziato, infatti, che una riduzione delle risposte endocrina, infiammatoria e metabolica allo stress chirurgico sia in grado di migliorare la prognosi postoperatoria, in quando si riducono le complicanze a carico dei vari apparati stimolati in caso di eventi stressanti (Marsili *et al.*, 2004). Tali osservazioni sono un'ulteriore conferma della fondamentale importanza dell'analgesia regionale, dal momento che è la stimolazione delle terminazioni nervose, coadiuvata dai mediatori dell'infiammazione, che innesca la cascata di eventi che portano all'attivazione del meccanismo di risposta allo stress.

Infine, è opportuno rimarcare il fatto che diversi studi abbiano sottolineato come l'anestesia loco-regionale sia in grado di interagire sinergicamente con diversi meccanismi fisiologici in atto nell'organismo, garantendo un'analgesia ottimale (e quindi una riduzione del livello di anestesia generale, una minore depressione cardiovascolare e respiratoria e una diminuzione del dolore post-intervento), un eccellente miorilassamento, ridotte perdite ematiche intraoperatorie, un risveglio rapido e di migliore qualità, una minore frequenza di insorgenza di complicanze postoperatorie e una precoce mobilitazione dei pazienti ortopedici; relativamente a quest'ultimo aspetto, è stato osservato che una ripresa veloce della funzionalità della parte sottoposta a chirurgia migliora la cicatrizzazione e il rimodellamento del callo osseo. Inoltre, come già ricordato precedentemente, l'analgesia loco-regionale oggi trova un largo impiego anche nell'ambito ostetrico-ginecologico, infatti, da un punto di vista medico, permette di prevenire le difficoltà di intubazione della paziente, l'eventuale insorgenza di ipertermia maligna e le possibili complicanze cardiovascolari e respiratorie; da un punto di vista ostetrico, nonostante le opinioni siano

controverse, l'anestesia loco-regionale include indicazioni quali il parto podalico, la gestazione multipla e i parti in cui c'è un'elevata possibilità di dover intervenire tramite cesareo. Inoltre, tale tecnica anestesiológica permette anche una migliore gestione delle pazienti a rischio di eclampsia, grazie alla maggiore analgesia assicurata, al maggior controllo dei livelli di catecolamine circolanti, che assicura una maggior stabilità della pressione ematica materna e un aumento della perfusione utero-placentale, e grazie alla possibilità di evitare la laringoscopia e l'intubazione, manovre che in tali pazienti potrebbero causare una severa ipotensione, oltre a notevoli difficoltà per la presenza di edema faringolaringeo che le caratterizza.

1.3 ANESTESIA LOCO-REGIONALE IN MEDICINA VETERINARIA

L'applicazione clinica delle tecniche di anestesia loco-regionale in Medicina Veterinaria, soprattutto nei piccoli animali, è relativamente recente, nonostante le sperimentazioni rivolte all'utilizzo di tali pratiche in Medicina Umana siano state svolte sugli animali, e, al momento, non esistono studi sulla mortalità che mettano in comparazione l'anestesia loco-regionale e quella generale nell'ambito veterinario; le tecniche a tutt'oggi comunemente utilizzate si limitano all'anestesia peridurale e spinale caudale e all'anestesia per infiltrazione e sono ancora tanti i passi che l'Anestesiologia Veterinaria deve compiere in tal senso. Le difficoltà incontrate nella diffusione di tale branca dell'Anestesiologia sono imputabili a pregiudizi nei confronti della materia, legati alla necessità di tempi preoperatori ridotti, alla scarsa conoscenza delle diverse tecniche e dei vantaggi da esse apportati, alla troppa poca importanza dedicata al trattamento del dolore intraoperatorio e alla necessità di acquisire manualità specifiche per poter eseguire le varie tecniche di anestesia loco-regionale. Inoltre, il fatto che gli animali, a differenza dell'uomo, non siano collaborativi, e quindi necessitino comunque di un'anestesia generale, è un altro aspetto a sfavore delle tecniche loco-regionali.

Gli unici studi relativi a questa materia in Medicina Veterinaria riguardano l'anestesia epidurale, mentre in merito alla tecnica subaracnoidea gli aspetti

relativi a farmaci, dosi, volumi e possibili complicanze sono tuttora oggetto di sperimentazioni e non ci sono linee guida standardizzate a tale proposito. Tuttavia, è possibile trovare dei riferimenti all'anestesia spinale nel cane, in pubblicazioni quali quelle contenute in *Veterinary Surgery* (Novello, 2006) e in *Veterinary and comparative Orthopaedics and Traumatology* (Novello *et al.*, 2008), dove vengono messe in evidenza le tecniche continua spinale-epidurale e spinale isobarica, a conferma dei vantaggi già descritti nell'ambito della Medicina Umana (Novello, 2006), e, infine, nella capra, nello studio "A comparison of buprenorphine and xylazine as an adjunct to lidocaine for subarachnoid analgesia in goats" (Staffieri *et al.*, 2009).

È inoltre possibile rinvenire altri riferimenti a somministrazioni intradurali nell'ambito di studi relativi alla farmacotossicità di anestetici locali e oppioidi.

Alla luce di quanto è stato esposto, appare evidente che sarà ancora lunga la strada che dovrà essere percorsa al fine di ottenere la giusta sensibilizzazione nei confronti dell'anestesia loco-regionale in ambito veterinario, in modo tale da permetterne l'affermazione anche in realtà pratiche e non solo di ricerca.

1.4 ASPETTI ANATOMO-FUNZIONALI DELLA COLONNA VERTEBRALE E DEL MIDOLLO SPINALE

La colonna vertebrale costituisce il principale punto di repere per molti blocchi nervosi, tra cui l'anestesia subaracnoidea e quella epidurale, pertanto riveste notevole importanza l'attenta conoscenza anatomica e funzionale di tale struttura.

1.4.1 COLONNA VERTEBRALE

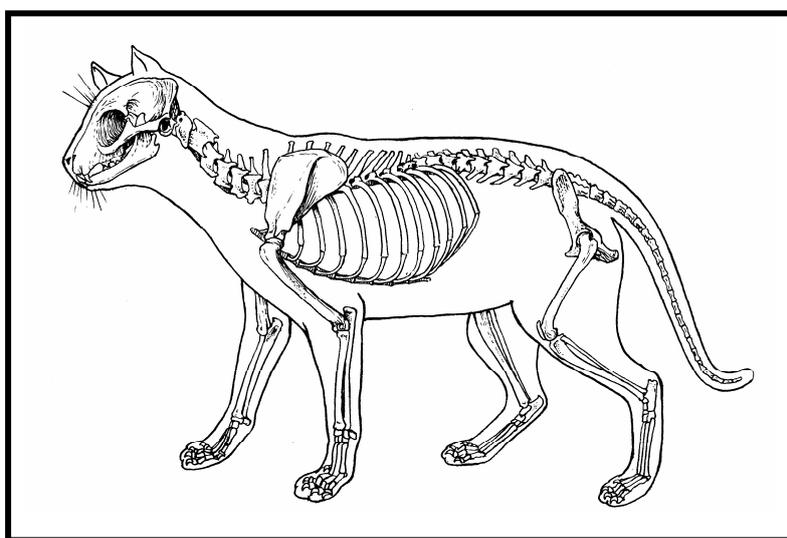


Figura 1.1: Rappresentazione schematica dello scheletro appendicolare e della colonna vertebrale del gatto (R. Barone, "Anatomia dei mammiferi Domestici". 2006).

La colonna vertebrale, o rachide, si compone di numerose ossa brevi e impari che prendono il nome di vertebre; è una struttura solida, ma nel contempo flessibile, che funge da sostegno allo scheletro appendicolare e, in tutta la sua estensione, è attraversata dal canale vertebrale o rachidiano, che racchiude il midollo spinale, le meningi e le strutture a esso correlate.

Il rachide, alla sua estremità craniale, sostiene la testa, mentre alla sua estremità caudale presenta un tratto libero e assottigliato; dà attacco alle coste nella regione toracica e alla cintura pelvica a livello del bacino.

Le azioni meccaniche che si esercitano sulla colonna vertebrale variano a seconda dei tratti considerati e delle connessioni presenti. Le vertebre, inoltre,

presentano tra loro differenze morfologiche che corrispondono a specializzazioni funzionali; da ciò, ne consegue che, in base ai caratteri e alle connessioni dei suoi costituenti, il rachide si può dividere in cinque regioni: cervicale, toracica, lombare, sacrale e coccigea.

Relativamente alla conformazione generale delle vertebre, è possibile riconoscere una parte centrale di forma più o meno cilindrica, il corpo, e due archi, uno dorsale e uno ventrale, del quale si conserva solo qualche vestigia nei Mammiferi; queste due strutture delimitano una breve e ampia apertura, il foro vertebrale, che concorre, assieme a quelli delle altre vertebre, alla costituzione del canale rachidiano.

Il corpo si trova ventralmente al foro vertebrale e si unisce, mediante anfiartrosi, con i corpi delle vertebre contigue, a comporre l'asse del rachide; presenta una conformazione cilindrica, è leggermente appiattito dorso-ventralmente o trasversalmente, a seconda del tratto in esame, e, lateralmente, presenta un profilo in genere concavo. Si annoverano quattro facce, una dorsale, una ventrale e due articolari, una craniale e una caudale. La prima va a formare il pavimento del canale vertebrale e presenta un rilievo in posizione mediana, atto a permettere le inserzioni legamentose, il quale si allarga cranialmente e caudalmente, mentre, ai lati si risolve in una depressione in cui prendono sbocco gli orifizi venosi. La faccia ventrale, in numerose vertebre, è dotata di una cresta mediana che la suddivide in due aree laterali più o meno depresse in cui si aprono i fori nutritizi; nelle vertebre in cui tale rilievo è assente, la faccia ventrale appare invece convessa in senso trasversale. Le facce articolari danno attacco ai dischi intervertebrali, che rappresentano il punto di unione tra i vari corpi vertebrali; la faccetta articolare craniale, a seconda delle regioni, è più o meno convessa e costituisce la testa della vertebra, mentre quella caudale è convessa e forma la fossa vertebrale, che va progressivamente attenuandosi in senso cranio-caudale.

L'arco vertebrale è situato dorsalmente al foro vertebrale e si sviluppa da due porzioni laterali simmetriche che prendono il nome di lamine vertebrali, le quali si saldano tra loro dorsalmente sul piano mediano in un momento molto precoce dello sviluppo. Inoltre, ogni lamina prende attacco a livello dell'unione

delle facce dorsale e ventrale del corpo, attraverso il peduncolo vertebrale; così conformato, l'arco permette l'evidenziazione di due facce, limitate da due margini. La faccia ventrale forma la volta del foro vertebrale e, trasversalmente, è molto concava e quasi liscia; quella dorsale, invece, appare convessa e piuttosto irregolare ed è caratterizzata da numerosi rilievi con disposizione peculiare. Tra questi troviamo il processo spinoso, mediano e impari, che rappresenta il punto di unione delle due lamine e mostra uno sviluppo differente a seconda della regione considerata, i processi trasversi, pari, che prendono origine lateralmente e presentano anche essi uno sviluppo variabile in relazione al segmento preso in esame, e due paia di processi articolari craniali e caudali, provvisti di superfici articolari rivestite di cartilagine per articolarsi, mediante diartrosi, con quelli delle vertebre contigue; si riscontrano, inoltre, altri processi, di minore importanza e presenti solo in alcune regioni, che servono alle inserzioni legamentose e muscolari, quali i processi accessori e quelli mammillari, che sono situati dorsalmente, alla base dei processi trasversi delle vertebre lombari. I margini dell'arco vertebrale sono uno craniale e l'altro caudale e ciascuno di essi circonda, con quello della vertebra adiacente, uno spazio, piuttosto stretto, delimitato lateralmente dai processi articolari. A livello del peduncolo vertebrale, i margini presentano una profonda incisura vertebrale, solitamente più pronunciata sul margine caudale. Mettendosi in contrapposizione con quella della vertebra adiacente, ciascuna incisura concorre alla formazione del *foramen* intervertebrale, che funge da passaggio a ciascun nervo spinale e ai vasi corrispondenti.

1.4.1.1 ANATOMIA VERTEBRALE COMPARATA: GATTO, CANE, UOMO

Si definisce formula vertebrale quella formula che riassume la costituzione del rachide in una determinata specie; a tale proposito, la seguente tabella si propone come sintesi delle caratteristiche specie-specifiche di gatto, cane e uomo:

	Vertebre cervicali	Vertebre toraciche	Vertebre lombari	Vertebre sacrali	Vertebre coccigee
Gatto	7	13	7	3	20-24
Cane	7	13	7	3	18-22
Uomo	7	12	5	5	5

Tabella 1.1: Formula vertebrale nel gatto, nel cane e nell'uomo.

In questa sede verranno approfondite, nello specifico, le peculiarità del tratto lombare della colonna vertebrale, direttamente interessato dalla tecnica anestesologica subaracnoidea.

Il gatto possiede sette vertebre lombari i cui corpi, in proporzione, sono più lunghi di quelli del cane, meno rilevati ventralmente e, fatta eccezione per l'ultimo, provvisti di una robusta cresta ventrale. I processi spinosi sono bassi, molto obliqui in direzione craniale e via via meno larghi procedendo in senso cranio-caudale. I processi sono molto più inclinati cranio-ventralmente rispetto a quelli del cane e la loro inserzione sul corpo è anche più ventrale; gli ultimi tre o quattro formano alla loro estremità una punta craniale particolarmente sviluppata. I processi articolari sono ancora più strettamente inseriti che nel cane. I processi mammillari sono alti e appuntiti e arrivano, nelle prime vertebre, quasi allo stesso livello dell'estremità dei processi spinosi. Anche i processi accessori sono molto sviluppati e sono presenti in tutte le vertebre lombari.

Il cane possiede sette vertebre lombari, il cui corpo, depresso dorso-ventralmente, è lungo, con facce articolari quasi piane. I primi tre o quattro corpi vertebrali sono provvisti di una cresta ventrale che scompare nei successivi e la lunghezza dei corpi aumenta dal primo al quinto o sesto, mentre la larghezza si accresce fino all'ultimo. I processi spinosi sono robusti, ristretti alle estremità e obliqui in direzione craniale, mentre i processi trasversi sono lunghi e piegati in direzione cranio-ventrale. I processi articolari hanno superfici poco incurvate,

raddrizzate su un piano quasi parasagittale, in modo che i processi craniali ricoprono solidamente i processi caudali della vertebra che precede e riducono la mobilità laterale. I processi mammillari, appiattiti in senso laterale, sono molto rilevati nelle prime vertebre lombari, mentre si riducono nelle ultime, allontanandosi nel contempo dal piano mediano. I processi accessori sono molto sviluppati, appuntiti e particolarmente lunghi nelle prime vertebre lombari. I peduncoli e i *foramen* vertebrali sono assai allungati in senso cranio-caudale; infine, le incisure craniali sono ben marcate solo nelle ultime vertebre e le incisure caudali, strette, si prolungano mediante un solco sul lato della vertebra. In numero di cinque, le vertebre lombari umane hanno un corpo molto robusto, largo e spesso, in relazione all'importanza del loro ruolo nella stazione verticale. I corpi aumentano di volume dal primo all'ultimo e sono un po' scavati sui lati e sprovvisti di una vera cresta ventrale. I processi spinosi sono molto sviluppati, quasi tanto alti che larghi. I processi trasversi, invece, sono relativamente brevi e stretti, ma spessi. I processi articolari sono larghi e rilevati, i processi mammillari sono alti e tuberosi e i processi accessori deboli e appuntiti. I peduncoli vertebrali sono relativamente stretti e le incisure caudali larghe e profonde. A causa dell'orientamento del sacro, l'ultima vertebra lombare presenta un corpo molto più esteso sulla sua faccia ventrale che su quella dorsale.

1.4.1.2 ARTICOLAZIONI INTERVERTEBRALI

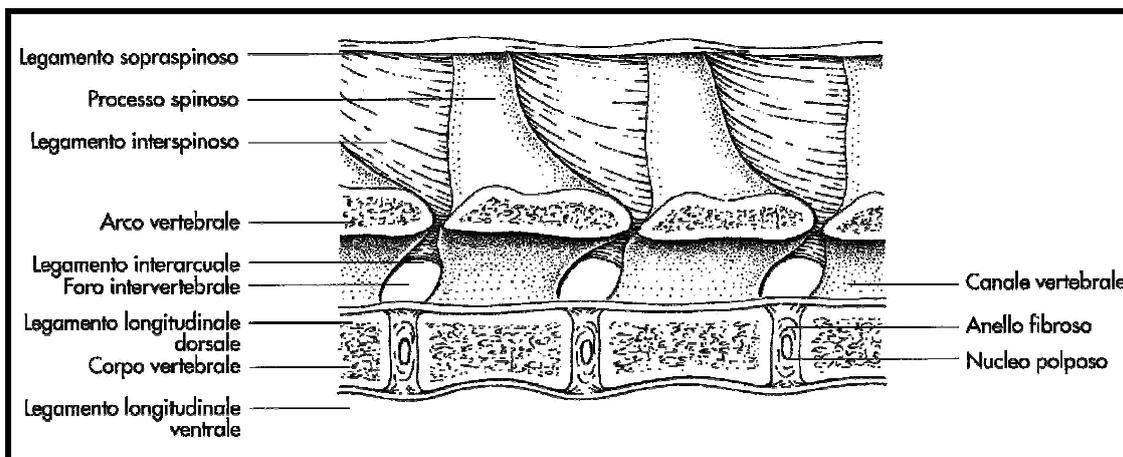


Figura 1.2: Rappresentazione schematica delle articolazioni intervertebrali (König H. E., Liebich H. G., “Anatomia dei mammiferi domestici”. 2005)

Le articolazioni del rachide comprendono la giuntura atlanto-occipitale, quella atlanto-epistrofea e le restanti articolazioni intervertebrali. Le prime due servono per garantire i movimenti della testa e possono essere distinte morfologicamente e funzionalmente nell'articolazione tra occipitale e atlante e in quella tra atlante ed epistrofeo; i movimenti consentiti da queste due articolazioni si completano tra loro, andando a costituire un complesso funzionale armonico.

Le restanti articolazioni intervertebrali sono meno mobili rispetto alle precedenti, ma, ripetendosi per tutta l'estensione del rachide, permettono ampie possibilità di movimento fondamentali nella locomozione. Tra le varie vertebre occorre distinguere le articolazioni tra i corpi vertebrali e quelle tra gli archi vertebrali. Le prime avvengono mediante interposizione di un disco fibrocartilagineo, per cui tali articolazioni possono essere definite delle sinfisi. I dischi intervertebrali risultano interposti tra l'estremità craniale (testa) di una vertebra e l'estremità caudale (fossa) della vertebra precedente. Le articolazioni che si instaurano tra i processi articolari craniali e caudali degli archi intervertebrali (articolazioni tra gli archi vertebrali) sono, invece, delle articolazioni sinoviali, o diartrosi, che generalmente coinvolgono piccole superfici articolari piane e, quindi, sono classificabili come artrodie.

Le vertebre sono collegate tra loro, per tutta l'estensione del rachide, da vari legamenti brevi e lunghi, tra cui sono particolarmente importanti il legamento nucale e quello sopraspinoso.

Sulla forma e sulla lunghezza del rachide influisce in maniera determinante la struttura dei dischi intervertebrali, che sono in gran parte responsabili delle curvature presenti in alcuni tratti; il loro spessore si riduce nel tratto toracico e in quello lombare, in cui sono i più sottili, mentre nel tratto cervicale lo spessore è maggiore sul versante ventrale. Ogni disco intervertebrale è costituito da un nucleo polposo centrale, circondato da uno spesso anello di cartilagine fibrosa; esternamente, tale anello è rivestito da uno strato di tessuto connettivo fibroso.

I dischi intervertebrali negli animali di giovanissima età perdono i vasi sanguigni e, quindi, successivamente il loro nutrimento è affidato esclusivamente a processi di diffusione. Le superfici craniale e caudale di ciascun disco risultano intimamente connesse alle superfici articolari dei corpi vertebrali, grazie alla presenza di una complessa disposizione delle fibre collagene che compongono la fibrocartilagine dell'anello fibroso. Il nucleo polposo è collocato in corrispondenza dell'asse motorio del rachide ed è soggetto a un'elevata pressione interna, che, in caso di sollecitazioni, si distribuisce omogeneamente in tutte le direzioni, sottoponendo a tensione l'anello fibroso e i legamenti lunghi che vi poggiano dorsalmente e ventralmente. Sulla base delle caratteristiche morfologiche e fisiologiche del nucleo polposo e dell'anello fibroso, il disco intervertebrale è una struttura resistente ed elastica e tali proprietà vengono di conseguenza trasferite a tutto il rachide.

Tutti i legamenti del rachide possono essere distinti in legamenti brevi, che si estendono da una vertebra a quella adiacente, e in legamenti lunghi, che vanno da una vertebra a un'altra non adiacente, collegando porzioni molto più ampie del rachide.

Tra i legamenti brevi si annoverano:

- legamenti interarcuali, che si estendono sottoforma di lamine elastiche sugli spazi interarcuali
- legamenti interspinosi, che collegano i processi spinosi di due vertebre adiacenti

- legamenti intertrasversari, che si estendono tra i processi trasversi di due vertebre adiacenti.

I legamenti lunghi, invece, comprendono:

- legamento longitudinale dorsale, che è adagiato nel pavimento del canale rachidiano, sulla superficie dorsale dei corpi vertebrali, e si estende dal processo odontoideo dell'epistrofeo fino all'osso sacro, inserendosi sulle creste legamentose dei corpi vertebrali e sui dischi intervertebrali
- legamento longitudinale ventrale, che è ben sviluppato a partire dall'ottava vertebra toracica fino all'osso sacro, inserendosi sulla cresta ventrale dei corpi vertebrali e sui dischi intervertebrali
- legamento sopraspinoso, che si sviluppa per tutta l'estensione del rachide, fatta eccezione per il tratto cervicale, e si inserisce sulla sommità dei processi spinosi, opponendosi a un'eccessiva flessione del rachide
- legamento nucale, molto ridotto nel gatto, che si porta dalle prime vertebre toraciche all'occipitale o all'epistrofeo, a seconda delle specie, e si compone di un funicolo e di una lamina nucali.

1.4.2 MENINGI

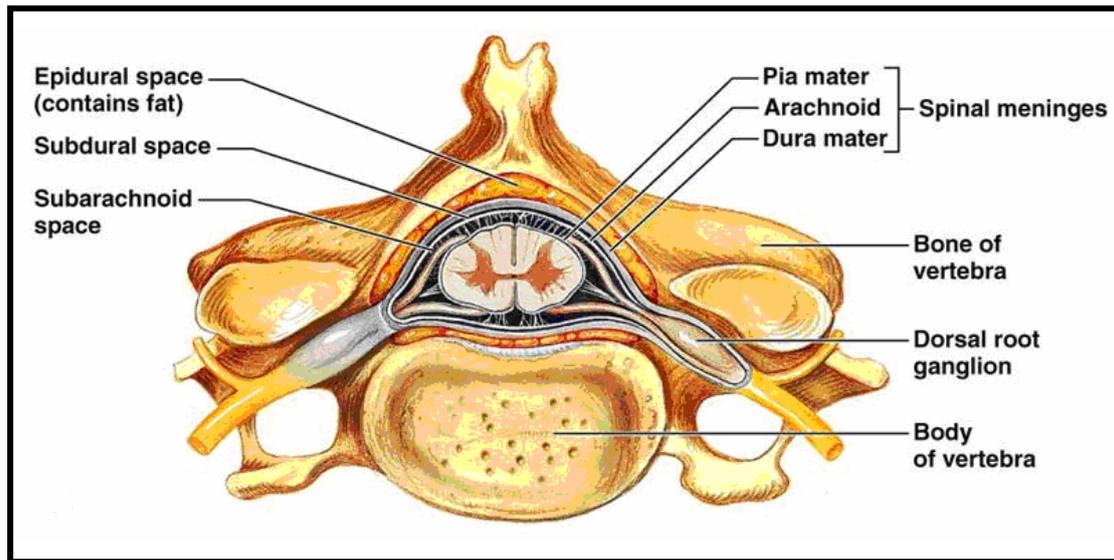


Figura 1.3: Rappresentazione schematica dei rapporti anatomici tra colonna vertebrale, meningi e midollo spinale (Pearson Education, Inc. publishing as B. Cummings, 2006).

L'encefalo e il midollo spinale risultano protetti e sostenuti sia dalla struttura ossea sia dalle meningi, tre strati di connettivo, che, procedendo dall'esterno verso l'interno, prendono rispettivamente i nomi di dura madre, detta anche pachimeninge essendo molto robusta, pia madre e aracnoide, denominate anche leptomeningi per la loro natura più sottile e la loro comune origine embriologica.

L'associazione tra le componenti cellulare e fibrillare delle meningi determina la formazione di una complessa struttura che può essere considerata un organo a tutti gli effetti; tali componenti, infatti, sono morfologicamente e fisiologicamente implicati nella protezione meccanica, immunologica e termica dell'encefalo e del midollo spinale. Inoltre, esse giocano un ruolo importante nel passaggio delle sostanze e nell'eliminazione dei prodotti di scarto e queste funzioni sono rese possibili dalle multiple comunicazioni esistenti tra il liquido cerebrospinale e lo spazio intracellulare del parenchima nervoso.

