

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



FACOLTA' DI MEDICINA VETERINARIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E FARMACO-
TOSSICOLOGICHE VETERINARIE - INDIRIZZO SULLE PATOLOGIE
DELL'APPARATO LOCOMOTORE DEGLI ANIMALI D'AFFEZIONE**

XXI CICLO 2005-2008

COORDINATORE DEL DOTTORATO

Ch.mo Prof. Paolo Ciaramella

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE
VETERINARIE**

SEZIONE DI CLINICA CHIRURGICA

TESI SPERIMENTALE

**L'uso di un nuovo mezzo di contrasto iodato,
isosmolale, dimerico, non ionico (Iodixanolo 320 mg
I/ml) nella mielografia del cane: trial clinico e
valutazione della qualità contrastografica.**

DOCENTA GUIDA
Ch.mo Prof.
Francesco Lamagna

CANDIDATO
Dott. Reale Salvatore

Sommario

Introduzione	3
Tecnica di esecuzione	11
Puntura cervicale	12
Puntura lombare	24
Dosi	33
I mezzi di contrasto	38
Cenni storici	38
Caratteristiche fisico-chimiche	39
I Mezzi di contrasto iodati	47
Reazioni Avverse	63
Parte sperimentale	67
Materiali e metodi	68
Risultati	75
Discussione	85
BIBLIOGRAFIA	93

Introduzione

Nell'ultimo decennio, tecniche di imaging non invasive, come la tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM), di largo impiego in campo umano, sono state introdotte e si stanno diffondendo anche in Medicina Veterinaria, confermando le loro caratteristiche di strumenti diagnostici sensibili ed affidabili, soprattutto in alcune discipline specialistiche come la neurochirurgia, l'ortopedia o la chirurgia oncologica^{7,13,17}.

Tuttavia, gli onerosi costi di gestione e di manutenzione delle apparecchiature e la necessità di affrontare un lungo periodo di formazione specialistica per la corretta esecuzione tecnica degli esami e la lettura delle immagini, rendono tuttora inaccessibile, tali

tecnologie per la maggior parte delle strutture veterinarie.

Se, quindi, la letteratura indica nella RM il “gold standard” nello studio del midollo spinale, tale tecnica di imaging allo stato attuale non è ancora in grado di soppiantare nella routine quotidiana tecniche diagnostiche più economiche, seppure maggiormente invasive, come la mielografia^{7,13,17}.

In tale ottica gli studi volti ad approfondire le proprietà fisico-chimiche dei mezzi di contrasto (m.d.c.), allo scopo di disporre di sostanze che associno ad un elevato margine di sicurezza un’alta qualità di immagine, devono essere non solo perseguiti, ma incoraggiati, affinché la mielografia, ancor’oggi la tecnica di imaging del midollo spinale più usata, possa essere

effettuata con il minimo rischio e la massima efficienza diagnostica.

Scopo di questa tesi è stato determinare la tollerabilità e la qualità contrastografica di un nuovo m.d.c. dimerico, isosmolale, non ionico, idrosolubile, esaiodato (Iodixanolo 320 mg I/ml Visipaque® Amersham health) nella mielografia del cane.

Dopo una descrizione della tecnica di esecuzione dell'esame mielografico, nel presente lavoro vengono ricordate le principali caratteristiche fisico-chimiche dei m.d.c., con particolare attenzione per i m.d.c. iodati non ionici, vengono, inoltre, passate in rassegna le principali reazioni avverse (R.A.) che si possono verificare in corso di esame mielografico ed, infine, si riportano i risultati dell'impiego clinico dello Iodixanolo 320 mg I/ml nella mielografia

del cane, su una casistica ampia e distribuita in
un arco temporale di 24 mesi.

La mielografia nei piccoli animali

La mielografia è la tecnica contrastografica utilizzata per lo studio del midollo spinale, la cui immagine radiologica viene ottenuta introducendo un mezzo di contrasto (m.d.c.) nello spazio subaracnoideo^{7,13,17}.

Nei piccoli animali, l'esame mielografico è indicato nella diagnosi e nella pianificazione terapeutica di lesioni quali protrusioni/estrusioni discali, lesioni traumatiche, malformazioni congenite, neoplasie del midollo spinale e del rachide⁷.