Le meningi a livello del midollo spinale, in particolare la dura madre, provvedono alla protezione meccanica del midollo stesso, grazie alla flessibilità della loro ultrastruttura e alla presenza di numerose fibre elastiche; le meningi

sono a loro volta protette dal tessuto epidurale e dal plesso venoso vertebrale. A differenza della dura madre, l'aracnoide costituisce una barriera fisiologica nei processi di diffusione e scambio di fluidi e soluti attraverso il sacco durale.

La dura madre appare come una robusta struttura fibroelastica, le cui fibre collagene sono disposte su piani variamente orientati; è possibile distinguerne due porzioni, una craniale e una spinale. La prima è composta da uno strato esterno periostale, riccamente vascolarizzato e innervato, che aderisce alla superficie interna del cranio, e da uno strato interno costituito da cellule squamose; in alcuni punti, queste due porzioni risultano separate dalla presenza dei seni venosi. A livello craniale, inoltre, la dura madre concorre alla formazione della *falx cerebri* e del tentorio del cervelletto, strutture aventi al funzione di attenuare i movimenti dell'encefalo.

A livello vertebrale, invece, lo strato meningeo più esterno risulta essere separato dalla parete del canale vertebrale da uno spazio di dimensioni variabili che prende il nome di spazio epidurale o peridurale; quest'ultimo contiene strutture quali tessuto connettivo lasso, tessuto adiposo e il plesso venoso vertebrale interno, che, nel loro insieme, hanno lo scopo di avvolgere il midollo spinale e consentirgli un movimento in armonia con le strutture scheletriche. Caudalmente, la dura madre si unisce alle altre meningi, a formare il *filum terminale* che, a livello coccigeo, aderisce alla superficie dorsale del canale vertebrale.

L'aracnoide, invece, è una delicata membrana la cui superficie più esterna è a contatto, ma non è adesa, alla porzione più interna della dura madre, dalla quale risulta separata da uno spazio virtuale che prende il nome di spazio subdurale; quest'ultimo contiene un fluido simile alla linfa, che è fisiologicamente presente in piccole quantità, ma che può aumentare in caso di traumi per versamento dai vasi ematici.

La porzione spinale dell'aracnoide viene attraversata, in entrambi i lati, da numerosi piccoli legamenti triangolari che, nell'insieme, formano il legamento denticolato; essi si inseriscono, in alternanza con l'emergenza delle radici dei nervi spinali, tra la pia madre e il tubo durale, contribuendo in tal modo alla sospensione del midollo spinale. Internamente, l'aracnoide aderisce

intimamente alla pia madre mediante trabecole e filamenti e deve il suo nome proprio al caratteristico aspetto a ragnatela assunto dalle fibre collagene ed elastiche che la compongono.

Lo spazio presente al di sotto dell'aracnoide contiene liquido cerebrospinale e prende il nome di spazio subaracnoideo; quest'ultimo, in determinati punti dell'encefalo, presenta delle dilatazioni chiamate cisterne, mentre a livello spinale diventa più ampio solo in prossimità del cono midollare; da qui la maggiore facilità di accedere al canale vertebrale attraverso lo spazio lombosacrale.

In condizioni fisiologiche i villi aracnoidei penetrano nella parete dei seni venosi della dura madre e agiscono come valvole unidirezionali per il drenaggio del liquido cerebrospinale; quando la pressione di quest'ultimo supera quella del sangue dei seni, i villi aumentano di dimensioni, facilitando così il passaggio del fluido nel torrente circolatorio e, nel caso in cui la pressione venosa superi quella del liquido cerebrospinale, i villi collassano per impedire il reflusso del sangue. Anche i vasi linfatici dei nervi periferici sono in grado di drenare il fluido cerebrospinale.

La pia madre è un sottile strato di connettivo vascolare che avvolge direttamente l'encefalo, il midollo spinale e le radici dei nervi; presenta fibroblasti e macrofagi e la sua finalità principale è quella di nutrire il parenchima nervoso grazie alla miriade di vasi in essa contenuti. La pia madre, essendo la più interna delle tre meningi, costituisce l'ultima barriera protettiva del parenchima nervoso, tuttavia è altamente permeabile e permette il passaggio di anestetici locali, composti morfino-simili e altre molecole introdotte nello spazio subaracnoideo, garantendo così, in alcuni casi, una risposta analgesica immediata; inoltre, la presenza di fenestrature sulla superficie della pia madre garantisce una permeabilità ancora maggiore.

1.4.3 FLUIDO CEREBROSPINALE

Il fluido cerebrospinale (CSF), noto anche come liquido cefalorachidiano o liquor, è un fluido in equilibrio idrostatico e osmotico con il plasma, limpido e incolore che si porta dal sistema ventricolare allo spazio subaracnoideo, andando così a circondare l'encefalo e il midollo spinale; presenta diverse finalità, tra cui:

- proteggere da insulti esterni il parenchima nervoso
- modulare le fluttuazioni pressorie all'interno del sistema nervoso centrale, garantendo così una perfusione a pressione costante
- mantenere l'equilibrio fisico-chimico di encefalo e midollo spinale, grazie alla sua azione tampone e antibatterica
- trasportare sostanze nutritive e, nel contempo, allontanare i prodotti di scarto
- fungere da mezzo di diffusione per neurotrasmettitori e sostanze neuroendocrine.

Il CSF viene prodotto a livello dei ventricoli laterali dai plessi corioidei; una parte delle pareti di ogni ventricolo, infatti, è formata dalla tela corioidea, termine che sta a indicare un punto di contatto tra l'ependima e la pia madre senza interposizione di tessuto nervoso. I plessi originano dalla tela corioidea come un ammasso di villi, ognuno dei quali si compone di vasi della pia madre accolti in un connettivo lasso, il tutto ricoperto da cellule ependimali modificate, denominate epitelio del plesso corioideo. Il CSF viene prodotto continuamente per ultrafiltrazione del plasma, mediante un processo che implica un'attività di secrezione attiva di Na^+ .

Il liquido cerebrospinale, inizialmente spinto dalla pressione di filtrazione e dal movimento delle ciglia ependimali, circola nel sistema ventricolare, per poi raggiungere lo spazio subaracnoideo attraverso le aperture alterali del quarto ventricolo. Dopo essere entrato a contatto con l'encefalo e il midollo spinale, fa ritorno nel sistema vascolare attraverso i villi aracnoidei, precedentemente descritti; una quantità esigua di liquor, invece, andando a circondare lo strato meningeo che avvolge le radici dei nervi cranici e spinali, viene riassorbito dai vasi linfatici perineurali.

Nel gatto il ritmo di produzione del liquor è circa pari a $0,17 \text{ mlmin}^{-1}$, nel cane a $0,47 \text{ mlmin}^{-1}$ e nell'uomo a $0,5 \text{ mlmin}^{-1}$ (De Lahunta, 1990).

Il CSF ha un peso specifico compreso tra 1004 e 1006; il suo pH è leggermente più basso rispetto a quello del sangue arterioso (7.32), la pCO_2 è più elevata (48 mmHg) e i livelli di bicarbonato sono più bassi (23 mEq^{-1}). Da un punto di vista elettrolitico (Bridenbaugh e colleghi, 1998), nel CSF, rispetto al plasma, si evidenziano una minore concentrazione di sodio ($133\text{-}145 \text{ mEq}^{-1}$ rispetto a 150 mEq^{-1}), calcio ($2\text{-}3 \text{ mEq}^{-1}$ contro $4\text{-}5 \text{ mEq}^{-1}$), fosforo (1.6 mgdl^{-1} rispetto a 4.0 mgdl^{-1}) e una maggiore concentrazione di magnesio ($2.0\text{-}2.5 \text{ mEq}^{-1}$ contro $1.5\text{-}2.0 \text{ mEq}^{-1}$) e cloruro (15-20 volte più elevato nel CSF). Il contenuto proteico, invece, varia a seconda del punto di prelievo ed è maggiore a livello lombare ($40\text{-}45 \text{ mgdl}^{-1}$; a livello cervicale: $10\text{-}27 \text{ mgdl}^{-1}$); a ogni modo, la quantità proteica fisiologica si aggira tra $25\text{-}30 \text{ mgdl}^{-1}$. Per contro, la cellularità, in genere scarsa, è sempre maggiore a livello cervicale, dove si rilevano $1\text{-}3 \text{ cellule}\mu\text{l}^{-1}$ nel gatto e $6\text{-}8 \text{ cellule}\mu\text{l}^{-1}$ nel cane, mentre a livello lombare si evidenziano $0\text{-}1 \text{ cellule}\mu\text{l}^{-1}$ nel gatto e $4\text{-}5 \text{ cellule}\mu\text{l}^{-1}$ nel cane. È possibile rinvenire sporadici leucociti e cellule di sfaldamento ependimali.

Relativamente alla concentrazione di glucosio, che rappresenta un'importante fonte di energia per il sistema nervoso, è possibile affermare che la sua quantità in genere non supera l'80-90% della glicemia in condizioni fisiologiche (Cooke e Denicola, 1988).

1.4.4 ANATOMIA FUNZIONALE, GENERALE E COMPARATA, DEL MIDOLLO SPINALE

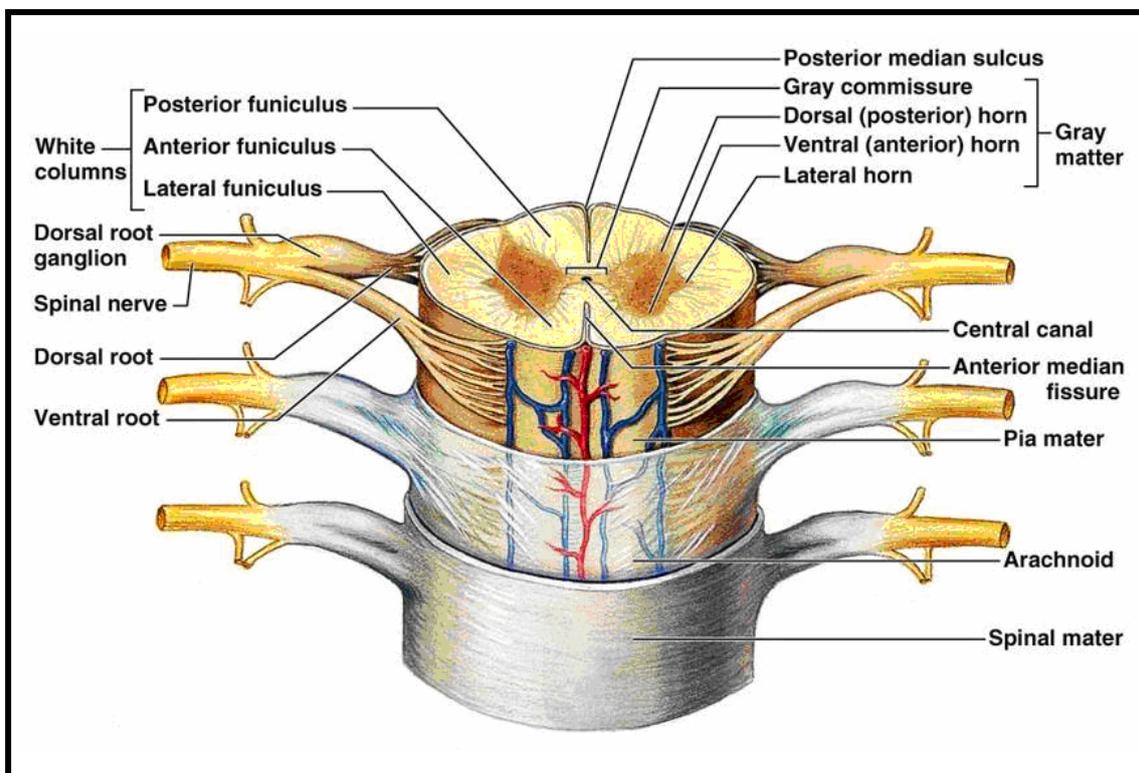


Figura 1.4: Rappresentazione schematica del midollo spinale (Pearson Education, Inc. publishing as B. Cummings, 2006).

Il midollo spinale è la parte del sistema nervoso centrale collocata nel canale vertebrale, che, tuttavia, non occupa interamente. Dà impianto, da ciascun lato, ai nervi spinali mediante una duplice fila di radici, dorsali e ventrali, e questa disposizione anticipa e spiega la struttura metamERICA della sua struttura.

Lo sviluppo del midollo spinale si conclude precocemente rispetto a quello della colonna vertebrale e la diminuzione del volume relativo della coda determina la maggior parte della regressione della parte di midollo corrispondente; da ciò, ne consegue che, durante la vita fetale, il midollo spinale occupa tutto il canale vertebrale ma, successivamente, si riduce e risale nel suo involucro osseo.

Il midollo spinale, fissato a livello dell'articolazione atlanto-occipitale grazie alla sua continuità con il midollo allungato e il tronco encefalico, si assottiglia a livello della sua estremità caudale nel cono midollare, che si allontana dalle

vertebre coccigee, rimanendone però unito tramite il *filum terminale*, che si allunga progressivamente e che viene rinforzato nella sua porzione caudale da una componente meningeo. Le radici dei nervi spinali vengono trascinate in questo spostamento e quelle dei nervi coccigei, sacrali e persino lombari si allungano di conseguenza e divengono via via più oblique per raggiungere i rispettivi fori vertebrali, formando così, attorno al *filum terminale*, un fascio allungato che prende il nome di *cauda equina*.

La lunghezza e il diametro del midollo spinale, oltre a essere specie-specifici, sono correlati anche alla razza e alla mole dei singoli soggetti; il diametro, inoltre, non è uniforme lungo tutta la sua estensione, infatti, soprattutto a livello dell'emergenza dei nervi destinati agli arti, il notevole aumento del numero di neuroni determina un incremento del volume della sostanza grigia e del midollo spinale stesso. I nervi destinati agli arti toracici emergono dagli ultimi segmenti cervicali e, in via accessoria, dal primo o dai primi due toracici; pertanto, a tale livello è possibile riscontrare una variazione del diametro midollare che prende il nome di intumescenza cervicale (a livello di C₆ in gatto e cane e di C₄ nell'Uomo). Di conseguenza, a livello dell'emergenza dell'innervazione destinata agli arti pelvici, è possibile evidenziare un'altra intumescenza midollare, chiamata intumescenza lombare, che corrisponde agli ultimi segmenti lombari (L₄ in gatto, cane e uomo) e al primo o primi due sacrali.

Il peso del midollo spinale non è direttamente correlato al peso corporeo di ciascun animale; è molto variabile ed è relativamente più elevato nelle specie di piccole dimensioni.

Il midollo spinale si presenta di colore bianco lattescente, piuttosto consistente, ma, nel contempo, elastico; appare di forma più o meno cilindrica, anche se si sviluppa più in larghezza che in altezza, soprattutto a livello delle intumescenze sopraccitate.

Considerandone le caratteristiche generali, in ogni suo segmento il midollo spinale presenta una faccia dorsale e una ventrale e due margini laterali, simmetrici.

La faccia dorsale, a livello mediano, è caratterizzata dalla presenza del solco mediano dorsale e, da ciascun lato, essa dà impianto alle radici dei nervi

spinali, lungo una linea longitudinale a livello della quale è possibile riscontrare, un solco laterale dorsale, più o meno visibile a seconda del tratto considerato. Quest'ultimo, assieme al solco mediano dorsale, delimita una superficie liscia e leggermente convessa che corrisponde al cordone dorsale, che, nella regione cervicale, è suddiviso dal solco intermedio dorsale, in cordone gracile (mediale) e cuneato (laterale).

La faccia ventrale è divisa, a livello mediano, da un solco stretto e profondo che prende il nome di fessura mediana; a livello della faccia ventrale si evidenziano, da ciascun lato, le emergenze delle radici ventrali dei nervi spinali. La fessura mediana, assieme al solco laterale ventrale, delimita il cordone ventrale, liscio e convesso trasversalmente.

Ciascun margine è piuttosto ispessito, convesso e si estende da una all'altra linea di impianto delle radici nervose; i margini corrispondono al cordone laterale e danno attacco al legamento denticolato della pia madre.

Effettuando una sezione trasversale del midollo spinale, è possibile evidenziare un'area bianca periferica, che corrisponde alla sostanza bianca, contenente i fasci nervosi ascendenti, discendenti e di associazione, e un'area centrale grigia, a forma di farfalla, che corrisponde alla sostanza grigia, in cui si localizzano i centri nervosi, che risulta attraversata dal canale centrale ependimale, prolungamento del sistema ventricolare encefalico.

1.4.4.1 ORGANIZZAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE DELLA SOSTANZA GRIGIA

La sostanza grigia presenta una caratteristica forma a farfalla, le cui metà sono speculari e si compongono ciascuna di un corno dorsale e uno laterale; l'apice di ciascuno di essi e la sostanza grigia adiacente ne costituiscono la testa, mentre 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, facente parte della commessura grigia. In alcune regioni, in particolare in quella toracica, essa si espande lateralmente come corno laterale, tra le basi delle altre due corna.

Il corno dorsale è piuttosto allungato e si estende obliquamente in direzione dorso-laterale, tanto che il suo apice raggiunge quasi il solco laterale dorsale. La parte più esterna della testa forma l'apice del corno dorsale e, a causa del suo aspetto, questa porzione viene denominata sostanza gelatinosa ed è molto sviluppata nei carnivori; risulta essere avvolta da una zona spongiosa, che è a sua volta separata dalla superficie del midollo spinale dal tratto dorso-laterale o di Lissauer.

Il corno ventrale presenta margini più irregolari ed è più spesso e tozzo di quello dorsale, in particolare nelle porzioni lombare e sacrale.

Il corno laterale è nettamente visibile tra il secondo segmento toracico e il primo lombare, ma poi va perdendosi in una rete diffusa.

L'angolo formato lateralmente dalle corna dorsale e ventrale è occupato, inoltre, da una fitta rete di sostanza grigia che va irradiandosi nella sostanza bianca e che prende il nome di formazione reticolare.

La sostanza grigia si compone dei corpi dei neuroni con i loro dendriti e una parte più o meno numerosa dei loro assoni, della nevroglia, delle fibre nervose e dei vasi sanguigni.

La sostanza grigia si distingue classicamente in nuclei, i più importanti dei quali sono, in senso dorso-ventrale, il nucleo dorso-marginale, la sostanza gelatinosa di Rolando, il nucleo proprio, il nucleo di Clarke (presente a livello toracico), il nucleo intermedio laterale e i nuclei motori. Più funzionale risulta essere la suddivisione della sostanza grigia in 10 lamine, proposta da Rexed sulla base di determinate caratteristiche di organizzazione strutturale, ma suffragata anche dai dati neurofisiologici sulle modalità di attivazione e scarica degli elementi nervosi. Essenzialmente, le lamine I-V corrispondono al corno posteriore e svolgono funzioni di elaborazione, controllo e smistamento dei segnali sensitivi portati dalle radici posteriori; le lamine VI-VII corrispondono al corno intermedio laterale e comprendono, a seconda dei segmenti midollari, il nucleo di Clarke (che funge da raccordo per i segnali propriocettivi destinati al cervelletto), il nucleo intermedio laterale (sede dei neuroni pregangliari simpatici) e i nuclei autonomici sacrali (parasimpatici); le lamine VIII-IX corrispondono al corno ventrale e, in particolare, in corrispondenza dell'VIII lamina sono situati gli

interneuroni su cui convergono gli assoni di altre lamine o di altre porzioni dell'SNC e i cui assoni proiettano ai motoneuroni, mentre, a livello della IX lamina, si trovano i nuclei motori. La X lamina corrisponde alla sostanza grigia posta attorno al canale midollare.

A livello dei nuclei motori si ritrovano i neuroni ad attività motoria, che prendono il nome di motoneuroni inferiori o α -motoneuroni; quelli localizzati nella porzione mediale del corno ventrale innervano la muscolatura assiale, mentre quelli che sono situati nella parte laterale delle intumescenze cervico-toracica e lombosacrale innervano rispettivamente la muscolatura appendicolare toracica e pelvica. Il sistema dei motoneuroni inferiori viene influenzato dagli stimoli provenienti dalle fibre motorie aventi origine intracranica, i cui pironofori vanno a formare il cosiddetto sistema dei motoneuroni superiori, il quale svolge un'azione inibitoria nei confronti dei motoneuroni inferiori, attraverso sinapsi con interneuroni eccitatori. Un'attività regolatrice nei confronti dei motoneuroni viene svolta anche dalle cellule di Renshaw, interneuroni che esercitano un'azione inibitoria di tipo ricorrente. Queste cellule vengono stimulate da fibre collaterali provenienti dagli stessi motoneuroni che vanno a inibire, pertanto svolgono un'azione di feedback negativo. Le cellule di Renshaw agiscono anche sui motoneuroni dei muscoli sinergici e sui neuroni inibitori dei muscoli antagonisti. L'attività di alcuni interneuroni influenza l'attività di motoneuroni appartenenti a segmenti midollari adiacenti, a cui sono collegati attraverso la sostanza bianca midollare del fascicolo proprio (sistema delle fibre propriospinali).

1.4.4.2 ORGANIZZAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE DELLA SOSTANZA BIANCA

La sostanza bianca si dispone attorno alla sostanza grigia e, per la presenza delle corna di quest'ultima, in ciascuna metà, risulta essere divisa in tre masse che formano i cordoni dorsale, laterale e ventrale.

Il cordone dorsale è compreso tra il setto mediano e il margine mediale del corno dorsale e, indiviso nei segmenti sacrale, lombare e toracico, si mostra

suddiviso nella parte cervicale da un sottile setto intermedio-dorsale di nevroglia.

Il cordone ventrale è compreso tra la fessura mediana e il corno ventrale, si unisce con quello del lato opposto mediante la commessura bianca e comunica con il cordone laterale, ventralmente al corno ventrale.

Il cordone laterale è posto lateralmente alle due corna e si estende fino alle radici dei nervi spinali.

La sostanza bianca è formata quasi interamente da assoni, per la maggior parte mielinizzati, la cui orientazione è perlopiù longitudinale, ma anche da nevroglia. Tali fibre nervose vengono in genere raggruppate in fasci che possono essere ascendenti o sensitivi (trasportano impulsi diretti ai centri encefalici), discendenti o motori (conducono gli impulsi dai centri sopraspinali al midollo spinale) o propriospinali (connettono le diverse porzioni del midollo spinale).

1.4.4.2.1 VIE ASCENDENTI

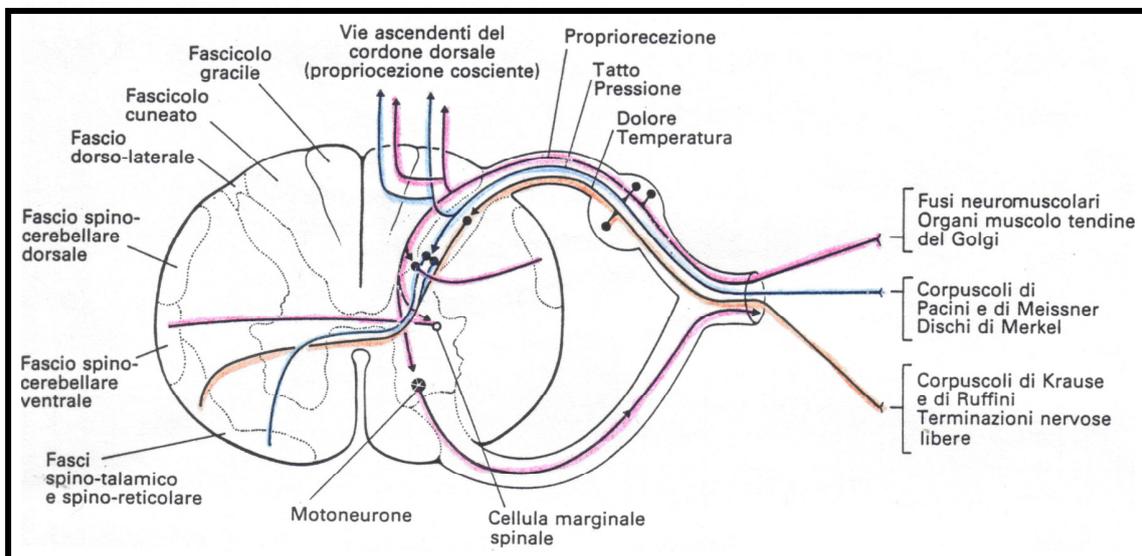


Figura 1.5: Rappresentazione schematica delle vie ascendenti (Aguggini G., Beghelli V. e Giulio L. F., “Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia”. 2002).

Le vie ascendenti si compongono di tutte quelle afferenze che derivano da diverse strutture recettoriali e che sottendono a diversi tipi di sensibilità: propriocettiva, tattile, dolorifica e termica.

Gran parte delle afferenze che raggiungono il midollo spinale prendono contatto con i neuroni contenuti nelle corna dorsali, che a loro volta invieranno le informazioni recepite ai centri encefalici, lungo le vie propriocettive; queste ultime sono responsabili della conduzione di afferenze propriocettive coscienti e non.

La propiocezione che non coinvolge la coscienza viene trasmessa da fibre che, dalla metà caudale del corpo, raggiungono i nuclei localizzati medialmente alla base delle corna dorsali; a partire dal nucleo di Clarke presente a tale livello, si originano delle fibre che, senza decussare, percorrono tutto il midollo spinale per arrivare al cervelletto, andando a formare il fascio spinocerebellare diretto o di Flechsig. Sempre a tale livello, ma da nuclei meno definiti rispetto a quello di Clarke, prendono origine altre fibre che si portano controlateralmente nel cordone laterale della sostanza bianca, per poi risalire fino al cervelletto, andando a costituire il fascio spinocerebellare crociato o di Gowers. Entrambi questi fasci trasmettono segnali di origine propriocettiva, e in parte cutanea, provenienti dalla metà caudale del corpo, che il cervelletto utilizza per un'elaborazione automatica ai fini della regolazione del movimento e del tono posturale. Quelli provenienti dalla metà craniale del corpo (C₁-T₈) sono invece mediati dal fascio cuneocerebellare e da quello spinocerebellare rostrale; il primo origina dal nucleo cuneato accessorio del bulbo (equivalente cervicale del nucleo di Clarke) e risale ipsilateralmente nella porzione laterale del funicolo dorsale del midollo di spinale cervicale. Il fascio spinocerebellare rostrale, invece, origina dall'intumescenza cervico-toracica del midollo spinale e, senza decussare, percorre il funicolo laterale in posizione ventro-mediale rispetto al tratto spinocerebellare ventrale, per poi terminare a livello della corteccia cerebellare.

La propiocezione cosciente, invece, viene mediata da fibre che prendono origine nei gangli delle radici dorsali, che ricevono afferenze dalla metà sia craniale sia caudale del corpo. Partendo dai neuroni pseudounipolari del ganglio dorsale, la componente proveniente dalla metà posteriore percorre ipsilateralmente il cordone dorsale fino a prendere contatto con il nucleo gracile a livello del bulbo e, da lì, viene trasmessa al talamo controlaterale e infine alla

corteccia (fascicolo gracile mediale o di Goll). Gli stimoli provenienti dalla metà anteriore, invece, una volta giunti a livello del bulbo, contattano il nucleo cuneato e, in seguito, vengono inviati al talamo controlaterale e alla corteccia (fascicolo cuneato laterale o di Burdoch). Man mano che si risale dai livelli sacrali a quelli lombo-toraco-cervicali si ha una sovrapposizione dall'esterno delle fibre di origine più craniale rispetto a quelle caudali; ciò determina una laminazione somatotopica delle fibre nell'ambito dei due fasci, tale per cui le fibre di origine sacrale sono poste più medialmente rispetto alle altre che via via si sovrappongono.

La via spino-bulbo-talamo-corticale (fascicoli gracile e cuneato) prende il nome di lemnisco laterale ed è responsabile della propriocezione cosciente del corpo, mentre a quella della testa è deputata una via simile che prende il nome di lemnisco trigeminale.

Una parte considerevole delle vie ascendenti è costituita dalle vie che trasmettono le sensazioni dolorifiche, tattili, pressorie e termiche. Le afferenze originano dai gangli spinali, si inseriscono nel midollo spinale a livello delle radici dorsali e si dirigono controlateralmente, incrociandosi a livello della commessura bianca. Tali fibre poi risalgono il midollo spinale, andando a costituire i fasci spinotalamici laterale e ventrale. Il primo è responsabile della trasmissione delle stimolazioni termiche e dolorifiche, mentre il secondo di quelle tattili e pressorie; entrambi terminano a livello dei nuclei ventro-caudali talamici, da dove poi gli impulsi vengono convogliati alla corteccia somatoestesica parietale.

Negli animali esiste anche un altro sistema implicato nella trasmissione degli stimoli nocicettivi: il sistema cervicale laterale; questo viene attivato da sensazioni tattili, vibratorie e propriocettive e le sue fibre percorrono ipsilateralmente il tratto spinocervicale del funicolo laterale lungo tutto il midollo spinale, fino a raggiungere il nucleo cervicale laterale. Quest'ultimo si trova nella porzione più dorsale del funicolo laterale dei primi quattro segmenti cervicali e le sue proiezioni si portano controlateralmente a livello della commessura bianca ventrale, andando così a unirsi con il lemnisco mediale

controlaterale, per poi proseguire con esso e terminare nel nucleo ventrale caudo-laterale del talamo (segmento spino-cervico-talamico).

Negli animali domestici, un'altra importante via di trasmissione degli stimoli algici è quella che avviene lungo i tratti intersegmentali del midollo spinali, infatti i tratti di Lissauer, negli animali, presentano estensioni intermetameriche della fibra sensitiva che si portano cranialmente o caudalmente, contraendo sinapsi con la sostanza grigia di metameri più a valle o più a monte. Queste fibre contattano nel corno dorsale la sostanza gelatinosa di Rolando e poi, spesso, decussano attraversando il fascicolo proprio che è situato in profondità e a stretto contatto con la sostanza grigia. Questa via trasmette sensazioni dolorifiche profonde originatesi a livello dei recettori tendinei, articolari e periostali e riveste notevole importanza perché è responsabile della trasmissione degli stimoli nocicettivi profondi.

1.4.4.2.2 VIE DISCENDENTI

Le vie discendenti trasportano stimoli efferenti, integrati dalle strutture encefaliche superiori, che vengono trasmessi ai motoneuroni delle corna ventrali o ai neuroni vegetativi del corno intermedio laterale.

I fasci discendenti derivano dall'insieme delle vie piramidali (o corticospinali) e delle vie extrapiramidali, che negli animali sono particolarmente sviluppate e rivestono una maggiore importanza rispetto alle prime; tali fasci decorrono lungo i cordoni laterali e ventrali della sostanza bianca. Le vie piramidali originano dalla corteccia cerebrale somato-motoria e raggiungono il loro massimo sviluppo solamente nei Primati; attraverso queste vie viaggiano impulsi volontari destinati al controllo dei movimenti e dell'attività muscolare complessa. Tali fibre nervose originano dalle cellule piramidali di Betz e, giunte a livello bulbare, determinano la formazione delle cosiddette piramidi; nella porzione bulbare più caudale, circa il 90% delle fibre decussa e dalla porzione ventrale si dirige caudalmente nella sostanza bianca del midollo spinale, dando origine al fascio piramidale del cordone laterale. Le restanti fibre non decussano e decorrono lungo il tratto corticospinale ventrale della sostanza bianca,

portandosi controlateralmente prima di contrarre sinapsi con i motoneuroni. Le vie piramidali, lungo il loro percorso, emettono collaterali destinati a strutture motrici che incontrano sia a livello del tronco encefalico (nuclei motori dei nervi cranici) sia a livello midollare. Altre fibre motorie discendenti che originano dall'area corticale motoria primaria terminano nei nuclei del ponte che proiettano le informazioni alla corteccia cerebellare, che, a sua volta, invierà nuovamente le informazioni rielaborate alla corteccia, determinando una regolazione molto fine della postura e dei movimenti. La via piramidale, pertanto, controlla i movimenti isolati, complessi e altamente coordinati, intrapresi volontariamente.

La via extrapiramidale regola automatismi che non richiedono la partecipazione continua della volontà e raggiungono il loro massimo sviluppo negli animali e, a seconda dell'origine, è possibile distinguere almeno 4 fasci principali:

- Il fascio rubrospinale, che prende origine nel nucleo rosso e che, a livello midollare, decorre ventralmente al fascio corticospinale laterale, con cui prende sinapsi con gli α -motoneuroni; è responsabile dei movimenti collettivi altamente coordinati.
- Il fascio tetto-spinale, che origina dai collicoli rostrali, incrocia a livello della decussazione tegmentale dorsale e discende nel midollo spinale lungo la fessura mediana ventrale, fino ai primi quattro metameri cervicali; regola i movimenti posturali riflessi di occhi, testa e corpo e condiziona i riflessi di difesa e fuga e l'orientamento.
- Il fascio vestibolo-spinale, che si suddivide in mediale e laterale; il primo origina principalmente dal nucleo vestibolare mediale e, in parte, decussa, per poi discendere il midollo lungo la fessura ventrale fino a metà del segmento toracico. Il secondo origina dal nucleo vestibolare laterale e decorre ipsilateralmente nel margine ventrale del cordone ventrale per tutta l'estensione del midollo spinale. Regola l'equilibrio e l'attività dei muscoli estensori e flessori degli arti.
- Il fascio reticolospinale pontino (ventrale) e bulbare (laterale), che fanno parte del sistema reticolare; il primo prende origine dalla sostanza reticolare pontina caudale e discende il midollo ipsilateralmente fino a livello sacrale,

esercitando un'azione facilitatoria sui motoneuroni dei muscoli estensori. Il secondo origina dalla sostanza reticolare del midollo allungato e decorre a livello del cordone ventrale del midollo spinale, decussando solo in piccola parte.

1.4.4.3 VASCOLARIZZAZIONE DEL MIDOLLO SPINALE

Da un punto di vista strutturale, 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; dal momento che alcuni di essi vanno incontro a un notevole accrescimento nel corso dello sviluppo, mentre molti altri regrediscono o scompaiono, la disposizione vascolare diventa assai regolare. L'insieme di tali vasi si anastomizza con quelli 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, così come dalle arterie spinali ventrale ed, eventualmente, dorsali. I rami spinali di queste arterie segmentarie si dividono a partire dal foro intervertebrale in rami radicolari, che abbrondano il midollo spinale come radici nervose, ma in generale non vi penetrano direttamente. Si suddividono in molti 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. Alcune anastomosi voluminose, qui sopra ricordate, modificano il suo calibro. Tra due di queste, l'arteria può diventare molto sottile e perfino interrompersi per poi riformarsi oltre. Le arterie spinali dorsali esistono in certe specie, tra cui l'uomo. Sono pari,

vicine all'impianto delle radici dorsali, sottili e irregolari. La loro estremità craniale è alimentata da esili rami delle arterie vertebrali che contornano i margini del primo segmento cervicale. Le anastomosi dei rami radicolari dorsali contribuiscono al restante loro percorso.

L'insieme di queste divisioni arteriose alimenta la ricca rete della pia madre; da questa ricca 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 da i 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 spinali ventrale e dorsali, irregolarmente satelliti delle arterie e degli 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.

1.4.4.4 ANATOMIA COMPARATA DEL MIDOLLO SPINALE: GATTO, CANE, UOMO

Da un punto di vista dell'anatomia comparata, nel gatto, come nel cane, si contano 36 o 37 segmenti spinali, di cui 8 cervicali, 13 toracici, 7 lombari, 3 sacrali e 6 o 7 coccigei.

Il midollo spinale del gatto pesa 8-9 grammi, mentre il peso di quello del cane è molto più variabile e varia in funzione della razza, da una decina a una cinquantina di grammi.

Nel gatto la lunghezza va da 31 a 40 cm, con una media di 36 cm; la parte cervicale misura da 7 a 9 cm, quella toracica da 13 a 16 cm, quella lombare da 8 a 10 cm, quella sacrale da 2 a 3 cm e quella coccigea da 1 a 2 cm. Nel cane di media taglia la sua lunghezza è di 70-75 cm, di cui circa 20 appartengono

alla parte cervicale, 30 al segmento toracico, 15 alla parte lombare, 4 o 5 al segmento sacrale e 2 o 3 alla parte coccigea. Il midollo spinale nelle razze di piccola taglia è in proporzione più lungo rispetto a quello delle razze di grande mole. La lunghezza dei segmenti diminuisce regolarmente dal secondo segmento cervicale al terzo toracico, mentre, in seguito, aumenta progressivamente dal quarto segmento toracico al sesto lombare, che è quasi uguale al secondo segmento cervicale; in seguito, diminuisce molto rapidamente.

Nel gatto, l'obliquità delle radici nervose compare già dal terzo o quarto nervo cervicale e aumenta di poco fino all'inizio della regione lombare; anche in quest'ultima, l'obliquità è meno evidente rispetto al cane, essendo i nervi sacrali emessi dalla parte caudale del settimo corpo vertebrale fino a metà del primo sacrale. Il cono midollare termina a livello della giunzione dei due primi corpi vertebrali sacrali.

Nel cane l'obliquità delle radici nervose compare soltanto alla fine della regione cervicale, in cui le radici dell'ottavo segmento oltrepassano appena la metà dell'ultima vertebra cervicale. Il settimo nervo cervicale è già obliquo caudalmente e l'ottavo lo è ancora di più. L'obliquità aumenta decisamente fino al decimo o undicesimo segmento toracico, poi si attenua in maniera tale che l'ultimo nervo toracico e i primi due lombari sono quasi perpendicolari al midollo spinale. L'ultimo segmento toracico termina un po' caudalmente al margine craniale della prima vertebra lombare. L'obliquità caudale ritorna a essere netta a partire dal terzo nervo lombare e poi aumenta rapidamente; i tre nervi sacrali vengono immessi nel canale della quinta vertebra lombare, che contiene quindi i segmenti corrispondenti. Il primo tratto coccigeo comincia a livello del margine craniale della sesta vertebra lombare e il cono midollare finisce in corrispondenza del margine caudale di questa vertebra. Non è raro che questa terminazione sia un po' più craniale, a livello del margine caudale della quinta vertebra lombare. Il *filum terminale* percorre così, assieme alla cauda equina, tutto il canale sacrale e va a prendere attacco sulla sesta vertebra coccigea.

La struttura del midollo spinale è stata molto approfondita nel gatto, in particolare a opera di Rexed (1952-1954), relativamente alla citoarchitettura

della sostanza grigia, e a opera di Van Beusekon (1955) e di Staal (1961), in merito all'organizzazione della sostanza bianca; la struttura spinale del cane non mostra grandi differenze rispetto a quella del gatto.

Nelle due specie, il cordone dorsale, che si restringe a metà della parete toracica, aumenta molto in prossimità del midollo allungato e mostra un fascicolo gracile abbastanza sviluppato, ma sempre più ridotto di quello cuneato. Il nucleo cervicale laterale e i tratti a esso associati sono molto sviluppati, così come il nucleo cervicale centrale. Nel cordone laterale, i tratti spinocerebellari sono piuttosto esili. Il tratto corticospinale laterale è molto sviluppato ed è provvisto di grosse fibre; il 50% di queste termina nell'intumescenza cervicale, il 20% circa nella regione toracica e lombare craniale e la restante porzione nell'intumescenza lombare. Il tratto rubrospinale è leggermente più esile, ma meno compatto, sebbene le sue fibre possano essere seguite fino a livello sacrale. Le fibre spinotalamiche, però, formano due fascicoli, dove si addensano maggiormente, che rappresentano rispettivamente il tratto spinotalamico laterale, situato medialmente al tratto spinocerebellare ventrale, e il tratto spinotalamico mediale, in parte mescolato con il tratto vestibolospinale nel cordone ventrale. In quest'ultimo cordone, alcune fibre corticospinali ventrali sono state rinvenute nel primo segmento cervicale del gatto. Il fascicolo longitudinale mediale è esile ed è ricco di fibre tettospinali e reticolospinali. Il tratto vestibolospinale, piuttosto largo, si estende in parte a ridosso della fessura mediana. Dorsalmente a esso, un tratto spinolivare è stato identificato nel gatto a livello dell'intumescenza lombare.

Nell'uomo si evidenziano 33 segmenti spinali, di cui 8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali e 3 coccigei. Il peso può variare da 26 a 32 grammi, con una media di 30 grammi. La lunghezza è compresa tra 42 e 45 cm, di cui circa 12 appartengono alla parte cervicale, 24 al segmento toracico, 4 alla parte lombare e 3 al segmento sacro-coccigeo. Il *filum terminale* è lungo circa 20 cm, di cui i primi 15 sono alloggiati nel sacco durale, e termina sulla prima vertebra del coccige. L'obliquità delle radici nervose si manifesta fin dalla regione cervicale e aumenta a partire dal nono o decimo segmento toracico, come conseguenza dello spostamento in senso craniale più accentuato rispetto a quello del gatto e

del cane. L'ultimo segmento cervicale termina, infatti, in corrispondenza del margine inferiore della settima vertebra cervicale e l'ultimo toracico a livello del margine inferiore della decima vertebra toracica; l'ultimo segmento lombare si trova all'altezza del margine superiore dell'ultima vertebra toracica e il cono midollare corrisponde generalmente al margine inferiore della prima vertebra lombare. Esistono tuttavia delle variazioni piuttosto ampie in quanto i livelli estremi di terminazione del cono midollare corrispondono al margine inferiore dell'ultima vertebra toracica e a quello della seconda lombare. Quando il tronco è flessa anteriormente, questo livello risale di una vertebra. Questa topografia sembra essere dovuta, almeno parzialmente, al grande volume delle vertebre lombari che è strettamente legato alla stazione eretta. Inoltre, è possibile mettere in rapporto con quest'ultima il notevole sviluppo dell'intumescenza lombare e di quella cervicale, la prima legata alla funzione dell'arto pelvico e al suo volume, la seconda in ragione della vasta e precisa innervazione della mano.

Il cordone dorsale è largo e ispessito e nella regione cervicale diventa talmente voluminoso da rappresentare quasi la metà del totale della sostanza bianca. Il fascicolo gracile è notevolmente ispessito, ma non raggiunge le proporzioni di quello cuneato. Nella parte cervicale, il piccolo fascio interfascicolare è ben distinto ed è incuneato tra i due precedenti. Nel cordone laterale, il nucleo cervicale laterale manca del tutto e il tratto spinocervicale è rappresentato da qualche fibra sparsa. I due tratti spinocerebellari sono poco ispessiti, ma sono estesi su quasi tutta la superficie del cordone laterale; quello dorsale, maggiormente compatto, riveste il tratto corticospinale laterale, che occupa una gran parte del cordone e con cui si mescolano le sue fibre più profonde.

Il tratto corticospinale laterale, in cui si riscontrano alcune fibre non crociate, distribuisce i due terzi delle sue fibre al segmento cervicale, in particolare all'intumescenza cervicale; successivamente diventa più diffuso e conferisce il 20% delle sue fibre all'intumescenza lombare, per poi esaurirsi a livello sacrale. Il tratto rubrospinale è esile e ridotto a poche fibre, alcune delle quali raggiungono a malapena l'intumescenza cervicale. Le fibre spinotalamiche formano però due gruppi più densi, definiti tratti spinotalamici, uno dorso-

laterale, mescolato a fibre spinotettali, e l'altro antero-mediale, posto nel cordone anteriore. Quest'ultimo presenta un tratto corticospinale anteriore, formato da fibre che non hanno decussato, ma che in seguito passano attraverso la commessura bianca per raggiungere il lato opposto. Questo tratto, piuttosto variabile per volume ed estensione, decorre lungo la fessura mediana e in genere non si rinviene oltre il terzo o quarto segmento cervicale. Il tratto spinotalamico anteriore, anch'esso superficiale, corre lateralmente al tratto corticospinale anteriore, così come quello vestibolospinale. Il fascicolo longitudinale mediale, più esile rispetto a quello del gatto e del cane, si trova in profondità e non può essere seguito una volta passata la parte cervicale.

1.5 SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo (SNA) riveste una particolare importanza da un punto di vista anestesiologicalo e regola l'attività della muscolatura liscia, del miocardio, delle ghiandole e, quindi, l'attività degli organi della vita vegetativa; classicamente, a livello di SNA si distinguono due sezioni, quella simpatica e quella parasimpatica; la suddivisione ha una giustificazione anatomica, per le differenze nell'origine e nella distribuzione delle fibre efferenti, e funzionale, dal momento che i due sistemi hanno, in linea generale, effetti opposti sulle attività dei vari organi.

La distinzione tra sistema somatico e sistema autonomo, inequivocabile a livello degli effettori, è meno marcata per quanto riguarda i meccanismi centrali di integrazione, soprattutto quelli sopraspinali, e i meccanismi di attivazione. Come le attività somatiche, anche quelle autonome presentano un'organizzazione basata su archi riflessi, che hanno inizio a livello di un recettore e si continuano con una fibra afferente (non necessariamente specifica per il sistema vegetativo), con cui vanno a integrarsi a livello di sistema nervoso centrale, da cui, in seguito, si diparte la fibra efferente. Le connessioni della via afferente sono costituite da neuroni sensitivi a T presenti a livello di gangli spinali o di gangli sensitivi dei nervi cranici e, perifericamente, sono in rapporto con i recettori viscerali (terminazioni nervose libere o reticoli

terminali); tali fibre trasmettono stimoli sensitivi, originatisi nei visceri, ai centri vegetativi superiori, in parte risalendo le radici dorsali dei nervi spinali, in parte formando vie indipendenti, come i nervi cardio-aortici di Cylon-Ludwigbe e i nervi seno carotidei di Hering, o in parte risalendo le stesse vie efferenti come avviene per le fibre sensitive vagali o in quelle contenute nei nervi splancnici. La differenza principale, rispetto al sistema nervoso somatico, è data dalla presenza di un'interruzione sinaptica a livello della branca efferente, la quale, una volta originatasi dal neurone efferente, non si dirige direttamente all'organo effettore, ma si interrompe a livello di un ganglio periferico, dove contatta i neuroni che daranno origine alle fibre destinate all'organo effettore. Pertanto, la branca efferente si compone di una fibra pregangliare (mielinizzata) e di una postgangliare (non mielinizzata); la prima libera acetilcolina e ha effetto eccitatorio, la seconda, invece, rilascia neurotrasmettitori diversi a seconda delle aree in esame (acetilcolina nel sistema parasimpatico, noradrenalina in quello simpatico) e può esercitare un'azione non solo eccitatoria, ma anche inibitoria. È inoltre da ricordare che l'attività degli effettori vegetativi non viene determinata dal sistema nervoso, ma soltanto modulata da esso.

Il sistema nervoso autonomo modula i riflessi viscerali responsabili del mantenimento dell'omeostasi dell'organismo e, inoltre, garantisce all'animale la possibilità di reagire di fronte a una situazione stressante. L'ortosimpatico, i cui neuroni pregangliari efferenti sono localizzati nella sostanza grigia intermedio-laterale del midollo spinale toraco-lombare, è il sistema dell'emergenza o, in genere, dell'attività che impegna sul piano fisico e/o emotivo il soggetto. In tali situazioni, infatti, l'animale necessita di una buona stimolazione dei recettori visivi e ciò giustifica la midriasi; inoltre, poiché la ventilazione polmonare aumenta, vi è la necessità di avere le vie aeree pervie, da cui la broncodilatazione. L'aumentata richiesta di ossigeno da parte dei tessuti impegnati in tali situazioni comporta un aumento dell'attività cardiaca in termini sia di frequenza sia di inotropia, mentre la vasocostrizione periferica contribuisce all'incremento della pressione ematica, favorendo gli organi, come il cuore stesso e i muscoli scheletrici, in cui l'aumento di attività comporta una vasodilatazione. Nelle condizioni di lotta o fuga l'attività del canale alimentare e

quella delle vie urinarie vengono meno, da cui l'inibizione della muscolatura parietale e la stimolazione di quella degli sfinteri; infine, la glicogenolisi epatica e la lipolisi nel tessuto adiposo hanno l'effetto di mettere a disposizione dei tessuti energia di pronto utilizzo. È da ricordare, però, che il sistema simpatico non viene attivato solo in situazioni di emergenza, ma è sempre in funzione. Dal punto di vista anestesilogico risulta di particolare interesse l'innervazione simpatica negli organi addominali e pelvici; le fibre pregangliari contattano le cellule dei gangli, mentre quelle postgangliari, che fuoriescono da plessi associati anche a fibre vagali, seguono il percorso delle arterie dalle quali i plessi prendono il nome. Gli organi pelvici sono innervati da fibre postgangliari che originano nel ganglio mesenterico caudale e transitano nei due nervi gastrici; questi ultimi entrano in cavità pelvica per andare a formare, con i nervi parasimpatici pelvici, il plesso retroperitoneale.

Il sistema parasimpatico è, invece, il sistema della tranquillità e del recupero fisico e, quindi, tende a provocare effetti inversi rispetto a quelli appena descritti; i neuroni pregangliari di tale sistema sono situati in sede cranica e in corrispondenza della sostanza grigia intermedia dei primi tre metameri sacrali e, proprio da questa localizzazione, è possibile intuire la sua importanza in materia di rachianestesia. Le fibre efferenti parasimpatiche sono inizialmente comprese nei rami ventrali sacrali, ma poi si separano da essi, andando a costituire così i nervi pelvici, che confluiranno nel plesso peritoneale sopraccitato. All'interno di quest'ultimo si trovano numerosi gangli di piccole dimensioni, mentre altri sono localizzati nella cavità pelvica. Le vie parasimpatiche presentano la loro sinapsi periferica esclusivamente nei gangli terminali.

Esistono però alcuni effetti, non inquadrabili nelle situazioni di prevalente tono orto- o para-simpatico sopra descritte, che rispecchiano l'attivazione di porzioni isolate di uno o dell'altro sistema. Ciò è vero in particolare per il parasimpatico il quale, per la mancanza di fenomeni di divergenza nella distribuzione periferica delle sue fibre, è in grado di esercitare effetti più localizzati rispetto al sistema simpatico.