Le prime segnalazioni sull'utilizzo di questo esame diagnostico negli animali d'affezione risalgono ai primi anni '50, con l'avvento dei

m.d.c. iodati di prima generazione (metrizamide)²¹.

Questa tecnica, il cui impiego in Medicina Umana trova un impiego sempre più limitato a causa dei rischi associati alla sua invasività, risulta ancora oggi molto diffusa nella diagnostica radiologica veterinaria, per lesioni midollari coinvolgenti il tratto compreso tra C1 e L6.

Le complicanze, anche gravi, associate alla mielografia sono dovute a errori tecnici nell'esecuzione dell'esame e/o alla tossicità del mezzo di contrasto. Queste ultime sono le più comuni.

La neurotossicità del m.d.c. è strettamente correlata alle sue caratteristiche fisico-chimiche.

Fra queste, l'alta osmolalità sembra rivestire un

ruolo preminente⁸ sebbene al riguardo esistano studi contrastanti⁷.

I m.d.c. più utilizzati nella pratica clinica, sono due monomeri triodati idrosolubili non ionici, lo Iohexolo e lo Iopidamolo^{20,22}.

Le complicanze possono insorgere anche in conseguenza della patologia neurologica in atto, tanto che la mielografia è controindicata in presenza di lesioni infiammatorie e settiche del sistema nervoso centrale (SNC) e dei suoi involucri^{7,22}.

Come ogni esame diagnostico la mielografia non deve precedere né tantomeno sostituire sia un'accurata visita clinica che l'esame radiologico diretto del rachide, eseguito nelle proiezioni latero-laterale (L-L) e ventro-dorsale (V-D)^{7,23}.

Data l'incidenza relativamente elevata di complicanze, l'esame mielografico deve sempre essere riservato ai casi in cui ve ne sia l'effettiva necessità, cioè in tutti quei casi in cui è indispensabile stabilire con sicurezza la sede e la natura della compressione midollare (sospetto di protrusioni/estrusioni discali, neoplasie del midollo, dei suoi involucri e della teca ossea vertebrale, sindrome di Wobbler).

Tecnica di esecuzione

Sono state descritte varie tecniche per l'inoculo di m.d.c. nel canale vertebrale sia a livello di cisterna magna che nel tratto lombare. A seconda del procedimento, possono variare il posizionamento del paziente, il metodo di contenimento e la tecnica di introduzione dell'ago spinale^{1,3,7,22}.

Dal momento che non è stata dimostrata una significativa differenza nell'incidenza di complicanze tra le differenti tecniche di inoculo descritte in letteratura, è possibile affermare che non esiste una procedura ideale, preferibile in ogni circostanza alle altre, ma che, nel rispetto delle indicazioni di base, la tecnica migliore è quella più congeniale all'operatore.

Puntura cervicale

Per la puntura della cisterna magna, il soggetto, in narcosi, è posizionato in decubito laterale, preferibilmente sinistro, se l'operatore è destrorso⁷. L'area da tricotomizzare deve comprendere la regione nucale, parte della parietale, per poi estendersi caudalmente fino alla 3°- 4° vertebra cervicale. La zona va poi preparata secondo i dettami dell'asepsi e delimitata da teli sterili.^{7,13,17,22}

Data l'estrema esiguità (soprattutto nei cani di piccola taglia e nel gatto) della via d'accesso alla cisterna magna si deve far riferimento a precisi punti di reperi: protuberanza occipitale esterna, margine craniale del processo spinoso

dell'epistrofeo, margine craniale delle ali dell'atlante.

Quando il paziente è ben posizionato, i primi due reperi sono allineati e giacciono sulla linea sagittale mediana, mentre la congiungente le ali dell'atlante è disposta ortogonalmente a questa.

Qualunque sia il posizionamento scelto, la testa deve essere mantenuta flessa in modo da formare un angolo di 90° con le vertebre cervicali.

La testa deve essere perfettamente allineata rispetto al collo: i processi spinosi delle vertebre cervicali, la protuberanza occipitale esterna le suture interparietale, interfrontale e internasale devono essere sullo stesso piano. Quando il soggetto si trova in decubito laterale, data la forma a tronco di cono del muso, nel cane, l'allineamento corretto si ottiene sollevando

adeguatamente il muso con degli spessori radiotrasparenti. Vista l'estrema importanza del posizionamento del paziente ai fini della corretta esecuzione della puntura è consigliabile il ricorso ad un piano di supporto ad hoc, in mancanza del quale, è necessario un secondo operatore.

Per l'introduzione, indipendentemente dalla tecnica prescelta, può essere usato un ago da 22G per gatti e cani di piccola taglia, mentre per animali di mole superiore si può optare per un ago di calibro superiore (20 G)^{7,22}.

Nell'inoculo con soggetto in decubito laterale, si procede, con la mano sinistra, alla palpazione della protuberanza occipitale esterna e del margine craniale del processo spinoso dell'epistrofeo e si traccia tra questi una linea

immaginaria; l'infissione dell'ago deve avvenire al centro di tale linea.



Figura 1 -posizione durante inoculo cervicale. Notare lo strumento ad hoc utilizzato per mantenere la corretta ventroflessione della testa e lo spessore radiotrasparente che mantiene l'allineamento della testa .

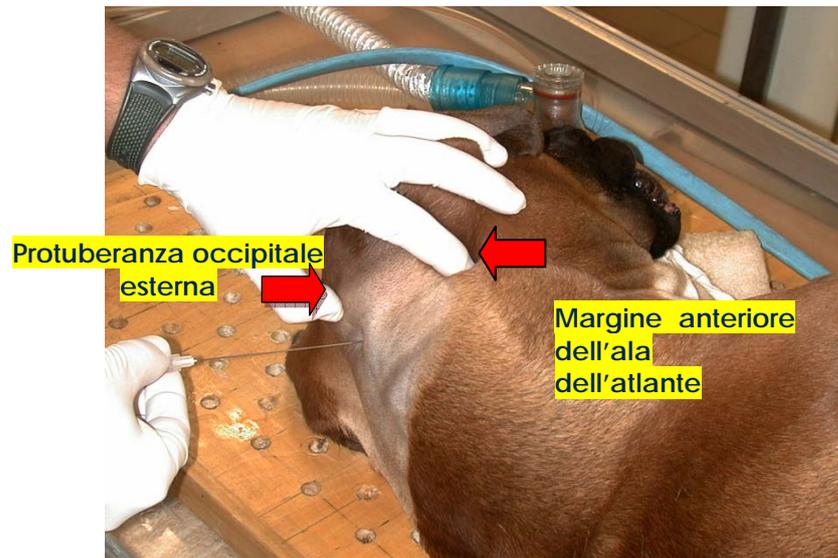


Figura 2 - Punti di repere per la puntura cervicale.

Prendendo come reperi anche le ali dell'atlante, oltre alla linea precedentemente descritta, se ne traccia un'altra ortogonale a questa congiungente i margini craniali delle ali dell'atlante. L'ago va quindi inserito nel punto di intersezione tra le due linee³. In questo caso l'ago va inserito perpendicolarmente alla cute e fatto avanzare con mano ferma, meglio se appoggiata con alcune dita sul tavolo radiologico, in modo da stabilizzare l'ago e mantenere un corretto orientamento.

Un altro metodo di inoculo prevede che, sempre con il soggetto in decubito laterale, l'ago venga introdotto parallelamente alla squama dell'occipitale, ad una distanza di pochi millimetri da questa e comunque variabile a seconda della taglia del soggetto⁷.

La progressione dell'ago deve essere lenta e graduale e il mandrino deve essere sfilato più volte per evidenziare tempestivamente la fuoriuscita di liquido cefalorachidiano, che si verifica nel momento in cui si raggiunge il lume della cisterna magna.

È fondamentale, quando si fa progredire l'ago spinale, assicurarsi che il mandrino sia correttamente inserito nell'ago onde evitare che questo si occluda nell'attraversare i vari strati di tessuto. È, quindi, buona norma, prima di effettuare una puntura subaracnoidea, controllare il perfetto scorrimento del mandrino nell'ago e controllare il giusto orientamento del mandrino stesso, peraltro limitato da un incastro obbligato.