Si noti infine che non in tutti gli organi i due sistemi hanno azione antagonista, come nei casi in cui essi hanno effetti diversi, ma complementari (ad esempio, le ghiandole salivari).

1.6 MECCANISMO DI TRASMISSIONE DEL SEGNALE

L'unità costitutiva e funzionale del tessuto nervoso è rappresentata dal neurone, il quale si compone di un corpo cellulare, o soma, che contiene il nucleo e rappresenta il centro trofico, e di prolungamenti che si dipartono da esso, i dendriti e l'assone; i primi costituiscono un'arborizzazione più o meno ricca e complessa e rappresentano un'espansione della superficie adibita a funzioni recettrici. L'assone, invece, è sempre unico, anche se più o meno ramificato lungo il suo decorso e la sua terminazione, e rappresenta la via d'uscita degli impulsi generati dal neurone.

Alle cellule nervose spettano i compiti di ricezione, elaborazione e trasmissione dei segnali, pertanto, le loro funzioni essenziali sono quella di generare e quella di trasmettere impulsi; tutto ciò è reso possibile dalle sinapsi, strutture specializzate che vengono classificate in relazione al tipo di strutture che vengono messe in contatto: asso-assoniche, dendro-dendritiche, somato-dendritiche e somato-somatiche.

Relativamente alla velocità di trasmissione degli impulsi, è possibile evidenziare due fattori che possono influire su tale parametro, il diametro della fibra nervosa e la presenza o meno della guaina mielinica; la velocità, infatti, è direttamente proporzionale alla radice quadrata del diametro della fibra. Infine, la presenza o meno della guaina permette di differenziare le fibre mielinizzate da quelle non mielinizzate. Nelle prime, tale rivestimento isolante, costituito da materiale lipoproteico e, più precisamente dalle cellule di Schwann nei nervi periferici e dagli oligodendrociti nel sistema nervoso centrale, avvolge continuamente la fibra nervosa, interrompendosi solo in alcuni punti (nodi di Ranvier), e permette una maggiore velocità di propagazione dell'impulso (conduzione saltatoria), poiché il segnale passa in corrispondenza di ogni nodo.

Da un punto di vista anestesiologicalo, è importante conoscere la fisiologia di base delle cellule nervose, per poter meglio comprendere la funzione degli anestetici stessi. Il neurone presenta un potenziale di riposo determinato dalla presenza, tra i compartimenti intra- ed extracellulare, di un gradiente di concentrazione ionica che è determinato soprattutto dai movimenti passivi di Na^+ e K^+ , legati in particolare a una maggiore permeabilità della membrana per il K^+ ; il suo valore, infatti, è molto simile al potenziale di equilibrio di tale ione (E_K pari a -80 mV) e si discosta solo in minima parte per la presenza di una ridotta permeabilità di membrana agli ioni Na^+ e Cl^- . Pertanto, il potenziale di riposo risulta essere regolato dalla diversa permeabilità della membrana agli ioni, dagli anioni proteici intrappolati all'interno della cellula, poiché sono troppo grandi per poter uscire, e dalla pompa Na^+-K^+ , ATPasi-dipendente. Quest'ultima trasporta attivamente ioni Na^+ all'esterno della cellula e ioni K^+ all'interno della cellula, contro gradiente di concentrazione, convogliando così gli ioni carichi positivamente all'esterno della cellula e annullando l'effetto della permeabilità di membrana degli ioni Na^+ . Quest'ultima viene ostacolata anche dal diametro dei canali presenti a livello della membrana, i quali permettono il passaggio degli ioni K^+ e Cl^- , ma non quello degli ioni Na^+ . La diffusione del potassio, dall'esterno all'interno, e quella del cloro, in senso opposto, rendono possibile la separazione delle cariche tra l'interno e l'esterno della cellula, determinando così una differenza di potenziale tra i due lati della membrana, mantenuta dal corretto funzionamento della pompa Na^+-K^+ .

Alla base dell'eccitabilità e della conducibilità neuronale è presente proprio il potenziale di riposo di membrana; per conducibilità si intende una transitoria modificazione della permeabilità ionica e del potenziale transmembrana in seguito all'insorgenza di uno stimolo; affinché questo possa determinare l'instaurarsi di un potenziale d'azione, è necessario che sia sufficientemente intenso da portare il potenziale transmembranario a un livello critico che prende il nome di "potenziale soglia". Una volta raggiunto tale grado di depolarizzazione si osserva un repentino aumento della permeabilità agli ioni sodio e un loro conseguente ingresso, secondo gradiente di concentrazione, dall'esterno all'interno della cellula; tale evento, quindi, andrà a incrementare le

cariche positive intracellulari determinando così una depolarizzazione della cellula stessa. Tale modificazione della conduttanza agli ioni sodio viene seguita da un incremento graduale della permeabilità allo ione potassio. Tale evento determina un ingresso di ioni K^+ , secondo gradiente di concentrazione, e una conseguente ripolarizzazione della membrana.

Pertanto, la trasmissione del potenziale d'azione dipende da una serie di eventi concatenati caratterizzati dalla modificazione della permeabilità di membrana ai vari ioni; infatti, a un'iniziale depolarizzazione segue un'inversione del potenziale transmembrana e, infine, una ripolarizzazione che ripristina il potenziale di riposo di membrana. Gli ioni si muovono attraverso la membrana tramite canali specifici; dapprima viene coinvolto il canale del sodio voltaggio-dipendente, che viene attivato e inattivato molto rapidamente, mentre il secondo canale che viene coinvolto nel meccanismo di trasmissione dell'impulso è quello del potassio voltaggio-dipendente, che a differenza del precedente, viene attivato lentamente e non va incontro a inattivazione. Da un punto di vista anestesilogico riveste una particolare importanza il canale del sodio, poiché è l'oggetto del meccanismo di azione degli anestetici locali; questi, dopo aver penetrato la membrana lipoproteica, si legano a un sito recettoriale presente a livello del canale del sodio, ostacolando così il flusso ionico. Da ciò ne deriva un rallentamento della velocità di depolarizzazione, che non permette il raggiungimento del potenziale soglia e la propagazione dell'impulso.

1.7 FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Il dolore rappresenta la risposta dell'organismo a un danno tissutale (Eliezer *et al.*, 2005), pertanto si instaura come meccanismo protettivo.

Secondo la definizione dell'I.A.S.P. (International Association for the Study of Pain) il dolore è "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale reale o potenziale, oppure un'esperienza descrivibile come tale danno". Secondo questa definizione, il dolore implica il coinvolgimento della coscienza, pertanto, il soggetto anestetizzato non può percepire dolore nel senso stretto del termine, ma è in grado di manifestare le sequele fisiologiche

dell'attivazione del sistema della percezione dello stimolo nocivo, anche se questo non potrà raggiungere il livello corticale. In corso di anestesia non è corretto parlare di dolore, ma è meglio ricorrere al termine di nocicezione. Nella seconda parte, la definizione dell'I.A.S.P. introduce anche il concetto di dolore patologico, che viene percepito dal soggetto in assenza di un danno che lo giustifichi ed è autosostenuto. Anche se non è frequentemente riconosciuto in Medicina Veterinaria, negli animali da compagnia esistono i meccanismi per l'instaurarsi e il perpetuarsi del dolore patologico, pertanto è possibile assumere, che il dolore neuropatico esiste anche negli animali. D'altra parte, la stragrande maggioranza delle conoscenze sul dolore applicate in Medicina Umana deriva da modelli sperimentati sugli animali; pertanto, sostenere che gli animali non possano percepire il dolore, equivale ad affermare che tutti gli studi fatti, relativamente alla farmacologia e alla farmacodinamica degli analgesici, sono basati su un principio errato.

Secondo l'I.A.S.P., l'incapacità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo possa provare dolore e possa richiedere un trattamento analgesico; questa affermazione è di fondamentale importanza in Medicina Veterinaria, perché sottolinea la necessità di trattare il dolore in assenza di una sua evidente manifestazione.

Il dolore deve essere trattato negli animali da compagnia per motivi etici, ma anche perché è in grado di influenzare il normale comportamento dell'animale, riducendo l'assunzione di liquidi e di cibo, determinando aggressività, depressione, alterazione della minzione e della defecazione e modificando i rapporti con l'uomo e con altri animali; inoltre, il dolore provoca una riduzione dei movimenti respiratori, promuovendo l'instaurarsi di atelettasia polmonare, un calo della mobilità, favorendo l'anchilosi e l'atrofia muscolare, e una diminuzione dell'attività gastrointestinale (il digiuno prolungato determina atrofia dei villi intestinali e ileo).

Oltre a ciò, il dolore aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, favorendo la liberazione di catecolamine, che predispone all'insorgenza di tachicardia e ipertensione e altera la normale perfusione degli organi, ridistribuendo la circolazione; pertanto, se il dolore non viene trattato adeguatamente l'apparato

cardiocircolatorio è sottoposto a uno stress continuo. Inoltre, il dolore, soprattutto se cronico, è in grado di alterare la funzione neuroendocrina, innescando una serie di diversi eventi; la secrezione di cortisolo e quella di glucagone aumentano e gli acidi grassi vengono mobilizzati dalle riserve, determinando uno stato catabolico e ritardando o compromettendo il processo di guarigione dell'organismo.

Lo stimolo nocivo viene percepito a livello periferico, trasmesso al midollo spinale (corno dorsale), ove riceve una prima modulazione, quindi convogliato, tramite i tratti spino-reticolo-diencefalico e neospinotalamico, al talamo, dove avviene la discriminazione. Dal talamo il segnale viene trasmesso alla corteccia e ad altre strutture sottocorticali (sistema limbico, formazione reticolare), dove si genera la sensazione del dolore a livello cosciente, con le relative implicazioni sensoriali e comportamentali e la risposta del sistema ortosimpatico.

Una seconda importante modulazione è esercitata dalle vie discendenti di provenienza diencefalica; quando lo stimolo dolorifico raggiunge il diencefalo, stimola l'attivazione di vie modulatorie discendenti, adrenergiche e serotoninergiche, che originano principalmente nella sostanza grigia periacqueduttale e viaggiano nel tratto reticolospinali, raggiungendo il corno dorsale del midollo spinale, ove esercitano la propria azione. I neuroni del grigio periacqueduttale esprimono un numero elevato di recettori per gli oppioidi. Le vie inibitorie discendenti possono essere attivate anche dalla corteccia cerebrale, durante la risposta "lotta o fuga".

Stimoli chimici, meccanici e termici vengono tradotti in un segnale che raggiunge il midollo spinale dai recettori periferici; questi ultimi possono essere strutture specializzate per la percezione del dolore (nocicettori), terminazioni nervose libere oppure recettori specializzati per la percezione di stimoli termici o meccanici. Tra gli agenti chimici in grado di stimolare i recettori, è importante l'azione esercitata dai composti endogeni, quali idrogenioni, ioni potassio, bradichinina, e ATP, liberati in seguito a danni a carico delle membrane cellulari. La bradichinina attiva la fosfolipasi presente in tutte le membrane cellulari e determina la sintesi di prostaglandine e leucotrieni, che rendono operanti recettori fino a quel momento in stato quiescente, e sensibilizzano

quelli attivi, aumentandone la risposta agli stimoli nocivi nell'area del danno tissutale. Tale fenomeno è denominato iperalgesia primaria o periferica, dipende da fattori locali e può essere trattato con antinfiammatori non steroidei. La persistenza del dolore determina migrazione di mastociti a livello locale, che producono il *Nerve Growth Factor* (NGF); quest'ultimo favorisce l'attivazione di ulteriori recettori per la percezione degli stimoli dolorifici ed è importante soprattutto nel mantenere il dolore cronico.

Gli stimoli tradotti a livello periferico raggiungono il corno dorsale del midollo spinale attraverso fibre A- δ di tipo mielinico, responsabili della sensazione di dolore acuto e immediato, e fibre amieliniche di tipo C polimodale, responsabili della sensazione di dolore localizzata, continua e poco profonda.

Lo stimolo dolorifico raggiunge le lamine superficiali del corno dorsale del midollo spinale, dove le fibre nervose presentano sinapsi che riflettono la distribuzione anatomica della provenienza degli stimoli. I neuroni di secondo ordine, con il soma nel corno dorsale e che proiettano lo stimolo fino al talamo, sono principalmente di due tipi: WDR (*Wide Dynamic Range*), che non rispondono in modo graduale allo stimolo fino a quando diviene propriamente nocivo, e NS (*Nociceptive Specific*), attivati solo da stimoli nocivi.

Tuttavia, l'organizzazione somatotopica dei corpi neuronali e dei circuiti neuronali nel corno dorsale del midollo spinale non è fissa. La persistenza dello stimolo dolorifico facilita la sommazione temporale dei segnali in entrata dalla periferia (*wind up*), aumentando la sensibilità al dolore. Sembra che le cellule, continuamente stimulate, producano una maggiore quantità di neurotrasmettitore e diventino più efficienti nella trasmissione e nell'amplificazione del segnale. Se la stimolazione persiste in modo cronico, i campi recettoriali dei neuroni WDR si allargano e anche gli stimoli non nocivi sono in grado di attivarli. Tale fenomeno è chiamato iperalgesia secondaria o centrale ed è responsabile della diminuzione della soglia per gli stimoli dolorifici nelle aree adiacenti a quella danneggiata, fino a determinare allodinia, che rappresenta la percezione del dolore in risposta a uno stimolo normalmente non doloroso. Sembra che l'attivazione del recettore NMDA (N-Metil-D-Aspartato) per il glutammato rappresenti un evento fondamentale per l'insorgenza del *wind*

up e dell'iperalgia secondaria (Brearley, 2003). I neuroni del corno dorsale esprimono, quando vanno incontro a modificazioni neuroplastiche del gene *C-fos*, un protooncogene marker dell'attivazione cellulare. L'iperalgia centrale può essere prevenuta con un'adeguata analgesia prima dell'insorgenza dello stimolo dolorifico e, in modo ancora più efficace, ricorrendo all'anestesia loco-regionale.

I neuroni del corno dorsale del midollo spinale presentano un'elevata concentrazione di recettori per gli oppioidi e per quelli adrenergici di tipo α_2 .

Il dolore diventa di tipo patologico quando non ha più una funzione protettiva e non è riconducibile a una malattia, ma esso stesso costituisce una patologia. Il dolore patologico non è autolimitante e non risponde in modo soddisfacente alle comuni terapie analgesiche. Si tratta di una patologia vera e propria a carico del sistema nervoso centrale o periferico, in cui il rapporto tra funzioni inibitorie ed eccitatorie è alterato e vi è un'anormale interazione tra sistema nervoso somatico e simpatico. L'alterazione dello stato di attivazione del sistema nervoso ortosimpatico è un evento importante per l'instaurarsi e il sostenersi del dolore patologico; quest'ultimo può insorgere anche in seguito a un trauma a carico di un nervo periferico, dove il moncone danneggiato continua a stimolare il corpo neuronale.

Come già ricordato, gli effetti del dolore sull'organismo coinvolgono diversi organi e apparati; la liberazione di catecolamine determina un'azione stressante sull'organismo, in particolare a livello cardiocircolatorio, predisponendolo all'instaurarsi di acidosi metabolica; infatti, provoca l'insorgenza di tachicardia, ipertensione, vasocostrizione, tachipnea, midriasi e piloerezione, il rilascio di cortisolo, l'aumento della concentrazione ematica del glucagone, che associato al digiuno prolungato può predisporre all'insorgenza di chetosi, e la diminuzione della secrezione di insulina. Il cortisolo promuove la proteolisi e la gluconeogenesi e inibisce la chemiotassi di neutrofili e macrofagi.

Anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene viene attivato in caso di stimolazione algica, determinando così il rilascio ipotalamico di *corticotrophin releasing hormone* (CRF) e del peptide intestinale vasoattivo (VIP), che provocano la secrezione ipofisaria di corticotropina (ACTH), ormone della crescita (GH),

vasopressina (ADH) e TSH (*thyroid stimulating hormone*). L'ACTH stimola la produzione di glucocorticoidi da parte della corticale surrenale e di catecolamine a carico della midollare del surrene (Weissman, 1990; Desborough, 2000). Il GH espleta, invece, azione lipolitica e antinsulinica, mentre l'ADH favorisce la ritenzione di sodio e acqua al fine di incrementare la volemia. Il TSH, infine, stimola la produzione di ormoni tiroidei, i quali aumentano il metabolismo dei carboidrati e la termogenesi e sensibilizzano i recettori cardiaci alle catecolamine.

Inoltre, a livello di sistema immunitario, in seguito a stimolazione algica si osserva la produzione di citochine, quali l'interleuchina-1 (IL-1), l'interleuchina-6 (IL-6) e il *tumor necrosis factor* (TNF); l'IL-1 e l'IL-6 determinano il rilascio delle sostanze coinvolte nella fase acuta della flogosi, come la proteina C reattiva, il fibrinogeno e la macroglobulina, provocando così l'insorgenza di ipertermia e la secrezione di ACTH. Il TNF, invece, determina ipotensione, emocostrazione, iperglicemia, iperkaliemia e acidosi metabolica. Inoltre, da un punto di vista del profilo ematologico, si riscontreranno leucocitosi, neutrofilia e linfopenia (leucogramma da stress).

L'effetto catabolico sopra descritto e lo stato immunodepressivo che caratterizzano l'insorgenza di un evento stressante, determinano un ritardo nella guarigione delle ferite, una maggiore incidenza di infezioni e tempi di degenza maggiori, senza dimenticare che il dolore altera anche il comportamento dell'animale, compromettendone la guarigione.

Pertanto, alla luce di quanto affermato, oltre alle ragioni etiche, è di fondamentale importanza fornire all'animale una corretta analgesia per poter prevenire ogni possibile e dannosa alterazione dell'omeostasi dell'organismo che può conseguire alle manualità chirurgiche, garantendo così anche una migliore e più rapida guarigione.

1.8 PREEMPTIVE ANALGESIA

Il concetto di utilizzare la *preemptive analgesia* per ridurre il dolore postoperatorio si basa su una serie di studi effettuati sugli animali che hanno provato l'insorgenza di modificazioni a lunga durata che avvengono a carico del sistema nervoso centrale in seguito al protrarsi di una stimolazione dolorifica, e che sono in grado di determinare l'amplificazione della risposta a un successivo stimolo algico (iperalgia) e la percezione di stimoli che, in condizioni fisiologiche, non verrebbero percepiti dalla coscienza come dolorifici (allodinia). Più nello specifico, il dolore fisiologico è generalmente descritto come l'esperienza conseguente a un danno tissutale acuto e risulta dall'attivazione, da parte di uno stimolo molto intenso, delle fibre nervose sensitive periferiche A δ e C; nel caso di una stimolazione a bassa intensità, invece, si ha l'attivazione di fibre A β che determinano la percezione di una sensazione innocua. Se lo stimolo algico si protrae nel tempo, si va incontro al fenomeno di sensitizzazione, che consiste in una riduzione della soglia di percezione dello stimolo dolorifico, la quale, a sua volta, determina l'insorgenza del fenomeno di iperalgia; quest'ultima può essere di tipo periferico (a carico dei nocicettori) o centrale (a livello spinale e soprasspinale) e dipende dall'innescarsi di una cascata di segnali intracellulari che determinano un incremento della trasmissione sinaptica e una riduzione della modulazione inibitoria neuronale, che magnificano stimoli che, in condizioni fisiologiche, non avrebbero determinato una risposta accentuata dell'organismo. L'allodinia, invece, rappresenta l'errata interpretazione di stimoli che, fisiologicamente, non verrebbero percepiti come algici dalla coscienza e che, invece, determinano una risposta esagerata da parte dell'organismo.

La *preemptive analgesia* viene definita come un trattamento antinocicettivo pre- e intra-operatorio che previene l'instaurarsi di alterazioni a livello di afferenze nervose, in grado di amplificare il dolore postoperatorio; pertanto, mediante una riduzione delle modificazioni a carico delle vie afferenti operate dagli stimoli nocicettivi, la *preemptive analgesia* si propone di ridurre l'incidenza dei fenomeni di sensitizzazione, iperalgia e allodinia.

Il concetto che il dolore è più difficile da trattare, una volta instauratosi in seguito al danno tissutale e alle modificazioni a livello centrale, venne messo in luce per la prima volta all'inizio degli anni Ottanta quando Wolf e colleghi dimostrarono i cambiamenti del midollo spinale in seguito a un trauma. Successivamente, la dimostrazione dell'efficacia del trattamento analgesico effettuato prima dell'applicazione di uno stimolo dolorifico, ha aperto la strada alla *preemptive analgesia*. Tuttavia, è opportuno ricordare che già nel 1913, Crile aveva proposto di associare all'anestesia bilanciata una tecnica analgesica loco-regionale, prima che si determinasse lo stimolo dolorifico, mettendo in luce la chiave della futura *preemptive analgesia*.

Un ruolo di rilievo, tra le tecniche attraverso cui viene realizzata la *preemptive analgesia*, è assegnato proprio all'anestesia loco-regionale che, associata all'anestesia generale, è in grado di offrire notevoli vantaggi; infatti, il blocco della trasmissione dello stimolo algico riduce lo stress perioperatorio, migliora l'*outcome* del paziente e previene l'instaurarsi di sindromi dolorifiche croniche, senza contare che permette di ridurre la quantità dei farmaci richiesti per l'anestesia generale.

Nonostante i vantaggi della *preemptive analgesia* siano stati chiaramente dimostrati da numerosi studi, anche alla luce della fisiopatologia del dolore, da un punto di vista clinico gli effetti di tale pratica risultano essere contraddittori, ma ci sono diverse spiegazioni a riguardo; *in primis*, esiste ancora un po' di confusione in merito al concetto di *preemptive analgesia*, pertanto, la comparazione dei diversi studi in merito può risultare a volte difficoltosa. Inoltre, se l'analgesia è incompleta, la sensitizzazione avviene comunque e l'effetto della pratica analgesica risulta ridotto; oltre a ciò, in molti studi sono stati presi in considerazione modelli di chirurgia minore, che possono aver stimolato in modo insufficiente il sistema nervoso centrale. Altri lavori, ancora, hanno preso in considerazione stati dolorosi insorti prima della somministrazione di analgesici, dando comunque la possibilità alla sensitizzazione di avere luogo. Altre ragioni possono essere ricercate nella durata dell'analgesia minore rispetto a quella dello stimolo algico o nell'inadeguatezza di un determinato tipo di analgesia per uno specifico stimolo nocicettivo. Inoltre, occorre tenere

presente che i risultati di tali studi sono spesso sottostimati perché, essendo antietico avere un gruppo di controllo su cui non viene effettuata l'analgesia, tutti i soggetti degli studi vengono in qualche modo sottoposti a una forma di trattamento analgesico.

1.9 VALUTAZIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO NEL GATTO

I gatti possono andare incontro a esperienze dolorose acute, in caso di traumi o interventi chirurgici, o croniche, in corso di numerose patologie, tra cui l'osteoartrite, le odontopatie, le malattie della pelle, le neoplasie, le malattie a carico del sistema urinario, etc.

La capacità di valutare in un singolo gatto la presenza di dolore e la sua risposta a un eventuale trattamento è indispensabile per ottenere risultati soddisfacenti.

In ambito clinico la valutazione si basa principalmente sull'osservazione dei cambiamenti comportamentali. Attualmente non esiste un *gold standard* per la valutazione del dolore negli animali; sono stati pubblicati diversi metodi di valutazione che includono parametri fisiologici (nel tentativo di individuare parametri obiettivi) e comportamentali, ma pochi di essi sono stati validati.

La questione della valutazione del dolore negli animali è particolarmente complessa perché è necessario prendere in considerazione anche le differenze di sesso, età, specie, razza e ambiente; inoltre, i sistemi di valutazione devono tener conto anche dei diversi tipi di dolore e delle sue differenti origini (acuto/cronico, neuropatico e viscerale/somatico).

Molti gatti vengono sottoposti a intervento chirurgico almeno una volta nella vita, poiché la maggior parte degli animali da compagnia viene sterilizzata, ma nonostante ciò i felini, a differenza dei cani, tendono spesso a essere sottoposti a trattamenti analgesici molto blandi o a non essere sottoposti affatto a tali terapie. Da uno studio è emerso che, in corso di laparotomia esplorativa, nonostante sia stato stimato un livello di dolore equivalente sia nel cane sia nel gatto, il 71% dei cani esaminati ha ricevuto per questa procedura un trattamento con analgesici, rispetto al 56% dei gatti in esame.

Fortunatamente, negli ultimi anni, il gatto sta ricevendo una sempre maggiore attenzione e sono stati sviluppati valutati vari metodi di gestione del dolore chirurgico, traumatico e cronico; tuttavia, è opportuno tenere presente che la scarsa considerazione del dolore felino non è da imputarsi a una mancanza di sensibilità nei confronti di tali animali, ma a una difficoltà intrinseca nel riconoscere e stimare il dolore nel gatto, poiché, per natura, questa specie tende a non dimostrare apertamente il dolore e i parametri per valutarlo non sono sempre manifesti.

La corretta valutazione del dolore nei gatti dipenderà lo sviluppo e la convalida di strumenti di misurazione del dolore basati sul comportamento, analoghi a quelli già convalidati per la specie canina. Generalmente, tra i modelli di valutazione, sono riportate scale descrittive con punteggi numerici (*Glasgow Pain Scale*), *Visual Analog Scales (VAS)* e *Distance Visual Analog Scales (DIVAS)*; l'animale viene dapprima osservato a una certa distanza e poi viene avvicinato).

Diversi studi effettuati sui gatti hanno cercato di correlare dati fisiologici oggettivi, come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la temperatura, la frequenza respiratoria, il cortisolo plasmatico e le beta-endorfine, con il dolore, ottenendo risultati variabili. La misura accurata della pressione ematica è stata considerata un parametro molto valido per la misurazione indiretta dello stimolo algico, ma in ambito clinico tale rilevazione risulta spesso inaffidabile. Anche il cortisolo plasmatico risulta essere un indicatore inattendibile nel gatto.

L'utilizzo di palpometri o algometri è stato dimostrato essere una tecnica utile per la valutazione dell'iperalgia primaria e secondaria nei gatti. Sono stati inoltre misurati i cambiamenti della sensibilità a livello della ferita (con una scala visuale analogica basata su dei punteggi) ed è stato osservato che tale metodica risulta essere affidabile e che, pertanto, dovrebbe essere considerata tra i parametri di valutazione del dolore felino.

Tuttavia, l'osservazione del comportamento è senza dubbio il miglior metodo per valutare il grado di dolore in un gatto, anche se ciò richiede una certa esperienza in merito al pattern comportamentale fisiologico di tali animali. I gatti con dolore acuto da trauma o postoperatorio, in genere, si mostrano depressi,

immobili e silenziosi; essi possono apparire ansiosi ed estranei all'ambiente circostante, possono non rispondere al contatto o alle attenzioni dell'uomo e spesso cercano di nascondersi. Alcuni soggetti, invece, diventano maniacali e aggressivi, possono miagolare in modo veemente e soffiare e si muovono in circolo all'interno del ricovero. L'atteggiamento di fare le fusa, inoltre, può essere fuorviante, dal momento che tale comportamento è tipico del gatto che sta bene, ma anche del gatto stressato, spaventato o che prova dolore, poiché è stato dimostrato che fare le fusa aumenta la produzione di beta-endorfine e contribuisce a modulare le sensazioni spiacevoli.

In generale, molti gatti non tollerano bene le medicazioni restrittive, compreso il cerotto utilizzato per proteggere il catetere endovenoso, e si agitano e mordono; a conferma di ciò, in uno studio è stato evidenziato che l'applicazione del solo bendaggio è in grado di provocare un aumento del cortisolo urinario del 200%. Tuttavia, i gatti possono atteggiarsi in tal modo anche quando le medicazioni comprimono una zona algica; questi comportamenti possono perciò indicare intolleranza al bendaggio, ma anche dolore, ed è importante distinguere i due casi.

Un passo importante nella valutazione del dolore felino è quello di manipolare l'area interessata dallo stimolo nocicettivo per confermare la presenza o l'assenza di dolore. Gatti con dolore addominale tendono ad adottare un decubito sternale, cifotico, con gli arti sotto di sé e i muscoli addominali tesi. Il dolore agli arti, invece, impedisce l'appoggio del peso e può portare ad auto-mutilazione.

La mancanza del *grooming* non può invece essere utilizzata come parametro per valutare il dolore postoperatorio, se non dopo 12-24 dall'intervento.



Figura 1.6: Segni di *discomfort* postoperatorio nel gatto.

1.10 AGHI SPINALI

Gli aghi da rachianestesia si differenziano tra loro per tre aspetti: il calibro (da 22G a 26G), il bisello e la punta.

La storia dello sviluppo degli aghi spinali è controversa e in continua evoluzione, infatti, a partire dal primo ago utilizzato da J. Leonard Corning nel 1885, sono stati sperimentati numerosi modelli, fino ad arrivare ai moderni aghi in commercio.

Inizialmente, gli aghi utilizzati presentavano una punta tagliente, ma, quando negli anni '20 venne messo in evidenza che l'incisione delle fibre durali causava un aumento della perdita di CSF e, quindi, un incremento dell'incidenza di cefalea post-rachianestesia (PDPH -*PostDural Puncture Headache*-), si ebbe un nuovo sviluppo nell'ambito degli aghi spinali e vennero introdotti quelli con punta arrotondata, atraumatica e di minore diametro, in grado di separare, e non di incidere, le fibre della dura madre. Nel 1926, infatti, Greene modificò la punta tagliente di un ago Quincke in una punta arrotondata, proprio per ridurre l'incidenza di PDPH. Hart e Whitacre progettaron, invece, il primo ago con punta a matita nel 1950. Attualmente, gli aghi più utilizzati in ambito clinico sono

quelli con punta tagliente e quelli con punta a matita; tuttavia, esistono controversie in merito ai vantaggi e agli svantaggi di tali aghi a causa dei numerosi fattori che influenzano l'insorgenza di PDPH. La maggior parte degli studi comparativi ha riferito che gli aghi con punta a matita sono associati a una minore incidenza di PDPH rispetto a quelli con punta tagliente. Inoltre, anche l'uso di aghi di piccolo calibro si traduce in una minore incidenza di PDPH; dal momento che questi aghi sono associati a un aumentato rischio di mancato posizionamento a seguito di deformazione e flessione, la condizione della punta dell'ago dopo il contatto con l'osso può essere un altro importante fattore eziologico per lo sviluppo di PDPH. Si ritiene, inoltre, che anche l'orientamento dell'ago durante il blocco subaracnoideo sia correlato all'incidenza di tale sindrome; infatti, orientando la punta dell'ago nel senso del decorso delle fibre durali, queste vengono divaricate più che tagliate, come invece succede se l'orientamento è perpendicolare, determinando lesioni minori a livello della dura madre.

Tutti gli aghi da spinale presentano un mandrino esterno estraibile che deve essere mantenuto durante la puntura della cute per evitare il prelievo della stessa, la contaminazione dello spazio subaracnoideo e l'occlusione dell'ago. In commercio sono disponibili diversi tipi di ago con diametro e lunghezza variabili, mentre, come già detto sopra, le punte attualmente più utilizzate sono quella tagliente e quella non tagliente (punta a matita).

In questa sede verranno approfondite, nello specifico, le peculiarità dell'ago Atraucan[®] (con punta a doppio tagliente) e quelle dell'ago Pencan[®] (con punta a matita). Il primo è dotato di un bisello doppio, caratterizzato da una parte più tagliente che determina l'incisione iniziale e una porzione opposta che risulta dilatata, in modo da allargare l'incisione senza provocare un taglio più ampio o lacerazioni della dura madre, garantendo così una chiusura più veloce dell'incisione e una minore perdita di CSF; negli studi iniziali l'incidenza di PDPH è risultata essere pari al 2,5% e l'insorgenza di altre complicazioni è risultata paragonabile a quella riscontrata nell'utilizzo degli aghi con punta a matita, tuttavia, le caratteristiche di questa punta possono determinare lesioni più facilmente rispetto a quella non tagliente.

L'ago Pencan® è un ago con punta a matita, ovvero dotato di un'estremità non tagliente e di un'apertura sulla superficie conica, posta a 0,8 mm dall'estremità dell'ago e di 0,9 mm di lunghezza (ago da 25G), che permette un flusso direzionale e quindi un maggiore controllo della diffusione dell'agente anestetico. L'estremità non tagliente, inoltre, determina un ridotto traumatismo della dura madre, poiché ne divarica le fibre senza inciderle, e una veloce riapposizione delle stesse, con ridotta perdita di CSF; alcuni studi, tuttavia, riportano che è comunque possibile incorrere in traumatismi, poiché gli aghi con punta a matita richiedono una maggiore forza per essere inseriti.

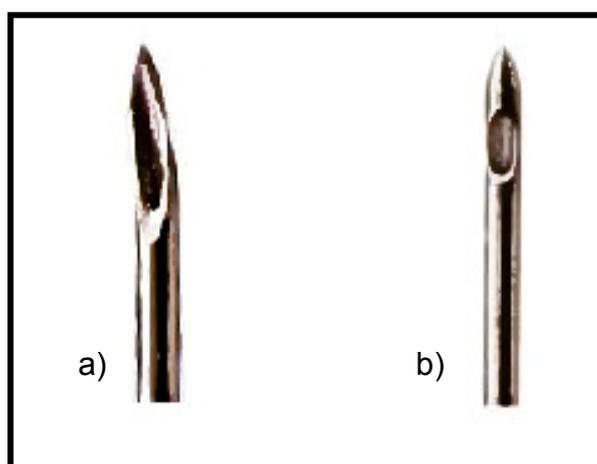


Figura 1.7: Ago Atraucan® (a) e ago Pencan® (b).

1.11 ANESTETICI LOCALI: PROPRIETÀ FISICO-CHIMICHE E MECCANISMO D'AZIONE

Gli anestetici locali sono sostanze in grado di determinare un blocco reversibile, impedendo la trasmissione dell'impulso nervoso a livello di nervi periferici, radici nervose spinali o terminazioni nervose; una volta somministrati, sono in grado di ridurre la sensibilità, indurre miorilassamento e diminuire gli effetti del sistema nervoso simpatico nel distretto distale al sito di applicazione, senza alterare lo stato di coscienza o la sensibilità nelle porzioni corporee non interessate dal blocco.

Nella pratica clinica è molto diffuso l'utilizzo degli anestetici locali e, spesso, per incrementare la velocità d'insorgenza (*onset time*) e la durata del blocco nervoso o l'intensità dell'anestesia e dell'analgesia, vengono associati anche ad altri farmaci (adiuvanti).

L'azione farmacologica principale degli agenti anestetici locali è quella di interferire con il processo di eccitabilità-conducibilità nelle fibre nervose periferiche e nelle terminazioni nervose. Gli anestetici locali sono sali idrosolubili derivati da alcaloidi liposolubili e, a seconda della classe chimica di appartenenza, presentano un legame con un estere (amino esteri) o un amide (amino amidi). Ogni molecola è composta da una porzione aromatica, una catena intermedia e una porzione amidica; gli amino esteri presentano un legame estere tra la estremità terminale della porzione aromatica e la catena intermedia, mentre gli amino amidi possiedono un legame amidico a tale livello, invece che un legame estere. Gli amino esteri derivano dall'acido para-aminobenzoico, che rappresenta il metabolita principale e presenta proprietà allergeniche, e vengono metabolizzati dalle pseudocolinesterasi plasmatiche. Gli amino amidi, invece, vengono inattivati dalle amidasi epatiche, presentano un potere allergizzante minore rispetto agli amino esteri e possiedono una buona penetrazione a livello tissutale e una durata d'azione relativamente prolungata.

Le caratteristiche relative all'attività clinica di un composto chimico, e quindi il suo profilo analgesico, dipendono dalla liposolubilità, dal legame proteico, dalla costante di dissociazione, dalla diffusione a livello di tessuto non-nervoso e

dall'attività vasodilatatrice intrinseca; tali caratteristiche, infatti, influenzano l'*onset time*, la potenza e la durata d'azione degli anestetici locali.

La liposolubilità dipende dalla porzione aromatica della molecola e sembra essere il fattore determinante la potenza analgesica intrinseca di un composto, infatti, gli anestetici locali maggiormente liposolubili attraversano la membrana dei nervi più facilmente e questo, da un punto di vista biologico, si riflette in una maggiore potenza d'azione del composto. Tuttavia, nonostante un composto sia altamente liposolubile, in vivo è opportuno tenere conto di elementi come il tessuto adiposo e i vasi perineurali, che determinano una minore disponibilità della quota di anestetico per il blocco nervoso, infatti il primo ne immagazzina una parte, mentre i secondi contribuiscono all'allontanamento del composto.

Il legame proteico di un anestetico locale, invece, è indicativo della sua durata d'azione, infatti, maggiore è tale legame, più duratura sarà l'azione della sostanza in questione; questo aspetto è legato anche alla struttura dell'assolemma, infatti presenta un contenuto proteico pari al 10%, perciò, gli agenti anestetici che tendono a penetrare facilmente l'assolemma e che si legano fermamente alle proteine di membrana, presentano una maggiore durata della loro attività. Il legame proteico di un composto, inoltre, influenza anche la tossicità e il metabolismo di un composto, infatti, una volta legato alle proteine non risulta farmacologicamente attivo.

Gli anestetici locali si legano in particolare all'albumina e all' α_1 -glicoproteina acida e la loro capacità di legame è concentrazione-dipendente, infatti diminuisce, in modo non lineare, all'aumentare della concentrazione dell'anestetico, pertanto la tossicità si incrementerà in maniera proporzionale all'accrescersi della concentrazione plasmatica di anestetico.

Il legame proteico, oltre che dalle caratteristiche intrinseche del composto, è influenzato anche dal pH plasmatico, infatti, al diminuire del pH, si incrementa la percentuale di farmaco libera ed è possibile riscontrare questo calo di affinità anche a livello del canale del Na^+ della fibra nervosa, che si rifletterà in una riduzione della durata d'azione dell'anestetico. Il permanere dell'azione del farmaco, inoltre, dipende anche dalla rimozione della molecola da parte del circolo e dalla dose complessiva somministrata.

Sulla base della liposolubilità e del legame proteico, è possibile classificare gli anestetici locali usati nella pratica clinica in tre gruppi:

- Gruppo I, che comprende gli anestetici caratterizzati da bassa potenza e breve durata d'azione (procaina, 2-clorprocaina)
- Gruppo II, che include i composti dotati di potenza e durata d'azione intermedie (lidocaina, mepivacaina, prilocaina)
- Gruppo III, che comprende gli anestetici caratterizzati da alta potenza e lunga durata d'azione (bupivacaina, ropivacaina, tetracaina ed etidocaina).

Per quanto riguarda la costante di dissociazione (pK_a , pH al quale sono presenti in soluzione in parti uguali la forma ionizzata e quella non ionizzata) degli anestetici locali, è la porzione amidica che determina il grado di ionizzazione e, quindi, l'idrosolubilità; infatti, essa è in grado di accettare ioni idrogeno convertendo così una forma non ionizzata, la base, in una forma ionizzata cationica. Il pK_a è in grado di determinare l'*onset time* della sostanza (quanto più è alcalino il pK_a , tanto più lento sarà l'onset del blocco anestetico in ambiente fisiologico); infatti, la forma non ionizzata è responsabile del passaggio attraverso la membrana nervosa, mentre quella ionizzata si lega ai canali del Na^+ a livello dei recettori proteici. Dal momento che la costante di dissociazione degli anestetici locali si aggira tra 7.6 e 8.9, questi farmaci, a pH fisiologico, si trovano prevalentemente in forma ionica e meno liposolubile.

Relativamente al meccanismo d'azione degli anestetici locali, tali composti agiscono primariamente a livello della membrana cellulare, ostacolando la generazione dell'impulso nervoso; essi, infatti, prevengono o decrementano il transitorio aumento della permeabilità delle membrane al sodio che si verifica in seguito allo sviluppo di un potenziale di depolarizzazione conseguente alla stimolazione della fibra nervosa. Pertanto, l'azione degli anestetici locali determina un aumento della soglia del potenziale d'azione, un rallentamento nella propagazione dell'impulso, un decremento del potenziale d'azione ed, eventualmente, un blocco vero e proprio della conduzione dello stimolo.

Il sito d'azione degli anestetici locali è il canale rapido del sodio; le molecole del farmaco, dopo aver attraversato la membrana cellulare della fibra nervosa, si

legano a un recettore posto a livello della superficie interna della membrana, impedendo l'ingresso massivo di ioni Na^+ .

Per chiarire il meccanismo d'azione degli anestetici locali sono state proposte due teorie, quella della "combinazione con i recettori" e quella "dell'espansione di membrana". La prima afferma che gli anestetici locali possono diffondere nello strato lipoproteico solo attraverso la forma liposolubile (non ionica) e, quindi, all'interno della cellula, viene raggiunto un nuovo equilibrio tra la frazione ionizzata e quella non ionizzata, grazie al pK_a dell'anestetico e al pH intracellulare; la forma ionica entra quindi nei canali del sodio, modificandoli fisicamente o bloccandoli ionicamente, inibendo così il movimento delle cariche e determinando un blocco non depolarizzante. La seconda teoria, invece, afferma che gli anestetici locali, nella loro forma non ionizzata, si dissolvono nella membrana, provocandone l'espansione e, quindi, un'alterazione della conformazione, con parziale collasso dei canali ionici e impedimento dello scambio ionico.

Alla luce delle considerazioni fatte, da un punto di vista clinico, la scelta degli anestetici locali si basa principalmente sulle caratteristiche di *onset* del blocco dopo l'iniezione, sulla durata d'azione e l'intensità del blocco stesso, sulla capacità o meno di sviluppare un blocco differenziale sensitivo-motorio, sul potenziale tossico della molecola, in particolare a livello di sistemi nervoso e cardio-vascolare, e sulla rapidità di risoluzione del blocco.

Nella prassi clinica, tenuto conto delle caratteristiche farmacologiche dei composti, l'*onset time* di un blocco anestetico può essere ridotto mediante l'aumento della dose dell'anestetico utilizzato, tramite l'incremento del volume di farmaco a parità di dosaggio (al fine di aumentare la percentuale di fibra nervosa "bagnata" dall'anestetico) e mediante un incremento della concentrazione a parità di dosaggio (al fine di aumentare il gradiente di diffusione dalla sede di iniezione verso le strutture nervose). Esistono poi altri metodi che consentono di modificare il pK_a della soluzione anestetica o il suo pH mediante riscaldamento della soluzione o aggiunta di bicarbonato, così da ottenere un aumento della percentuale di molecole presenti in forma non ionizzata. Ovviamente, riveste importanza anche il pH dei tessuti in cui

l'anestetico viene iniettato; ad esempio, l'acidosi presente nei tessuti infiammati determina un aumento della quota ionizzata non diffusibile dell'anestetico, riducendone l'efficacia.

Per blocco differenziale si intende il diverso effetto esercitato dall'anestetico sulla conduzione nelle diverse fibre nervose e, sebbene ciascun composto possieda specifiche caratteristiche di lipo- e idro-solubilità, ci sono anche altri fattori che possono concorrere a spiegare il fenomeno del blocco differenziale. Infatti, il diametro delle fibre nervose e il grado di mielinizzazione influenzano notevolmente la funzionalità e la modalità di trasmissione nervose, ma anche la sensibilità nei confronti degli anestetici locali; in generale, la concentrazione minima efficace (C_m , concentrazione minima di farmaco in grado di determinare, entro 5 minuti, una riduzione del 50% del potenziale d'azione di una fibra nervosa immersa in una soluzione a pH 7.2-7.4 e stimolata con una frequenza di 30 cicli al secondo) richiesta per il blocco nervoso di una fibra di piccolo diametro è minore rispetto a quella necessaria per il blocco di una fibra di diametro maggiore.

È inoltre da ricordare che la quantità totale di anestetico influenza la profondità, la durata e, in parte, l'*onset time* dell'anestesia, mentre la concentrazione determina il tipo di blocco.

Le fibre più fini ($A\delta$, B e C), dotate di conduzione lenta, sono più sensibili all'azione dell'anestetico locale rispetto a quelle di maggiore diametro ($A\beta$ e $A\alpha$), a conduzione rapida; le fibre fini, perciò, necessitano di una C_m inferiore rispetto a quelle più grosse. Questo fenomeno è legato al numero di molecole disponibili per il blocco: a basse concentrazioni, le poche molecole disponibili sono sufficienti solo per il blocco nervoso delle fibre fini e non per quelle di grosso calibro. Una possibile spiegazione di questo fenomeno sta nel fatto che, affinché si instauri un blocco completo della conduzione nervosa, è necessario che almeno tre nodi di Ranvier successivi siano bloccati. Poiché all'aumentare del calibro della fibra si incrementa la distanza tra un nodo di Ranvier e il successivo, basse concentrazioni di anestetico locale saranno in grado di bloccare tre nodi di Ranvier successivi solo nelle fibre di calibro minore. Questo fenomeno è alla base del blocco differenziale sensitivo-motorio ed è

evidenziabile soprattutto con gli anestetici locali più lipofili e con pK_a più elevato, come bupivacaina, ropivacaina e levobupivacaina.

Infine, a determinare il fenomeno del blocco differenziale entrano in gioco anche l'entità dell'impulso, la pCO_2 , il pH, il gradiente ionico locale, il grado di mielinizzazione e la concentrazione dell'anestetico somministrato.

1.12 OPPIOIDI INTRATECALI

La somministrazione intratecale di oppioidi è stata introdotta nella pratica clinica meno di trent'anni fa con scopo di determinare un'intensa analgesia spinale, riducendo gli effetti dose-dipendenti associati alla somministrazione sistemica di oppioidi; infatti, questa pratica è molto diffusa in Medicina Umana per il trattamento del dolore intraoperatorio, postoperatorio, traumatico, ostetrico, cronico e oncologico.

Per comprendere meglio la farmacocinetica degli oppioidi a livello spinale, è utile confrontare le proprietà fisico-chimiche di tali composti con quelle degli anestetici locali. Infatti, relativamente al peso molecolare e alla costante di dissociazione, è possibile notare similitudini tra le due categorie di farmaci.

I derivati della fenilpiperidina (meperidina, fentanyl, lofentil) sono molto simili, da un punto di vista strutturale, agli anestetici locali; la percentuale di assorbimento della meperidina a livello dello spazio epidurale è paragonabile a quella della lidocaina, così come il rapido *onset* d'azione, che coincide con il primo picco di concentrazione della meperidina nel CSF. Fentanyl e lofentil presentano un'elevata liposolubilità, che garantisce una rapida insorgenza dell'azione e una concentrazione residua minima di oppioide in grado di raggiungere l'encefalo. Per contro, la morfina ha una liposolubilità ridotta e, quindi, un *onset time* lento in caso di somministrazione epidurale, che coincide con un picco di concentrazione della morfina nel CSF posticipato; inoltre, l'idrosolubilità che la caratterizza determina un lento efflusso del farmaco dal midollo spinale e dal CSF, pertanto è consistente la frazione in grado di raggiungere l'encefalo. A pH 7.4, il gruppo amminico terziario contenuto in ogni oppioide è per lo più ionizzato e rende la molecola idrosolubile, tuttavia nel caso

della morfina tale proprietà è incrementata anche dalla presenza del gruppo idrossilico e ciò spiega le diverse proprietà della morfina rispetto agli altri oppioidi.

Studi condotti sull'uomo e sugli animali hanno evidenziato che il sito di azione degli oppioidi dopo somministrazione intratecale si trova a livello dei recettori pre- e post-sinaptici situati nella sostanza gelatinosa del corno dorsale del midollo spinale. Gli anestetici locali, invece, agiscono a livello della membrana assonale, principalmente a carico delle radici dei nervi spinali. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che, in seguito a somministrazione intratecale gli oppioidi, in particolare quelli liposolubili, agiscono non solo a livello spinale, ma anche a livello encefalico, poichè diffondono rapidamente nel plasma.

Recettori specifici per gli oppiacei sono stati identificati nel cervello, nel midollo spinale nelle strutture del sistema nervoso autonomo, nel plesso mienterico del sistema gastroenterico nel cuore, nel rene, nei dotti deferenti, nel pancreas, negli adipociti nei linfociti e nel surrene. In base a studi condotti su cani spinalizzati, W.R. Martin e colleghi hanno dimostrato nel 1976 l'esistenza di tre tipi di recettori per gli oppiacei, ciascuno dei quali ha preso il nome dall'iniziale del farmaco che palesa elevata affinità di legame nei suoi confronti: μ (morfina), κ (ketociclazocina), σ (N-allinonormetazocina).

Successivamente è stato identificato il recettore δ ed è stata proposta la sottotipizzazione dei recettori μ e κ . Uno dei sottotipi dei recettori κ può corrispondere attualmente a un nuovo tipo di recettore per gli oppiacei, il recettore ε (Nock et al, 1990).

Tra gli oppioidi, solo la meperidina, impiegata da sola a livello intratecale, si è dimostrata efficace e questo spiega l'impiego di associazioni contenenti un oppioide e un anestetico locale.

Il maggiore vantaggio del blocco selettivo operato dagli oppioidi spinali risiede nell'assenza del blocco simpatico e dell'ipotensione legata alla postura, che, potenzialmente, permettono una precoce ripresa della funzionalità motoria e evitano l'insorgenza di collasso cardiovascolare e ipotensione, sequele generalmente correlate all'utilizzo degli anestetici locali per via intratecale (per il confronto tra gli effetti collaterali legati agli oppioidi e agli anestetici locali, si

veda la tabella seguente). La somministrazione di un elevata dose di oppioidi a livello subaracnoideo, o l'inappropriata supplementazione per via endovenosa, determinano apnea a rapida insorgenza, che necessita di essere trattata; tuttavia, solitamente l'onset di tale effetto risulta essere graduale e correggibile se non si verificano sovradosaggi importanti. Nel caso della morfina, però, si può manifestare una depressione respiratoria con mancata risposta all'ipercapnia per un periodo di tempo prolungato che, se non trattata, può evolvere in apnea improvvisa. Gli effetti collaterali degli anestetici locali, invece, in genere sono improvvisi e difficili da trattare tempestivamente. Fenomeni di malessere generale, al contrario, possono insorgere sia in seguito all'utilizzo di oppioidi, sia in seguito all'uso degli anestetici locali. Tuttavia, è importante ricordare che gli oppioidi hanno il vantaggio di poter essere antagonizzati dal naloxone.