Diversi sono i problemi che si possono incontrare durante l'introduzione dell'ago tra

cui il raggiungimento di una superficie ossea, che può essere la squama dell'occipitale o l'arco dell'atlante. In tal caso l'ago deve essere arretrato di qualche millimetro e quindi reinserito con orientamento diverso in senso cranio-caudale o caudo-craniale a seconda che ci si trovi sull'occipitale o sull'atlante⁷. La penetrazione nello spazio subaracnoideo è accompagnato da un'improvvisa riduzione della resistenza alla progressione dell'ago. Un segno costante del corretto posizionamento dell'ago è la stabilizzazione dell'ago stesso in corso di introduzione⁷.

Quando, cioè, l'ago viene lasciato in corso di introduzione prima dell'attraversamento del legamento nucale e della membrana atlanto-occipitale, esso tende ad avere un ritorno elastico e a reclinarsi verso il basso a causa

dell'elasticità dei tessuti attraversati (cute, sottocute, fasce muscolari) quando invece l'ago si impegna nel legamento nucale e nella membrana atlanto-occipitale, una volta rilasciato rimane nella sua posizione in maniera stabile.

Quando si effettua la puntura della cisterna magna si deve far defluire spontaneamente qualche millilitro di LCR in modo da evitare repentini aumenti della pressione intratecale in corso di introduzione del mezzo di contrasto. Più precisamente è opportuno regolare la quantità di liquor da far defluire in relazione alla quantità di m.d.c. da inoculare^{7,9}.

Al fine di evitare repentini aumenti della pressione nello spazio subaracnoideo è sufficiente far defluire una quantità di liquor

pari alla metà del volume del m.d.c. da iniettare^{7,9}.

La fuoriuscita di sangue dall'ago spinale è un'evenienza non rara ed è conseguente alla puntura accidentale di vasi presenti sul percorso dell'ago. In questi casi si assiste all'inquinamento del LCR che, dapprima emorragico, in pochi secondi riacquista la sua caratteristica limpidezza⁷.

Se, invece, il carattere emorragico del liquor persiste, questo può dipendere da un processo patologico (infiammatorio, settico, neoplastico) presente all'interno dello spazio subaracnoideo⁷.

Quando il grado di inquinamento emorragico accidentale è grave, oltre alla inattendibilità di eventuali esami del liquor, è necessario sostituire l'ago o addirittura rinviare la

procedura di qualche giorno poiché può risultare difficile o pericoloso terminare la procedura⁷.

Occorre rammentare che la misura dello spazio subaracnoideo nella cisterna magna dei cani varia da un minimo di circa 3 mm, nei soggetti di piccola taglia, ad un massimo di 6,5 mm nei cani di taglia grande⁹.

Ne consegue che manovre non effettuate con la dovuta cautela e circospezione possono facilmente portare alla puntura del midollo spinale. Le conseguenze di tale evenienza possono essere molto gravi in relazione al trauma prodotto dall'ago⁹.

Condizione necessaria e sufficiente a che l'inoculo cervicale di m.d.c. sia sufficiente alla completa caratterizzazione delle lesioni compressive è che queste non determinino

completa ostruzione dello spazio subaracnoideo⁷.

In tali situazioni, e in pazienti in cui la dimensione non consenta la puntura cervicale, è d'obbligo ricorrere alla inoculo lombare del m.d.c. per ottenere informazioni precise sulla estensione delle lesioni.

Puntura lombare

La mielografia ottenuta per inoculo del m.d.c. tramite puntura lombare è indicata elettivamente nello studio delle patologie del rachide comprese nel tratto toraco-lombare, lombare e talvolta lombo-sacrale eccezion fatta per i soggetti di piccola taglia in cui è indicata anche per lo studio del tratto cervicale^{7,22,23}.

Il soggetto in decubito laterale è mantenuto in atteggiamento cifotico, al fine di ottenere l'ampliamento della spazio interarcuale attraverso il quale dovrà passare l'ago spinale.

La metodica, in questo caso, prevede l'individuazione di un solo punto di repere: il processo spinoso della 6° vertebra lombare

Mediante palpazione si individuano le due ali dell'ileo e tra queste, sulla linea sagittale

mediana, il processo spinoso di L-7 e, quindi, subito cranialmente a questo, il processo spinoso di L6; la conferma di trovarsi sul processo spinoso giusto si ha palpando il processo spinoso immediatamente craniale(L-5), che presenta la stessa altezza di quello di L6, e quello immediatamente caudale (L-7), che appare, invece, al confronto più basso.