Inoltre, in Medicina Umana, è stato osservata l'insorgenza collaterale di prurito in caso di somministrazione intratecale di oppioidi, in particolare di morfina.

Effetti collaterali	Oppioidi spinali	Anestetici locali spinali
Apparato cardio-vascolare	Lievi alterazioni della frequenza cardiaca. In generale, assenza di ipotensione legata alla postura. Mantenimento del riflesso di vasocostrizione intatto.	Blocco simpatico caudale (inferiore a T ₁₀): ipotensione legata alla postura. Blocco simpatico craniale (superiore a T ₄): ipotensione legata alla postura, riduzione della frequenza e dell'inotropia cardiache.
Apparato respiratorio	Precoce depressione respiratoria (entro 1-2 ore), in caso di assorbimento sistemico. Depressione respiratoria tardiva in caso di diffusione a livello encefalico degli oppioidi, tramite il CSF.	La funzionalità respiratoria solitamente rimane inalterata, se non si ha l'insorgenza di collasso cardiocircolatorio.
Sedazione	Generalmente marcata.	Lieve o assente, a seconda del farmaco utilizzato.
Convulsioni	Non sono state osservate in seguito all'impiego dei dosaggi utilizzati nella pratica clinica; possono insorgere in caso di dosi molto elevate.	Si osservano in caso di sovradosaggio o rapido assorbimento vascolare.
Altre alterazioni neurologiche	Stato confusionale, amnesia, catalessia, allucinazioni (riportate per dosaggi elevati).	In genere assenti.
Nausea	Presente.	Presente, ma con bassa incidenza.
Vomito	Presente.	Presente, ma con bassa incidenza.
Ritenzione urinaria	Presente.	Presente.
Prurito	Presente.	Assente.
Miosi	Presente.	Assente.

Tabella 1.2: Effetti collaterali derivanti dall'utilizzo intratecale di oppioidi e anestetici locali.

Un altro aspetto da considerare nell'utilizzo intratecale degli oppioidi è la loro compatibilità con il CSF e il tessuto nervoso; infatti, le soluzioni normalmente impiegate presentano un pH pari a 4.52-6.58, pertanto, una volta iniettate, nel CSF si assisterà a un calo del pH. Tuttavia, gli studi relativi al potenziale danneggiamento del midollo spinale in seguito a ripetute iniezioni di oppioidi a

livello spinale non hanno messo in evidenza modificazioni istologiche significative.

1.13 TECNICA DELLA RACHIANESTESIA

Nell'esecuzione dell'anestesia spinale, è di fondamentale importanza la consapevolezza dei rapporti anatomici tridimensionali esistenti tra la colonna vertebrale, i tessuti molli ivi presenti, il legamento flavo e il midollo spinale.

Il paziente viene dapprima sottoposto alle procedure richieste per indurre l'anestesia generale, ovvero premedicazione, induzione, collegamento ad adeguati monitoraggi e ai gas. In seguito, dopo aver preparato lo strumentario necessario, ovvero aghi spinali, introduttori, ed eventuali cateteri, e dopo aver opportunamente scelto i farmaci da caricare nella siringa in relazione al paziente, si procede alla preparazione dello stesso. Dopo aver individuato lo spazio intervertebrale, viene tricotomizzata l'area, in modo tale da ottenere una zona rettangolare glabra a livello del sito d'interesse; in seguito, si procede al posizionamento del soggetto in decubito laterale destro o sinistro e alla disinfezione della zona secondo i normali principi di asepsi; il dorso deve risultare parallelo rispetto al piano d'appoggio e la colonna vertebrale deve essere flessa, in modo tale che la flessione si distribuisca anche sui segmenti vertebrali lombari e non solo sulla giunzione lombosacrale. Gli arti posteriori vengono portati verso l'addome, in maniera tale che l'articolazione dell'anca risulti flessa.

Dopo aver preparato adeguatamente il paziente e il materiale necessario all'esecuzione della tecnica, è possibile procedere alla puntura spinale, che può essere eseguito con approccio mediano o paramediano. Nel primo caso, tramite palpazione digitale viene identificata l'area interspinosa a livello dello spazio di interesse; in seguito, se necessaria, viene eseguita una piccola incisione sulla cute a livello del punto di iniezione e poi si procede all'introduzione dell'ago, che può essere preceduta o meno dal posizionamento di un introduttore. L'ago, con il bisello parallelo alle fibre longitudinali della dura madre (rispetto all'inserzione verticale, quella parallela garantisce un minore

traumatismo delle fibre durali), viene fatto avanzare lentamente per aumentare la percezione dei tessuti molli che vengono attraversati e per prevenire lo spostamento delle radici nervose, fino a quando viene avvertito un aumento della resistenza al passaggio attraverso il legamento flavo e la dura madre. Una volta raggiunto lo spazio intratecale, viene rimosso il mandrino dell'ago e, se il posizionamento è stato corretto, sarà possibile osservare la fuoriuscita del liquor dal cono dell'ago. Se ciò non si verifica, l'ago viene ruotato con angoli di 90°, finché non si osserva la comparsa del CSF. Nel caso in cui, dopo tali manovre, non si verifichi ancora la fuoriuscita del liquor, è opportuno far avanzare l'ago di qualche millimetro e riverificare nuovamente tutti i quadranti. Nel caso di un ulteriore fallimento, è necessario estrarre l'ago e riposizionarlo; le cause più comuni di mancato ritorno del liquor sono l'inserimento dell'ago al di fuori della linea mediana e un'angolazione dell'ago in senso craniale troppo elevata al momento dell'inserimento.

Una volta ottenuta la fuoriuscita del CSF, viene connessa all'ago la siringa contenente il farmaco da iniettare nello spazio subaracnoideo e viene effettuata una lieve aspirazione per assicurarsi nuovamente che ci sia un ritorno del liquor. L'iniezione viene eseguita con una velocità circa pari a $0,2 \text{ mls}^{-1}$. A metà e a fine iniezione, viene nuovamente effettuata una leggera aspirazione del liquor, sia per assicurarsi della posizione dell'ago sia per pulirlo dagli eventuali residui di farmaco. In seguito, se la soluzione iniettata è isobarica e quindi non richiede tempi d'attesa per agire su un determinato lato, il paziente può essere posizionato secondo i principi richiesti dalla chirurgia a cui verrà sottoposto. L'approccio mediano, generalmente, è quello più diffuso, poiché permette una proiezione anatomica in due dimensioni e fornisce un piano d'esecuzione relativamente avascolare.

Nel caso dell'approccio paramediano l'ago, leggermente più lungo a causa dell'angolazione che viene ad assumere, viene inserito lateralmente alla linea mediana e l'errore più frequente in cui si incorre in questa tecnica è quello di posizionare l'ago troppo lontano rispetto alla linea mediana, cosicché ne viene impedito l'avanzamento. Una volta individuata l'area interspinosa d'interesse, l'incisione viene fatta un centimetro caudalmente e un centimetro lateralmente

rispetto a essa. L'ago, e se del caso l'introduttore, viene inserito con un angolazione di 10° - 15° rispetto al piano sagittale, in senso cranio-mediale. Come per l'approccio mediano, un errore comune è quello di utilizzare un'angolazione troppo ampia cranialmente. Tuttavia, se l'ago contatta la superficie ossea, è necessario ridirigere l'ago in direzione più craniale. Come nell'approccio mediano, è possibile avvertire l'attraversamento dei vari strati e la percezione del legamento flavo e della dura madre. Una volta ottenuta la fuoriuscita del liquor, si procede come descritto per l'approccio mediano.

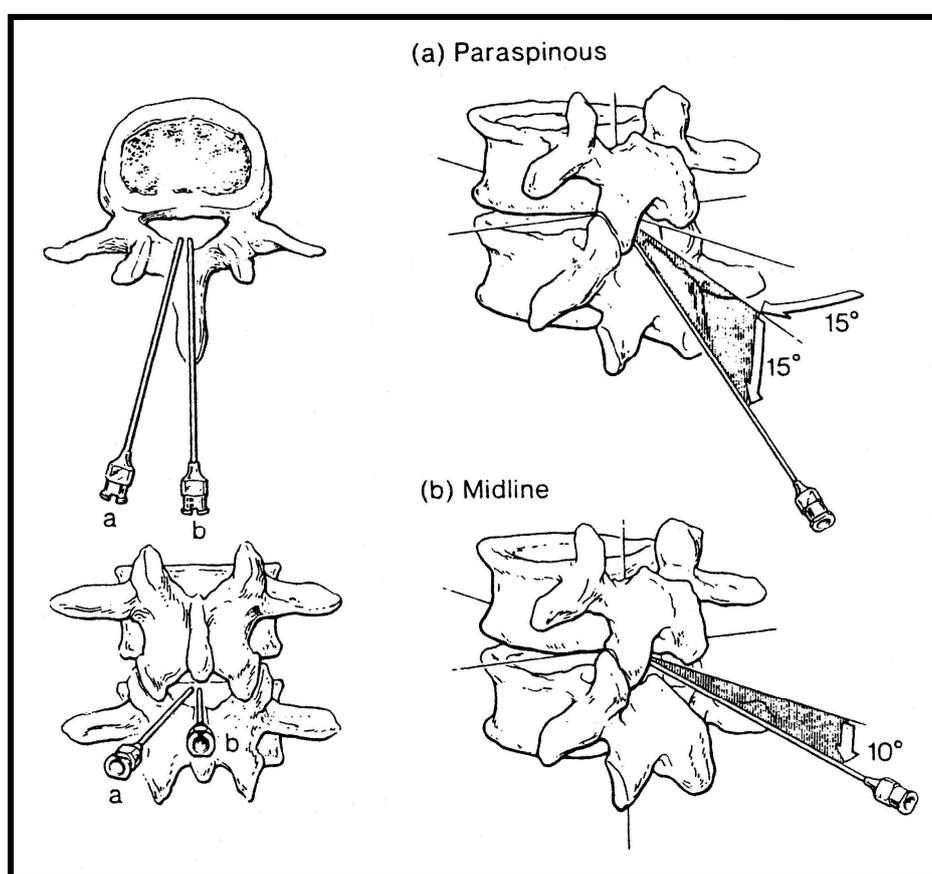


Figura 9: Approccio paramediano (a) e mediano (b) (Cousins, Bridenbaugh, "Neural Blockade in Clinical Anaesthesia". 1998).

1.14 CINETICA DELLA RACHIANESTESIA

L'anestesia spinale ha il vantaggio di determinare un blocco profondo in una determinata porzione del corpo con un'iniezione relativamente semplice di un ridotto quantitativo di anestetico. Tuttavia, la grande sfida che pone questa tecnica è legata al controllo della diffusione dei farmaci nel CSF, in modo tale da fornire un blocco che sia sufficiente (sia per estensione sia per grado) per l'intervento proposto, ma che non diffonda inutilmente, ampliandosi e aumentando il rischio di complicanze.

La grande variabilità di diffusione è stata osservata e descritta come '*lauenhaff*' (imprevedibilità) da August Bier e ha messo in discussione il successivo operato di molti studiosi. Infatti, gli studi definitivi sono stati effettuati quasi 100 anni fa da Arthur Barker, che fu il primo a utilizzare soluzioni iperbariche per l'anestesia spinale, ma ogni qualvolta che viene introdotto un nuovo farmaco, è necessario rivedere tali principi.

Gli studi di distribuzione di un farmaco in genere includono la misurazione della variazione di concentrazione nel tempo in un compartimento fluido rilevante di un organismo. Tuttavia, i prelievi multipli di CSF a un determinato livello non sono praticabili e possono influire significativamente sulle osservazioni effettuate. Pertanto, gli indicatori indiretti di diffusione utilizzati sono in gran parte basati su prove neurologiche.

Un'anestesia spinale apparentemente adeguata può non risultare tale perché il blocco è stato testato con uno stimolo di modalità o intensità significativamente diverse rispetto al previsto intervento chirurgico. Infatti, è opportuno ricordare che nei meccanismi di trasmissione delle sensazioni sono coinvolti anche i fenomeni di sommazione temporale e di sommazione spaziale.

In generale, possono essere impiegati molti metodi per testare l'efficacia di un blocco, ma ciascuno di essi può essere classificato nella valutazione delle afferenze (sensoriali) o delle efferenze (motorie o autonome).

Relativamente alla cinetica di diffusione, quando una soluzione anestetica viene iniettata, inizialmente essa diffonde grazie allo spostamento del CSF. In seguito, la diffusione è correlata alla densità della soluzione e del CSF e, quindi, alla forza di gravità. Quest'ultima esercita la sua azione sia in base alla

posizione del paziente sia in relazione alle curvature fisiologiche che la colonna assume.

Molti sono i fattori che incidono sulla cinetica dei farmaci a livello intratecale, alcuni dei quali hanno maggiore importanza rispetto ad altri e alcuni dei quali risultano correlati tra loro; tra questi troviamo:

<p>Caratteristiche della soluzione anestetica iniettata</p> <p>Basicità Volume/dose/concentrazione Temperatura Viscosità Additivi</p> <p>Tecnica</p> <p>Posizione del paziente durante e dopo l'iniezione Sito di iniezione Tipo/allineamento/angolazione dell'ago Catetere intratecale Velocità d'infusione Diffusione non legata alla baricità</p> <p>Caratteristiche del paziente</p> <p>Età Altezza Peso Sesso Pressione intra-addominale Configurazione anatomica della colonna vertebrale Caratteristiche del CSF Volume del CSF lombosacrale Gravidanza</p>

Tabella 1.3: Fattori influenzanti la cinetica della rachianestesia.

I fattori più importanti nel determinare la diffusione della soluzione anestetica a livello subaracnoideo sono la baricità, la dose 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 assunta dal paziente durante l'iniezione e nei 20-30 minuti successivi; dopo questo periodo, la postura non influenza più la distribuzione. Le soluzioni

iperbariche, quindi, hanno un'azione maggiormente prevedibile, molto influenzata dalla gravità e meno soggetta a variazioni individuali, rispetto alle soluzioni isobariche, che presentano invece una variabilità elevata e non sono influenzate dalla posizione del paziente; quelle iperbariche, inoltre, a volte sono associate a un aumento dell'incidenza di effetti collaterali cardio-respiratori e questo può dipendere dalla concentrazione di glucosio.

La concentrazione, la dose e il volume di soluzione anestetica iniettata incidono molto nella distribuzione della soluzione anestetica nel CSF e risultano essere parametri tra loro correlati; 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, invece, prove relative al fatto che la concentrazione della soluzione iniettata possa influenzare l'esito dell'anestesia spinale da un punto di vista clinico.

Sia il CSF sia gli anestetici locali presentano una correlazione indiretta tra densità e temperatura, ma nonostante il CSF abbia una temperatura pari a quella corporea interna e le soluzioni anestetiche vengano somministrate a temperatura ambiente, la transitoria diminuzione di temperatura viene rapidamente compensata e si ristabilisce la temperatura corporea; pertanto, la baricità delle soluzioni deve essere stabilita a temperatura corporea.

Anche la viscosità influenza la diffusione, infatti, soluzioni a viscosità elevata diffondono maggiormente.

L'assorbimento dell'anestetico da parte del tessuto nervoso nello spazio subaracnoideo dipende da diversi fattori, tra cui la concentrazione dell'anestetico locale nel CSF, la superficie di tessuto nervoso a contatto con il liquor, il contenuto lipidico del tessuto nervoso e il flusso ematico a livello del tessuto nervoso. L'assorbimento dell'anestetico locale è maggiore nel punto in cui la concentrazione dell'anestetico locale nel CSF risulta più elevata. La superficie delle radici nervose a contatto con il liquor e il la loro capacità di assorbimento dell'agente anestetico sono elevate nel punto in cui attraversano lo spazio subaracnoideo, fuoriuscendo dal midollo spinale, per dirigersi all'esterno della dura madre.

Il midollo spinale assorbe l'anestetico mediante due meccanismi; 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, conosciute come spazi di Virchow-Robin, che seguono i vasi ematici che penetrano nel midollo spinale dalla pia madre. Tramite questi spazi, l'agente anestetico contenuto nel CSF raggiunge le strutture più profonde del midollo spinale. Tuttavia, la possibilità di raggiungere il tessuto nervoso non influenza da sola il livello tissutale di anestetico, infatti la concentrazione di quest'ultimo dipende anche dalla componente lipidica, che, essendo maggiore a livello del midollo spinale, garantirà una concentrazione maggiore in tale punto, rispetto alle radici nervose.

Infatti, proprio dagli studi di Cohen, emerge che sono rilevabili concentrazioni di anestetico locale più elevate a livello di midollo spinale, rispetto alle radici nervose, e che queste sono correlate al grado di mielinizzazione delle fibre del midollo spinale, che determina la maggiore quantità di lipidi presenti.

Inoltre, la circolazione ematica influenza la concentrazione tissutale dell'agente anestetico nel tessuto nervoso a livello subaracnoideo, poiché determina la velocità alla quale gli anestetici vengono rimossi dai tessuti. Pertanto, porzioni spinali molto perfuse possono presentare concentrazioni di anestetico locale non sempre elevate, anche se possiedono elevate quantità di lipidi, spazi di Virchow-Robin e maggiore accessibilità al CSF rispetto alle aree meno perfuse. La perdita di sensibilità e il miorelassamento che si verificano in seguito all'anestesia spinale, però, dipendono soprattutto dalla presenza dell'anestetico locale nelle radici dei nervi spinali e nei gangli delle radici dorsali, non da quella presente all'interno del midollo spinale.

Dal momento che la concentrazione dell'anestetico locale nelle radici dei nervi è correlata alla distanza dal sito in cui la presenza del farmaco nel CSF è massima e che le differenti tipologie di fibre nervose si distinguono per la loro diversa sensibilità agli anestetici locali, si avrà l'insorgenza di zone caratterizzate da un blocco differenziale, che determinano un notevole impatto

dal punto di vista clinico e fisiologico. Queste aree appaiono più evidenti cranialmente al sito di maggior concentrazione dell'anestetico locale nel liquor. Infatti, prendendo in considerazione un'anestesia spinale eseguita con tetracaina iperbarica, si osserva che la concentrazione dell'anestetico nel liquor diminuisce in direzione craniale, finché diventa così bassa da essere in grado di bloccare solamente le fibre nervose più sensibili all'agente anestetico (fibre simpatiche pregangliari -B-). Questo decremento della concentrazione dell'anestetico locale determina la formazione di una zona di denervazione simpatica differenziale, dimostrata dalla perdita della percezione del freddo (fibre C) durante l'anestesia spinale che coinvolge i due segmenti spinali posti più cranialmente al livello del blocco della sensibilità alla puntura (fibre A δ); quest'ultimo, inoltre, è posto un segmento più cranialmente rispetto al livello corrispondente all'insensibilità al tocco leggero. Perciò, testare il livello di anestesia che annulla tale stimolo sarebbe, dal punto di vista sensoriale, il modo migliore per valutare se il livello del blocco è adeguato alla chirurgia.

L'estensione della zona di blocco simpatico differenziale della bupivacaina è paragonabile a quella della tetracaina.

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, la cui velocità determina la durata dell'anestesia spinale.

Essa non implica una metabolizzazione del farmaco a livello intratecale, bensì un processo di assorbimento vascolare (Burm *et al.*, 1983; Denson *et al.*, 1982, 1983, 1984; Giasi *et al.*, 1979); quest'ultimo coinvolge sia lo spazio epidurale sia quello subaracnoideo. L'anestetico passa dal CSF, attraversando 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 presente a livello dello spazio subaracnoideo, dove l'assorbimento vascolare è dovuto

soprattutto ai vasi della pia madre sulla superficie del midollo spinale e ai vasi presenti all'interno del midollo spinale. Pertanto, la velocità alla quale una data dose di anestetico viene eliminata dallo spazio subaracnoideo dipende, in parte, dalla superficie vasale disponibile all'assorbimento, variabile a seconda del tratto midollare considerato.

1.5 COMPLICANZE DELLA RACHIANESTESIA

In seguito ad anestesia spinale possono insorgere complicazioni che includono alterazioni neurologiche, ma anche alterazioni a carico dei sistemi cardiovascolare e respiratorio, infatti il blocco neuro-assiale comporta non solo l'interruzione della propagazione degli impulsi delle fibre coinvolte nei riflessi spinali e nella nocicezione, ma anche il blocco della trasmissione delle informazioni provenienti dal sistema vegetativo, determinando, in certi casi, l'insorgenza di bradicardia, ipotensione e arresto cardiaco, a causa del ridotto ritorno venoso al cuore e del conseguente aumento del tono cardiaco vagale.

Tuttavia, la comparsa di deficit neurologici, reversibili o irreversibili, nonostante sia possibile, si verifica piuttosto raramente; tali alterazioni, a seconda della loro gravità, possono essere classificate in minori, come cefalea post-puntura durale (PDPH) e l'irritazione radicolare transitoria, o maggiori, come le meningiti, l'aracnoidite cronica adesiva, la sindrome della *cauda equina* e l'ematoma subaracnoideo.

La PDPH, assieme al mal di schiena e alla ritenzione urinaria, rappresenta una delle complicazioni più comuni e meno gravi. È stata dimostrata una correlazione tra l'insorgenza di tale cefalea e la perdita di CSF, a causa delle lesioni provocate dall'inserimento dell'ago spinale. Pertanto, sono di fondamentale importanza l'accurata scelta del tipo di ago e del suo diametro, il posizionamento corretto della bietta e l'adeguata angolazione nell'inserimento dell'ago (Pittoni *et al.*, 1995).

Alla base della PDPH è possibile riconoscere due eventi patogenetici, la trazione caudale esercitata dalle strutture portanti, e quindi lo spostamento caudale dei vasi cerebrali in posizione eretta, e la vasodilatazione a carico dei

vasi cerebrali per compensare la perdita di CSF (Turnbull, Shepherd, 2003). Pertanto, è comprensibile il fatto che la posizione seduta e la stazione eretta aggravino tale sindrome; in genere, la PDPH sopraggiunge nel momento in cui il paziente assume la posizione ortostatica dopo l'intervento o, nella maggior parte dei casi, nei giorni seguenti. I metodi utilizzati per prevenire o ridurre la cefalea, come i *patches* di sangue autologo o di soluzione fisiologica nel punto di iniezione spinale non si dimostrano totalmente efficienti. In Medicina Veterinaria risulta difficile valutare l'insorgenza di questa sindrome, inoltre, studi condotti in merito hanno sottolineato che la stazione quadrupedale ne annulla il rischio di sviluppo.

L'irritazione radicolare transitoria insorge alcune ore (12-24) dopo il termine dell'anestesia e determina dolore bilaterale o iperestesia, che a partire dai glutei si diffonde dorso-lateralmente a cosce e polpacci. Tale sintomatologia si risolve generalmente in 72 ore e non presenta sequele sensitive o motorie. Sembra che questa sindrome sia legata a un fenomeno dose-dipendente, piuttosto che concentrazione-dipendente (Bahar, 1984), e alla posizione litotomica assunta durante alcuni interventi; infatti, quest'ultima determina una riduzione della flessione vertebrale, uno stiramento dei nervi, un diminuito apporto sanguigno e una maggiore esposizione delle fibre all'anestetico.

La meningite che si sviluppa dopo puntura subaracnoidea può essere settica o asettica. In entrambi i casi, Thorsen afferma che, in genere, i sintomi compaiono entro 24-48 ore dall'attuazione del blocco, ma a volte possono comparire anche dopo 10 giorni. La meningite asettica può essere dovuta al trauma della dura madre o all'introduzione di irritanti chimici sterili all'interno del liquor. Quella settica, invece, è caratterizzata dalla presenza nel liquor di microrganismi, frequentemente rappresentati dallo *Staphylococcus aureus*, ma sono stati rinvenuti anche coliformi, *Pseudomonas*, diplococchi, meningococchi e micobatteri.

L'aracnoidite cronica adesiva è una grave conseguenza del blocco subaracnoideo e diverse sostanze sono indicate come responsabili di questa complicanza (Lysol, detergenti, contaminanti pirogeni del glucosio, acqua distillata libera da pirogeni). Può conseguire anche a diversi tipi di infezioni,

inclusa la sepsi nelle pazienti ginecologiche, come nel trauma spinale o l'emorragia.

La sindrome della *cauda equina* è caratterizzata da un grado variabile di incontinenza fecale e urinaria, perdita della sensibilità nella zona perineale e debolezza motoria degli arti inferiori. I casi riportati di recente si sono verificati in particolare in seguito ad anestesia spinale continua, in cui l'effetto neurotossico (Artusio *et al.*, 1991) è principalmente determinato da elevate concentrazioni di anestetico, iniezione lenta di soluzioni iperbariche con microcateteri e maldistribuzione dell'anestetico.

L'ematoma subaracnoideo si verifica di solito nel periodo postoperatorio e si manifesta con deficit neurologico; la raccolta ematica deriva dalla rottura di un vaso sanguigno per azione dell'ago e può determinare compressione midollare e ischemia. La prognosi è variabile e la sintomatologia può comprendere alterazioni della sensibilità, deficit motori fino alla paraplegia e, in alcuni casi, morte. È una patologia rara (Tryba *et al.*, 1990), ma è comunque opportuno non sottoporre ad anestesia spinale pazienti con deficit coagulativi o omeostatici.

2. SCOPO

La maggiore specializzazione acquisita dai Medici Veterinari nel corso degli ultimi dieci anni e la diversa percezione dell'importanza che ricopre il trattamento del dolore nel benessere animale, hanno portato a un aumento dell'interesse della categoria nei confronti dell'analgesia perioperatoria. Più in generale, l'analgesia e l'anestesia veterinarie sono diventate campi di ricerca e di specializzazione per molti colleghi, che lavorano nel tentativo di discostarsi da un approccio semplicistico e basato più sull'esperienza comune che su dati scientifici. A tale proposito, un campo di studio molto promettente risulta essere proprio quello dell'anestesia loco-regionale veterinaria; in questo ambito, come in molti altri, molti Veterinari utilizzano tecniche ben affermate in Medicina Umana, adattandole alla specie in oggetto.

Lo scopo di questo studio è quello di evidenziare gli effetti della somministrazione intratecale della sola morfina rispetto all'associazione di morfina e bupivacaina isobarica allo 0,5%, in gatte sottoposte a ovariectomia od ovarioisterectomia, mettendo in luce gli aspetti relativi all'analgesia intra- e post-operatoria, al risveglio e al recupero della funzionalità neurologica e motoria postoperatorie.

Inoltre, questo lavoro si propone di confrontare la facilità di utilizzo di due tipi di aghi spinali pediatrici, Atraucan[®] e Pencan[®].

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su gatte sottoposte a ovariectomia od ovarioisterectomia.

I soggetti inclusi nello studio relativo ai due gruppi farmacologici sono stati divisi in due gruppi, uno ha ricevuto un'anestesia spinale con sola morfina (Gruppo M), mentre l'altro è stato sottoposto ad anestesia subaracnoidea con morfina e bupivacaina isobarica 0,5% (Gruppo MB).

I soggetti inclusi nello studio degli aghi, invece, sono stati sottoposti ad anestesia spinale mediante l'utilizzo dell'ago Atraucan[®] o dell'ago Pencan[®], alternativamente.

Nello studio relativo ai gruppi sono state incluse 26 gatte, 12 nel Gruppo M e 14 nel Gruppo MB, riferite presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova nel periodo compreso tra gennaio 2009 e giugno 2009, per interventi di ovariectomia od ovarioisterectomia.

Nello studio relativo agli aghi, invece, sono state incluse 22 gatte, 11 sottoposte ad anestesia spinale mediante l'utilizzo dell'ago Atraucan[®] e 11 tramite l'utilizzo dell'ago Pencan[®], sempre riferite presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova nel periodo compreso tra gennaio 2009 e giugno 2009, per interventi di ovariectomia od ovarioisterectomia.

Sono state incluse nello studio solo le gatte i cui proprietari avevano firmato il consenso informato all'esecuzione di tale procedura e che, alla visita pre-anestesiologica, erano risultate sane e non gravide; sono stati esclusi tutti i soggetti che presentavano deficit neurologici, alterazioni anatomiche del rachide, possibili deficit coagulativi e dermatiti in corrispondenza del sito di penetrazione dell'ago spinale.

Ciascuna gatta è stata sottoposta a premedicazione tramite l'iniezione intramuscolare di ketamina (Ketavet[®], Intervet Italia S.r.l.) in dose pari a 3

mgkg⁻¹, medetomidina (Domitor[®], Pfizer Italia S.r.l., Orion Pharma) in dose pari a 10 µgkg⁻¹ e butorfanolo (Dolorex[®], Intervet Italia S.r.l.) in dose pari a 0,2 mgkg⁻¹; nei casi in cui la premedicazione non è risultata sufficiente, sono state somministrate nuovamente per via intramuscolare ketamina e medetomidina, agli stessi dosaggi. 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; in seguito, ogni gatta è stata intubata, collegata a un sistema respiratorio (pezzo a T o di Ayres) e mantenuta in anestesia generale con isofluorano in ossigeno e aria o in solo ossigeno.

Successivamente, è stata iniziata l'infusione continua di Ringer lattato o di soluzione fisiologica a 10 mlkg⁻¹h⁻¹ ed è stata effettuata un'iniezione a livello intramuscolare di amoxicillina (Clamoxil L.A.[®], Pfizer Italia S.r.l.) di 0,1 mlkg⁻¹.

I valori di isofluorano, anidride carbonica e ossigeno ispirati (Fi_{iso}, FiCO₂ e FiO₂) e di fine espirazione (ET_{iso}, EtCO₂ ed ETO₂) sono stati monitorati (Capnomac Ultima, Datex-Ohmeda, Inc.), così come la pulsossimetria, la frequenza cardiaca (HR), la frequenza respiratoria (RR) e la pressione arteriosa indiretta (NIBP) mediante metodo Doppler; 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'addome e della regione lombare compresa tra L₃ e L₄, si è proceduto al corretto posizionamento della gatta in decubito laterale, destro o sinistro alternativamente; la colonna vertebrale è stata flessa, in maniera tale che la flessione di distribuisse anche sui segmenti vertebrali lombari e non solo sulla giunzione lombosacrale. Il sito di iniezione è stato poi preparato asetticamente, secondo i normali principi di asepsi. Utilizzando alternativamente un ago Atraucan[®] da 26G e di lunghezza pari a 50 mm (B Braun, Germany) o Pencan[®] da 25G e di lunghezza pari a 50 mm (B Braun Germany), si è proceduto all'individuazione dello spazio subaracnoideo a livello L₃-L₄, con un approccio leggermente paramediano. È stato utilizzato tale spazio intervertebrale per garantire un blocco sufficientemente alto, in grado di

garantire una buona analgesia della cute e una ridotta stimolazione del sistema simpatico.

Dopo aver passato la cute, l'ago è stato avanzato fino a percepire la sensazione data dalla presenza del legamento flavo ed è stato poi spinto in profondità; la sua corretta collocazione è stata confermata dalla fuoriuscita di CSF.

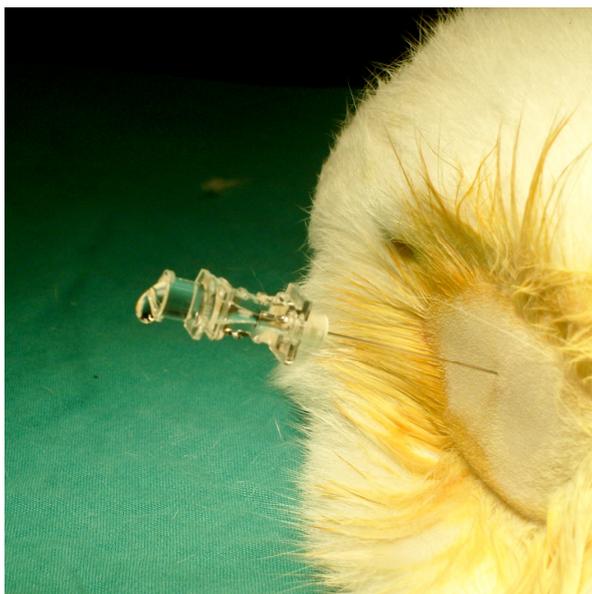


Figura 3.1: Fuoriuscita del CSF dal cono dell'ago (particolare).

Per accertarsi del corretto posizionamento nello spazio subaracnoideo dell'ago, quest'ultimo è stato ruotato con angoli di 90° , per verificare il libero passaggio di liquor nelle quattro direzioni ortogonali. La siringa con la soluzione da iniettare per via spinale è stata preparata da un'assistente, all'insaputa dell'anestesista e di chi avrebbe eseguito i rilievi postoperatori. Il gruppo MB ha ricevuto $10 \mu\text{gkg}^{-1}$ di morfina (Morfina cloridrato Molteni[®] 10mgml^{-1} , L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Scandicci -Fi-) e $0,35 \text{mgkg}^{-1}$ di bupivacaina isobarica (bupivacaina isobarica 0,5%, Marcaina[®] 5mgml^{-1} , AstraZeneca S.p.A. Basiglio -Mi-), mentre il gruppo M ha ricevuto la sola dose di morfina, diluita con soluzione fisiologica fino a raggiungere il volume che sarebbe stato ottenuto aggiungendo la bupivacaina. L'iniezione è stata eseguita con una velocità di 1mlmin^{-1} , verificando con una

lieve aspirazione la permanenza dell'ago in sede intratecale sia a metà sia a fine iniezione; una volta terminata la somministrazione del farmaco per via intratecale, l'animale è stato posto in decubito dorsale e preparato asetticamente per l'intervento chirurgico.

Durante l'esecuzione della tecnica, sono stati valutati sia i tentativi effettuati per ciascun soggetto sia il tempo intercorso tra la prima introduzione dell'ago e l'inizio dell'iniezione; per tentativo si intende il nuovo riposizionamento dell'ago, al fine di ricercare il corretto orientamento dello stesso a livello dello spazio interspinoso.



Figura 3.2: Preparazione del paziente per l'intervento.

Se durante l'intervento, la frequenza cardiaca e/o respiratoria superavano il doppio del valore basale, registrato prima dell'inizio della chirurgia, veniva somministrato fentanyl (Fentanest[®], Pfizer Italia, Latina) in boli da $2 \mu\text{gkg}^{-1}$.

Al termine dell'intervento, a tutti gli animali è stata somministrata acepromazina (Prequillan[®], Fatro S.p.a.) alla dose di $15 \mu\text{gkg}^{-1}$ per via endovenosa, per

evitare fenomeni di eccitazione e disforia al risveglio. Trenta minuti dopo l'estubazione, ciascuna gatta è stata sottoposta a una rapida visita neurologica e alla valutazione del dolore, tramite osservazione del comportamento e palpazione della ferita chirurgica; tutti i controlli sono stati eseguiti a 30, 90, 150 e 210 minuti dall'estubazione.

Prima della dimissione, a ciascuna gatta è stato somministrato meloxicam (Metacam[®], Boehringer Ingelheim Italia S.p.a.) alla dose di 0,3 mgkg⁻¹ per via sottocutanea.

4. RISULTATI

Lo studio relativo ai gruppi MB e M ha incluso 26 gatte europee, sane, 21 delle quali sono state sottoposte a ovariectomia e 5 a ovarioisterectomia; 14 gatte sono state incluse nel gruppo MB e 12 nel gruppo M.

Nella tabella 4.1 è stato riportato il segnalamento relativo agli animali inclusi nello studio, suddivisi nei rispettivi gruppi MB e M.

		Età (mesi)	Peso (kg)	Indole	Intervento
GRUPPO MB	Gatta 1	10,00	2,90	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 2	10,00	3,10	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 3	10,00	2,40	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 4	10,00	3,00	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 5	10,00	3,00	Aggressiva	Ovariectomia
	Gatta 6	7,00	2,40	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 7	11,00	3,50	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 8	8,00	2,60	Tranquilla	Ovarioisterectomia
	Gatta 9	11,00	3,00	Tranquilla	Ovarioisterectomia
	Gatta 10	12,00	3,30	Aggressiva	Ovarioisterectomia
	Gatta 11	24,00	2,10	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 12	12,00	3,50	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 13	10,00	2,90	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 14	10,00	3,05	Tranquilla	Ovariectomia
GRUPPO M	Gatta 15	8,00	2,30	Aggressiva	Ovariectomia
	Gatta 16	10,00	2,60	Aggressiva	Ovariectomia
	Gatta 17	10,00	2,80	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 18	10,00	3,35	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 19	8,00	3,00	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 20	10,00	2,90	Aggressiva	Ovariectomia
	Gatta 21	12,00	2,20	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 22	10,00	2,85	Tranquilla	Ovariectomia
	Gatta 23	10,00	2,75	Tranquilla	Ovarioisterectomia
	Gatta 24	12,00	3,45	Tranquilla	Ovarioisterectomia
	Gatta 25	12,00	2,65	Aggressiva	Ovariectomia
	Gatta 26	12,00	3,70	Tranquilla	Ovariectomia
	Media	10,73	2,90		
	Dev. Std.	3,03	0,42		

Tabella 4.1: Segnalamento dei soggetti inclusi in questo studio, suddivisi nei rispettivi gruppi (M e MB).

In merito alla premedicazione, nelle gatte 5, 7, 9, 12, 19, 25 è stato necessario ripetere il dosaggio di ketamina e medetomidina, poiché la prima iniezione era risultata inefficace nel sedare questi soggetti.

Per l'induzione, i dosaggi medi di propofol impiegati sono stati pari a 13 mg (\pm 6,28) nel gruppo MB e pari a 11,67 mg (\pm 3,85) nel gruppo M.

Nel periodo intraoperatorio, sono stati registrati valori medi di isofluorano a fine espirazione pari a 1,42 (\pm 0,26) nel gruppo MB e pari a 1,52 (\pm 0,33) nel gruppo M.

Inoltre, è emersa una differenza statisticamente significativa in merito alla somministrazione intraoperatoria di boli di fentanyl (ciascuno pari a $2 \mu\text{kg}^{-1}$), infatti nel gruppo MB in una sola gatta su 14 (7%) è stato necessario fornire l'oppioide per via endovenosa, mentre nel gruppo M in 6 gatte su 12 (50%) è stato necessario somministrare il fentanyl.

		Fentanyl (μg)
GRUPPO MB	Gatta 14	12,20
GRUPPO M	Gatta 15	4,60
	Gatta 17	5,60
	Gatta 20	11,60
	Gatta 21	8,80
	Gatta 22	11,40
	Gatta 26	22,20

Tabella 4.2: Dosaggi di fentanyl somministrati.

Nelle gatte 14 (2 boli), 15 (1 bolo) e 21 (2 boli) è stato necessario somministrare fentanyl per contrastare l'aumento delle frequenze cardiaca e respiratoria.

Nelle gatte 17 (1 bolo), 20 (2 boli) e 26 (3 boli), invece, è stato fornito l'oppioide per contrastare l'incremento della frequenza cardiaca. Nella gatta 22 (2 boli) è stato somministrato fentanyl per contrastare l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sistolica.

È stato infine osservato che tutte le gatte, a circa 30 minuti dall'estubazione, erano in grado di camminare; la tabella seguente riporta l'intervallo di tempo tra l'iniezione spinale e il momento in cui i soggetti erano in grado di camminare, espresso in minuti:

		Δ Tempo (min)
GRUPPO MB	Gatta 1	90
	Gatta 2	99
	Gatta 3	65
	Gatta 4	80
	Gatta 5	65
	Gatta 6	85
	Gatta 7	79
	Gatta 8	83
	Gatta 9	78
	Gatta 10	115
	Gatta 11	75
	Gatta 12	92
	Gatta 13	111
	Gatta 14	45
GRUPPO M	Gatta 15	75
	Gatta 16	93
	Gatta 17	85
	Gatta 18	79
	Gatta 19	110
	Gatta 20	70
	Gatta 21	77
	Gatta 22	77
	Gatta 23	130
	Gatta 24	104
	Gatta 25	62
	Gatta 26	90
	Media	85
	Dev. Std.	18

Tabella 4.5: Intervallo di tempo tra l'iniezione spinale e il momento in cui i soggetti erano in grado di camminare.

Il valore medio dell'intervallo di tempo per il gruppo MB è pari a 83 minuti ($\pm 18,41$), mentre quello per il gruppo M è pari a 87 minuti ($\pm 19,15$).

Lo studio relativo agli aghi ha incluso 22 gatte europee, sane, 19 delle quali sono state sottoposte a ovariectomia e 3 a ovarioisterectomia; 11 gatte sono state sottoposte ad anestesia spinale mediante l'utilizzo dell'ago Atraucan® (gruppo A) e 11 tramite l'utilizzo dell'ago Pencan® (gruppo P). 13 soggetti sono stati posizionati in decubito laterale destro per l'esecuzione della procedura, mentre 9 sono stati posti in decubito laterale sinistro.

		Età (mesi)	Peso (kg)	Indole	Intervento	Decubito
GRUPPO A	Gatta A	10,00	3,00	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta B	8,00	2,80	Aggressiva	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta C	12,00	3,25	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta D	10,00	2,60	Aggressiva	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta E	8,00	2,60	Tranquilla	Ovarioisterectomia	Destro
	Gatta F	10,00	2,80	Tranquilla	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta G	8,00	3,00	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta H	12,00	3,30	Aggressiva	Ovarioisterectomia	Sinistro
	Gatta I	12,00	2,20	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta J	10,00	2,85	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta K	10,00	2,75	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
GRUPPO P	Gatta L	10,00	2,90	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta M	10,00	3,10	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta N	10,00	2,40	Tranquilla	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta O	10,00	3,00	Aggressiva	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta P	7,00	2,40	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta Q	11,00	3,50	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta R	10,00	3,35	Tranquilla	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta S	10,00	3,35	Tranquilla	Ovariectomia	Destro
	Gatta T	10,00	2,90	Aggressiva	Ovariectomia	Sinistro
	Gatta U	11,00	3,00	Tranquilla	Ovarioisterectomia	Destro
Gatta V	16,00	2,30	Tranquilla	Ovariectomia	Sinistro	
	Media	10,24	2,87			
	Dev. Std.	1,87	0,37			

Tabella 4.6: Segnalamento dei soggetti inclusi in questo studio, suddivisi nei rispettivi gruppi (A o P).

Per ciascuna gatta sono stati annotati i tentativi e l'intervallo di tempo intercorso tra il posizionamento dell'ago e l'inizio dell'iniezione ed è emerso che il tempo medio necessario per individuare lo spazio subaracnoideo con l'ago Atraucan® (5,20 minuti, \pm 3,91) è risultato significativamente più ridotto di quello necessario utilizzando l'ago Pencan® (10,44 minuti, \pm 5,94).

Il valore medio relativo al numero di tentativi effettuati per individuare lo spazio subaracnoideo è pari a 2,38 ($\pm 1,50$) per il gruppo A e pari a 2,82 ($\pm 1,40$) per il gruppo P.

Si sono verificati tre casi di insuccesso (13,63%), uno mediante l'uso dell'ago Atraucan (gatta C) e 2 con l'utilizzo dell'ago Pencan (gatte R e V).

		Tentativi	Δ Tempo (min)
GRUPPO A	Gatta A	1	5
	Gatta B	3	10
	Gatta C	5	-
	Gatta D	1	3
	Gatta E	4	13
	Gatta F	4	8
	Gatta G	1	2
	Gatta H	2	4
	Gatta I	3	4
	Gatta J	1	1
	Gatta K	1	2
GRUPPO P	Gatta L	5	17
	Gatta M	2	13
	Gatta N	2	17
	Gatta O	3	12
	Gatta P	1	4
	Gatta Q	1	2
	Gatta R	5	-
	Gatta S	3	16
	Gatta T	4	9
	Gatta U	2	4
	Gatta V	3	-
	Media	2,59	7,68
	Dev. Std.	1,44	5,53

Tabella 4.7: Numero di tentativi svolti per ciascuna gatta e intervallo di tempo tra l'inizio del posizionamento dell'ago e l'inizio dell'iniezione .

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato che l'associazione tra morfina e bupivacaina isobarica 0,5%, somministrata a livello subaracnoideo, permette di ottenere una migliore cardio-stabilità nel periodo intraoperatorio rispetto alla sola morfina; infatti, solo il 7% degli animali appartenenti al gruppo MB ha richiesto la somministrazione di fentanyl, contro il 50% dei soggetti facenti parte del gruppo M. Inoltre, pur tenendo presente i limiti incorsi nella valutazione postoperatoria, è stato possibile evidenziare che l'utilizzo di bupivacaina a basso dosaggio si è dimostrato efficace nell'intraoperatorio e non ha determinato paresi o paralisi nel postoperatorio; solo una gatta, tra le prime che sono state sottoposte a questa tecnica, ha dimostrato un deficit neurologico monolaterale per più di 48 ore, che potrebbe essere ricondotto a un errore nell'esecuzione della tecnica, a una reazione marcata alla soluzione anestetica iniettata a livello subaracnoideo o a una lesione indotta da un errato posizionamento per l'intervento (Zaric, Pace, 2009). Quest'ultimo aspetto potrebbe essere dovuto all'inesperienza dei tirocinanti che hanno preparato per la chirurgia l'animale; infatti, fissando il soggetto al tavolo operatorio, è possibile che uno dei due arti sia stato teso eccessivamente, causando così il deficit riscontrato alle valutazioni postoperatorie.

Oltre a ciò, è stato osservato che, a 30 minuti dall'estubazione, tutte le gatte operate erano in grado di camminare. Inoltre, è emerso che il dolore postoperatorio è risultato ridotto sia nel gruppo MB sia in quello M, pertanto non è stato necessario fornire analgesia nell'immediato postoperatorio.

La capacità del soggetto di deambulare nell'immediato periodo post-intervento è uno degli obiettivi della cosiddetta "*ambulatory anaesthesia*", tecnica sempre più diffusa in Medicina Umana. Tale pratica ha l'obiettivo di determinare un'anestesia di elevata qualità nell'intraoperatorio e, allo stesso tempo, di

garantire un rapido recupero delle funzionalità cognitive e motoria del paziente, tale da permettere la dimissione dello stesso nell'immediato periodo post-intervento. L'*ambulatory anaesthesia* può essere eseguita sia tramite l'impiego di anestetici per via sistemica, sia mediante l'utilizzo di tecniche loco-regionali e, a quest'ultimo ambito, appartiene proprio la rachianestesia, ideale, in particolare, negli interventi a carico di basso addome, perineo e arti inferiori. Infatti, tale tecnica è in grado di determinare un profondo blocco nervoso, e quindi analgesia e miorilassamento intensi, ma di breve durata. Tutto questo permette di evitare gran parte degli effetti indesiderati dell'anestesia generale, come nausea, vomito, vertigini, disorientamento e sonnolenza. Inoltre, è stato dimostrato che l'eccellente analgesia ottenuta con la rachianestesia permette di ridurre la richiesta di analgesia aggiuntiva nel postoperatorio (Liu e colleghi, 2005). Tuttavia, è opportuno ricordare che i suddetti risultati sono possibili solo nei casi in cui vengano opportunamente scelti i farmaci e i relativi dosaggi, l'anestesista abbia una padronanza assoluta della tecnica e venga rispettata, da parte del chirurgo, la ridotta finestra temporale di blocco profondo fornita da tale pratica anestesiológica, tenendo quindi conto del momento di insorgenza e di quello di risoluzione. Come tutte le tecniche, anche l'anestesia loco-regionale può presentare dei problemi, tra cui mancato blocco, blocco parziale o prolungato, ipotensione posturale e ritenzione urinaria (Urmey e colleghi, 1995). L'ovariectomia e l'ovarioisterectomia, a nostro avviso, si presentano come campi di applicazione ideali per l'*ambulatory anaesthesia*; questa, infatti, avendo un *range* d'azione ridotto, risulta particolarmente adatta per interventi di breve durata, come quelli sopraccitati. Inoltre, tale tecnica è in grado di determinare una profonda analgesia che perdura anche nel periodo postoperatorio, in assenza di paresi o paralisi, in un animale che mal tollererebbe un blocco nervoso profondo, come la maggior parte delle gatte incluse in questo studio, solo parzialmente addomesticate, che avrebbero potuto reagire negativamente a una paresi/paralisi, provocandosi delle lesioni. Pertanto, nel gatto, risulta ideale solamente una tecnica in grado di determinare un blocco nervoso profondo durante la chirurgia e un'eccellente analgesia nel postoperatorio, ma senza paresi o paralisi motoria.

Teoricamente, la lidocaina (Liu, 1998) risulta essere uno degli anestetici locali che, per i suoi rapidi *onset* e *set* d'azione, risponde più spesso, alle caratteristiche richieste dall'*ambulatory anaesthesia*; infatti, essa è in grado di determinare in un tempo ridotto un blocco nervoso profondo, ma con breve durata d'azione, e quindi tale da garantire un rapido recupero e una dimissione del paziente nell'immediato postoperatorio. Tuttavia, dall'inizio degli anni Novanta, è stato pubblicato un certo numero di casi che segnalavano l'insorgenza della sindrome della *cauda equina*, correlata all'esecuzione di un'anestesia spinale continua con microcatetere utilizzando lidocaina iperbarica al 5% (Rigler, 1991; Schell, 1991). Inoltre, nel 1993 è stata per la prima volta segnalata una nuova sequela in seguito ad anestesia spinale, la "tossicità neurologica transitoria", descritta in pazienti sottoposti a una sola iniezione intratecale di lidocaina (Schneider, 1993). Negli anni successivi sono state coniate diverse denominazioni per descrivere questa sequela neurologica, tra cui "irritazione radicolare transitoria" (TRI) (Hampl, 1995) e "sintomi neurologici transitori" (TNS) (Hampl, 1998). I sintomi di TNS possono comparire dopo poche ore o entro 24 ore dall'iniezione e consistono in sensazioni dolorifiche che originano dalla regione glutea e si irradiano a entrambi gli arti inferiori (Gerancher, 1997; Tarikkila, 1995); l'intensità del dolore può variare da leggera a grave e la completa remissione si ha a partire dal quinto giorno post-intervento. L'esame neurologico, la risonanza magnetica e le prove elettropatologiche effettuate non hanno dimostrato alcuna anomalia nei pazienti colpiti da TNS (Pollok, 2000). A dispetto di ciò, tale complicanza è stata interpretata come un segno di possibile neurotossicità da attribuire all'utilizzo della lidocaina (Douglas, 1995), anche se tali sintomi non sono specifici per tale farmaco, ma sono attribuibili anche ad altri anestetici locali (Casati, 2007; Kopacz, 2005; Smith, 2004); infatti, è stato dimostrato che, in realtà, tutti gli agenti anestetici locali sono in grado di determinare tali sequele, ma la frequenza di incidenza associata a bupivacaina, prilocaina, procaina, ropivacaina, e levobupivacaina è sette volte inferiore rispetto a quella associata alla lidocaina.

Studi effettuati utilizzando diverse concentrazioni e dosi di lidocaina hanno dimostrato che il rischio di insorgenza di TNS non è dose- o concentrazione-dipendente (Freedman, 1998; Hampl, 1996; Pollok, 1999; Tong, 2003). Sia la lidocaina isobarica (Hampl, 1996), sia quella iperbarica (Tong, 2003) sia quella diluita con il liquido cerebrospinale (Pollok, 1999) sono state correlate all'insorgenza di TNS. Tuttavia, la causa del manifestarsi di tale sindrome non è ancora nota e nessuna ipotesi sulla sua origine è stata ancora dimostrata. In un recente studio (Tong, 2003) è emerso che il 20% dei 453 pazienti che hanno ricevuto anestesia spinale con lidocaina per brevi interventi a carico dell'apparato urogenitale hanno sviluppato i sintomi di TNS; tali pazienti presentavano un *pain score* più elevato e avevano richiesto una somministrazione aggiuntiva di analgesici nel post-operatorio, rispetto ai soggetti che non avevano sviluppato TNS.

Interessante ai fini di questo studio, risulta essere il lavoro di Takenami e colleghi (2005), che valuta la neurotossicità della lidocaina rispetto a quella della bupivacaina, dopo somministrazione a livello intratecale nel ratto. Da questo studio emerge che le lesioni indotte dai due farmaci si focalizzano tra le radici dorsali dei nervi e la sostanza bianca dorsale e, da un punto di vista istologico, è possibile evidenziare, nello specifico, una degenerazione assonale che sembra coinvolgere il sistema sensitivo, ma non quello motorio. Nonostante queste similarità, utilizzando concentrazioni a potenza equivalente, è emerso che la lidocaina causa lesioni più diffuse e gravi rispetto a quelle causate dalla bupivacaina; inoltre, la lidocaina, a differenza della bupivacaina, a concentrazioni elevate, determina deterioramento della funzione sensoriale e limitazioni motorie a carico degli arti pelvici. Nonostante ciò, è emerso anche che è senza dubbio più veloce il recupero delle funzionalità motoria e sensoriale utilizzando la lidocaina (in concentrazioni inferiori al 10%) piuttosto che impiegando la bupivacaina.

Ciononostante, in questo studio è stata impiegata la bupivacaina proprio per ridurre la possibilità di incidenza di TNS. È un composto molto stabile e con elevata liposolubilità e, da un punto di vista clinico, presenta un legame proteico pari all'80-95%. La bupivacaina ha dato un notevole contributo all'anestesia

loco-regionale, secondario per importanza solo alla lidocaina, ed è uno dei primi anestetici locali utilizzati nella pratica clinica in grado di determinare una separazione tra blocco motorio e sensitivo. L'*onset time* (pari a circa 5 minuti) e la durata d'azione (pari a circa 3 ore) sono piuttosto prolungati e possono essere ancora più ampliati mediante l'aggiunta di adrenalina in aree corporee a ridotta percentuale di tessuto adiposo.

A parità di dose, la bupivacaina risulta essere maggiormente duratura e cardiotossica rispetto alla lidocaina e, in caso di somministrazioni endovenose elevate, tale tossicità si manifesta clinicamente con una grave aritmia ventricolare e con una severa depressione miocardica. Tale effetto cardiotossico è da imputare a diversi fattori; sia la bupivacaina sia la lidocaina bloccano i canali rapidi del sodio a livello cardiaco durante la sistole, ma la bupivacaina si dissocia più lentamente rispetto alla lidocaina durante la diastole, pertanto, una quota significativa dei canali del sodio rimane bloccata alla fine della diastole. La tossicità (la dose massima considerata sicura nell'uomo è pari a 2 mg kg^{-1} di peso corporeo) della bupivacaina a livello cardiaco è difficile da trattare e la sua gravità aumenta in caso di acidosi, ipercapnia e ipossiemia; tuttavia, da un punto di vista clinico, l'utilizzo della tecnica spinale annulla, nella pratica, qualsiasi possibilità di tossicità sistemica, considerata la bassa dose di anestetico locale iniettato (nel nostro caso, pari a $0,35 \text{ mg Kg}^{-1}$).

Nella pratica clinica l'associazione tra un anestetico locale e un oppioide è molto comune, infatti, in tal modo è possibile aumentare il blocco selettivo, causando intensa analgesia, ma anche risparmiare l'anestetico locale, ridurre l'intensità e la durata del blocco motorio, del blocco simpatico, e quindi dell'ipotensione legata alla postura, ed evitare l'insorgenza di collasso cardiovascolare e ipotensione, sequele generalmente correlate all'utilizzo di alte dosi degli anestetici locali per via intratecale.

La scelta della morfina è stata fatta nel tentativo di sfruttare a pieno le caratteristiche di questa molecola. Questo oppioide si presenta come una sostanza idrofila che rimane per molto tempo nel liquido cefalorachidiano. Dosaggi intratecali nella scimmia di vari oppioidi hanno determinato una durata dell'analgesia pari a 12-16 ore per la morfina (1 mg), 4-11 ore per il lofentanil (2

mg) e 3-5 ore per la meperidina (5 mg) (Yaksh, 1981, 1982). Per contro, l'idrosolubilità che caratterizza la morfina determina un lento efflusso del farmaco dal midollo spinale e dal CSF e un sua progressiva migrazione craniale fino ad arrivare all'encefalo. A pH 7.4, il gruppo amminico terziario contenuto in ogni oppioide è per lo più ionizzato e rende la molecola idrosolubile, tuttavia nel caso della morfina tale proprietà è incrementata anche dalla presenza del gruppo idrossilico e ciò spiega le diverse caratteristiche della morfina rispetto agli altri oppioidi.

La concentrazione elevata raggiunta dalla morfina a livello encefalico e la possibilità di insorgenza di eccitazione dopaminergica nel gatto, associate al fatto che nella specie felina la metabolizzazione epatica della morfina favorisce la formazione di metaboliti attivi particolarmente potenti (Richmond, 1993) e, quindi, un'azione prolungata, ci ha indotti a utilizzare dosaggi ridotti di morfina e a somministrare acepromazina alla fine dell'intervento alle gatte incluse in questo studio, per evitare eventuali fenomeni di disforia al risveglio.

La morfina rappresenta uno dei primi oppioidi somministrato a livello intratecale e questa via presenta molti vantaggi rispetto a quella epidurale, infatti risulta essere più diretta (il farmaco così non deve superare la dura madre e viene depositato vicino al sito d'azione, evitando così anche eventuali interferenze), garantisce un blocco nervoso più profondo, l'analgesia ottenuta è più prevedibile, intensa e duratura e richiede dosi inferiori di farmaco, garantendo un buon margine di sicurezza. Tuttavia è da ricordare che la morfina, in pazienti umani, è imputata di causare depressione respiratoria ritardata, sedazione, nausea, vomito e ritenzione urinaria. Il nostro studio, non monitorizzando i pazienti nelle 24h dopo l'intervento, non può escludere che alcuni soggetti abbiano manifestato uno o più dei suddetti sintomi avversi della somministrazione di morfina intratecale. A ogni modo, i proprietari non hanno mai riferito segni clinici riconducibili a quelli sopra descritti.

Relativamente allo studio svolto sugli aghi, invece, è stato osservato che l'esecuzione dell'anestesia spinale nel gatto non presenta particolari difficoltà tecniche, benché la percentuale di insuccesso (pari al 13,63%) possa apparire alta. Inoltre, l'individuazione dello spazio subaracnoideo è risultata

significativamente più rapida tramite l'utilizzo dell'ago Atraucan[®] rispetto all'ago Pencan[®] (5,20 min, \pm 3,91 -gruppo A- contro 10,44 min, \pm 5,94 -gruppo P-), mentre i tentativi richiesti per l'individuazione dello spazio subaracnoideo sono risultati quasi equivalenti (2,38 tentativi, \pm 1,50 per il gruppo A e 2,82 tentativi, \pm 1,40 per il gruppo P).

Gli aghi utilizzati in questo studio, solitamente impiegati in neonati o in bambini in età prescolare, sono il Pencan[®], tipico ago spinale con punta a matita, e l'Atraucan[®], ago spinale dalla punta a doppio tagliente. Gli aghi caratterizzati dalla punta a matita, tipicamente, attraversano le meningi senza danneggiarle, così come l'ago Atraucan che ha la bietta a doppio profilo. Infatti, in quest'ultimo ago il profilo prossimo alla punta è tagliente e permette di penetrare facilmente i tessuti, meningi incluse, mentre la parte più larga della bietta non è tagliente e, quindi, stira le fibre meningeae, senza danneggiarle. Quest'ultima caratteristica garantisce anche che la soluzione iniettata non fuoriesca, nel momento dell'iniezione, dal foro di penetrazione dell'ago.

Nell'uomo, un minor danneggiamento delle meningi corrisponde a un'incidenza inferiore di cefalea post-puntura durale (Turnbull, Shepherd, 2003); tale sindrome, al momento, non è mai stata riportata nelle specie veterinarie. Tuttavia, l'uso di aghi di piccolo calibro, come nel nostro caso (Atraucan[®] 25G, Pencan[®] 26G), è auspicabile per ridurre le probabilità di contatto tra ago e midollo spinale.

I risultati mostrano tempi significativamente più lunghi nell'individuazione dello spazio subaracnoideo mediante l'utilizzo dell'ago Pencan[®]. Due ragioni possono spiegare questo dato: la prima potrebbe essere relativa alla maggiore difficoltà incontrata alla perforazione della cute compatta del gatto con l'utilizzo dell'ago Pencan. La punta atraumatica, e quindi non tagliente, di questo ago ha infatti dimostrato difficoltà ad attraversare la cute e, il rischio da noi percepito, è stato che l'eccessiva pressione esercitata sull'ago impedisse un buon controllo della penetrazione nel momento in cui la cute veniva superata. Questo, in teoria, avrebbe permesso la penetrazione improvvisa e profonda dell'ago nel canale midollare. Per ovviare a questo inconveniente, si è deciso di procedere a una piccola incisione della cute, tuttavia, benché risultasse facilitato,

l'inserimento dell'ago non è sempre avvenuto nel punto ideale. Attraversata la cute, l'ago Pencan[®] ha presentato, sovente, degli impuntamenti causati dal contatto tra la punta e tessuti più duri da penetrare. Un altro problema evidenziato per l'ago Pencan[®] è stata la maggiore difficoltà nell'ottenere il reflusso di liquor nell'ago, una volta percepito il passaggio del legamento flavo. La spiegazione di questo fenomeno non è immediata. Questo ago è caratterizzato dall'aver la propria apertura lateralmente alla punta, e, quindi, è possibile che questa differenza rispetto all'Atraucan[®], che invece presenta l'apertura in corrispondenza dell'estremità dell'ago, possa aver favorito l'occlusione del foro con tessuto presente nel canale midollare. Al contrario, la punta tagliente ha fatto sì che l'Atraucan[®] risultasse molto maneggevole e, quindi, che la penetrazione della cute sia stata eseguita sempre con la minima pressione sull'ago e, dunque, con il massimo controllo dell'avanzamento nel canale midollare; quest'ultimo aspetto è risultato evidente, ma non ha implicato la perdita di sensibilità al passaggio di tessuti a differente consistenza. Al termine dello studio, infatti, è stato possibile percepire il passaggio dell'ago attraverso le meningi con entrambi gli aghi.

Il reflusso di liquor è risultato più immediato con l'ago Atraucan[®] piuttosto che con l'ago Pencan[®].

I tempi medi necessari per individuare lo spazio subaracnoideo sono risultati piuttosto ampi e la percentuale d'insuccessi è apparsa elevata (13,6%). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che, inizialmente, lo spazio interspinoso veniva approcciato mediante la tecnica paramediana con angolazione cefalica (Bridenbaugh, 1998). Questo approccio consiste nel ricercare il legamento flavo partendo caudalmente rispetto allo spazio stesso; una volta che l'ago ha colpito l'arco vertebrale della vertebra caudale allo spazio interspinoso, l'angolo tra ago e l'asse longitudinale del midollo viene reso sempre maggiore, fino all'individuazione del legamento. Questa tecnica viene comunemente utilizzata in anestesia loco-regionale umana per l'inserimento degli aghi Tuohy durante l'anestesia peridurale o combinata (ACOG *technical bulletin*, "Obstetric analgesia and anesthesia", n° 225, 1996). Tuttavia tali aghi non sono flessibili e, quindi, possono essere inclinati facilmente, anche se sono già penetrati nei

tessuti, come richiesto dalla tecnica paramediana con angolazione cefalica. Gli aghi spinali, invece, sono piuttosto flessibili e il tentativo di cambiare la loro angolazione una volta penetrati nei tessuti, fa sì che l'ago s'inarchi e che il suo avanzamento risulti in una traiettoria non prevedibile. Una volta individuato questo problema, si è proceduto comunque con un approccio paramediano, ma l'ago è stato inserito allo stesso livello dello spazio interspinoso, che nel gatto equivale a inserire l'ago in corrispondenza all'estremità craniale del processo spinoso della vertebra caudale allo spazio intervertebrale scelto per l'iniezione. Tuttavia, è plausibile che questo abbia allungato i tempi di ricerca dello spazio di interesse in molti soggetti anestetizzati all'inizio dello studio e, probabilmente, questo aspetto è alla base di alcuni fallimenti. Tuttavia, questo non ha inficiato le osservazioni fatte sugli aghi, poichè l'Atraucan® e il Pencan® sono stati utilizzati in modo alternato, fin dall'inizio dello studio. Interessante può essere la profondità alla quale lo spazio subaracnoideo è stato trovato; quella da noi misurata in alcuni soggetti andava dai 12 mm ai 18 mm, in dipendenza non solo della dimensione del gatto e del suo stato di nutrizione, ma anche dell'inclinazione dell'ago rispetto alla perpendicolare, utilizzata per la puntura dello spazio subaracnoideo.

Relativamente ai limiti di questo studio, è da menzionare il fatto che, spesso, i tempi per le valutazioni sono risultati insufficienti dal momento che è stato necessario conciliare lo studio con le tempistiche di lavoro della struttura; inoltre, poiché la maggior parte delle gatte era abituata a vivere all'aperto e a essere scarsamente manipolata dall'uomo, nonostante fosse stata somministrata l'acepromazina a tutti i soggetti, le valutazioni neurologiche e del dolore postoperatorio non hanno potuto essere svolte in maniera molto accurata. Quest'ultimo aspetto, sommato alle tempistiche ridotte, ha reso difficile l'utilizzo di una *Pain Scale* codificata, pertanto le osservazioni effettuate sono state influenzate dalla soggettività della persona che le ha svolte.

È infine da menzionare che i monitoraggi non sono sempre stati adeguati, per problemi tecnici e perché spesso calibrati per pazienti di taglia maggiore.

6. BIBLIOGRAFIA

- ACOG technical bulletin, "Obstetric analgesia and anesthesia", n° 225, July 1996
- Adams H. R., "Farmacologia e terapeutica veterinaria". EMSI, Roma, 1999
- Adrieni J. "Labat's Regional Anesthesia: Techniques and Clinical Applications", pp. 691-709. St. Louis, Warren H. Green, 1985
- Aguggini G., Beghelli V. e Giulio L. F., "Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia". 2002
- Anil S. S., Anil L. and Deen J. "Challenges of pain assesment 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
- Bacon D. R., M. D., M. A., "Regional Anesthesia and Chronic Pain Therapy: a History"
- Barone R. e Bortolami R. "Anatomia comparata dei Mammiferi domestici", volume 1, volume 2 e volume 6. 2006
- Bengtsson M., Lofstrom J. B. and Malmquist L. A. "Skin conductance responses during spinal analgesia". Acta Anaesthesiol Scand., 29:67, 1985
- Bernardini M., "Neurologia del cane e del gatto". Manuali pratici di veterinaria, collana diretta da Vincenzo Appicciutoli, Poletto Editore
- Bernards C. M., "Recent insight into the pharmacokinetics of spinal opioids and relevance to opioid selection". 2004
- Bier A. "Experiments regarding the cocainization of the spinal cord". Zeitschr Chir 1981; 25: 340-353
- Bigby S. "Assesment of pain in cats"
- Brearley J. C., "Preemptive analgesia", IVRA, 2003
- 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. L., M.D. "Development of regional anesthesia"
- Brown D. L., M.D. "Observations on Regional Anesthesia"
- 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
- Calthorpe N., "The history of spinal needle: getting to the point". Blackwell publishing, 2004
- Carroll G. L., "Small Animal Anesthesia and Analgesia". 2008
- Cepeda M. S., M. D., Carr D. B., M. D., "The stress response and regional anesthesia"
- 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
- 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". *British Journal of Anaesthesiology*, 2000; 85: 233–7.
- Corletto F., "Anestesia del cane e del gatto". Manuali pratici di veterinaria, collana diretta da Vincenzo Appicciutoli, Poletto Editore, 2008
- Corning J. L. "Spinal anesthesia and local medication of the cord". *NY Medical Journal*, 1885; 42: 483-485
- Cousins M. J., Mather L. E., "Intrathecal and epidural administration of opioids". *Anesthesiology*, 61:276-310, 1984
- 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, 2006

- 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, "Neuroanatomia e neurochirurgia clinica veterinaria", ed. SBM, 1990, pag. 33-35
- De Lahunta, Glass "Veterinary neuroanatomy and clinical neurology". Saunders. 2009
- Dellmann H. D., Eurell J. A., "Istologia e anatomia microscopica veterinaria". Casa Editrice Ambrosiana, 2000
- 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
- Drenger B., Magora F., Evron S., Caine M., "The action of intrathecal morphine and methadone on the lower urinary tract in the dog". 1986
- Evron S., Gurstieva V., Ezri T., Gladkov V., Shopin S., Herman A., Sidi A., Weitzman S., "Transient Neurological Symptoms After Isobaric Subarachnoid Anesthesia with 2% Lidocaine: The Impact of Needle Type". Regional Anesthesia, 2007
- 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
- Feldman H. S., A. B. and Covino B. G., "A chronic model for investigation of experimental spinal anesthesia in the dog". Anesthesiology 54:148-152, 1981
- Fink B. R., F.F.A.R.C.S., "Mechanism of Differential Axial Blockade in Epidural and Subarachnoid Anesthesia". Anesthesiology, 1989
- Giasi R. M., D'Agostino E. and Covino B. G. "Absorbtion of lidocaine following subarachnoid and epidural administration". Anesth. Analg., 58:360, 1979
- Goyagi T., Nishikawa T., "Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine". Anesth Analg 82:1192–1196, 1996

- Gray J. R., Fromme G. A., Nauss L. A., 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
- Grint N. J., Murison P. J., Coe R. J., Waterman Pearson A. E., "Assesment of influence of surgical technique on postoperative pain and woundtenderness in cat following ovariohysterectomy". *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2006) 8, 15-21
- Hahn M. B., M. McQuillan P. M., Sheplock G. J., "Anestesia Loco-Regionale. Atlante di anatomia e delle tecniche". 1997
- 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
- Hellyer P., Rodan I., Brunt J., Downing R., Hagedorn J. E., Robertson S., "Pain management, guidelines for dogs & cats". *J Am Anim Hosp Assoc* 2007, 43:235-248
- Herbstman, C. H., Jaffee J. B., Tuman K. J., Newman L. M., "An *in vivo* evaluation of four spinal needles used for the combined spinal-epidural technique". *Anest. Analg.* 1998, 56:520-2
- 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
- Hocking G., Wildsmith J. A. W., "Intrathecal drug spread". *British Journal of Anaesthesia* 93 (4): 568-78, 2004
- Hogan Q. and Toth J., "Anatomy of soft tissue of the spinal canal". *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 24(4): 303-310, 1999
- 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
- König H. E., Liebich H. G., "Anatomia dei mammiferi domestici". Piccin Nuova Libraia, 2005
- 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

- Liu S., Strodbeck W. M., Richman J. M., Wu C. L., "A Comparison of Regional Versus General Anesthesia for Ambulatory Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Anesth Analg*;101:1634-42. 2005
- 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
- Møiniche S., Kehlet H., Berg Dahl J., "A qualitative and quantitative systematico review of preemptive analgesia for postoperative pain relief". *Anesthesiology*, 2002, 96:725-41
- 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
- Palmer C. M., Emerson S., Volgoropopulos D., Alves D., "Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia". *Anesthesiology*, Vol. 90, No. 2, Feb. 1999
- Parker R. K., White P. F., "A microscopic analysis of cut-bevel versus pencil point spinal needles". *Anesth. Analg.* 1997, 85:1101-4
- Perry G. F., M. D., Rosendberg J. M. D. "Functional Neuroanatomy"
- Robertson S., "Assessing Feline Pain", Section of Anesthesia and Pain Management, University of Florida
- Scott D.B. Editorial. "Toxicity caused by local anesthetic drugs". *British Journal of Anesthesia*, 53, 553, 1981

- Seymour C., Duke-Novakovski T., "BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia". 2007
- 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
- Sjöström S., Tamsen A., Persson P., Hartvig P., "Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans". *Anesthesiology*, 67:889-895, 1987
- Solazzi e Ward "Analysis of anaesthetic mishaps". *Int. Anesth. Cloin.* 1984; 22:43
- Staffieri F., Driessen B., Lactignola L., Crovace A., "A comparison of buprenorphine and xylazine as an adjunct to lidocaine for subarachnoid analgesia in goats". *Vet. Anaesth. Analg*, 2009
- Takenami T., Yagishita S., Murase S., Hiruma H., Kawakami T., Hoka S., "Neurotoxicity of intrathecally administered bupivacaine involves the posterior roots/posterior white matter and is milder than lidocaine in rats". *Regional Anaesthesia and Pain Medicine*, Vol. 30, n° 5 (September-October), 2005
- Torske K. E., Dyson D. H. "Epidural analgesia and anesthesia". *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:859–874, 2000
- Turnbull D. K., Shepherd D. B., "Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment". *British Journal of Anesthesia* 91 (%): 718-29 (2003)
- Ummenhofer W. C., Arends R. H., Shen D. D. and Bernards C. M. "Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil". *Anesthesiology*, 92:739-753. 2000
- Urmev W., Stanton J., Peterson M., Sharrock N., "Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Outpatient Surgery: Dose-Response Characteristics of Intrathecal Isobaric Lidocaine Using a 27-Gauge Whitacre Spinal Needle", *Anesthesiology*. 1995
- Utting e Coll. "Human misadventure in anesthesia". *Can. Anaesth. Soc. J.* 1979; 26:472
- Vallejo M. C., Mandell G. L., Sabo D. P. Ramanathan S., "Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients". *Anesth. Analg.* 2000, 91:916-20
- 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"

- Yamaguchi H., Watanabe S., Motokawa K., et al “Intrathecal morphine dose–response data for pain relief after cholecystectomy”. *Anesth Analg* 70:168–171, 1990
- Yaksh T. L., Harty G. J., Onofrio B. M., “High doses of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications”. *Anesthesiology*, 64:590-597, 1986
- Yaksh T. L., Noueihed R. Y., Durant P. A. C., “Studies of the pharmacology and pathology of intrathecally administered 4-anilinopiperidine analogues and morphine in the rat and cat”. *Anesthesiology*, 64:54-66, 1986
- Zaric D. “Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics (Review)”. *The Cochrane Library*, 2009

7. RINGRAZIAMENTI

Desidero innanzitutto ringraziare il Professor Roberto Busetto per avermi dato l'opportunità di svolgere questo lavoro. Inoltre, ringrazio sentitamente il Dottor Paolo Franci, per avermi pazientemente sostenuta e aiutata durante la raccolta dei dati e durante la stesura di questo lavoro. Intendo poi ringraziare il Dottor Antonio Mollo e la Dottoressa Chiara Milani per la pazienza, la disponibilità e la simpatia.

Inoltre vorrei esprimere la mia sincera gratitudine a tutto il personale del Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie e ai tirocinanti, nonché miei compagni di corso, per la preziosa collaborazione.

Desidero poi ringraziare con affetto i miei genitori, per il sostegno e il grande aiuto che mi hanno dato, Luca, per esserci sempre e per avermi sostenuta durante la stesura di questo lavoro, e tutti coloro che mi sono stati vicini e hanno reso questi anni indimenticabili, in particolare, Elena, Francesca, Giulia C., Giulia V., Isacco, Mara, Margherita e Silvia.

Infine, desidero ringraziare il Dottor Coan, il Dottor Gabassi, il Dottor Merici e la Dottoressa Nonino per avermi dato la possibilità di conoscere il mondo post-universitario e per avermi dato le basi per la mia futura professione.