In altri casi, si può prendere come punto di riferimento il processo spinoso di T-13, riconoscibile mediante la palpazione della giunzione costo vertebrale dell'ultima costa. Tale metodica risulta però alquanto inaffidabile soprattutto nei cani obesi e con masse muscolari paraspinali prominenti. In alternativa, il processo spinoso di T-13 può essere individuato anche mediante palpazione in quanto esso è

sensibilmente più alto di quelli delle vertebre antecedenti⁷.

Individuato il margine posteriore del processo spinoso della sesta lombare, si inserisce l'ago a questo livello, qualche millimetro a lato rispetto al piano mediano e lo si fa progredire con direzione caudo-craniale e lievemente latero-mediale. Anche questa procedura è usuale incontrare sul percorso dell'ago una superficie ossea rappresentata dall'arco della vertebra; come descritto per la puntura cervicale, in questo caso l'ago verrà retratto di qualche millimetro e reintrodotto con un diverso orientamento. La penetrazione nello spazio vertebrale è caratterizzata da un'improvvisa riduzione della resistenza alla progressione.

La puntura lombare è definita transmidollare in quanto l'ago deve attraversare tutto lo spessore

del midollo spinale e raggiungere lo spazio subaracnoideo ventrale. È intuitivo che per arrecare il meno danno possibile è consigliabile orientare la bietta dell'ago parallelamente al piano sagittale mediano così che, durante l'attraversamento del midollo, essa divarichi le fibre: se, invece, l'introduzione avvenisse con la bietta ortogonale al piano sagittale, durante l'attraversamento, si avrebbe la recisione delle fibre per la larghezza dell'ago⁷.

Nel momenti in cui si attraversa il midollo si verifica una contrazione a scatto degli arti posteriori e/o il sollevamento della coda. A questo punto si continua ad avanzare l'ago fino a che non si incontra la resistenza della superficie del pavimento del canale vertebrale. La dura è quindi perforata sia dorsalmente che, talvolta, ventralmente. Quest'ultima evenienza



Figura 3 - paziente mantenuto in atteggiamento cifotico per la puntura cervicale.

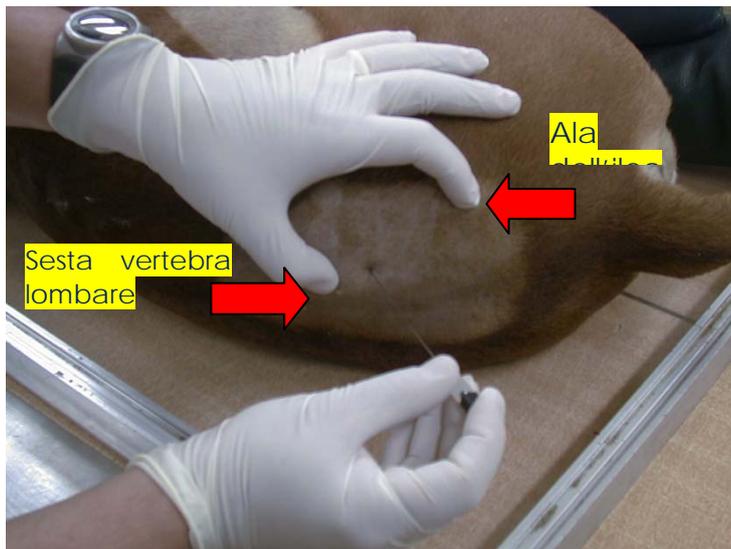


Figura 4 - punti di repere per la puntura lombare

può determinare, nei soggetti di grossa taglia, nei quali il midollo ha un diametro significativamente inferiore a quello del canale vertebrale, la complicità dello stravasamento del m.d.c. nello spazio epidurale.

La puntura trapassante il midollo spinale, non presenta alcuna sequela sintomatologica a fronte delle marcate lesioni istopatologiche che è stato possibile rilevare post mortem sia a carico della sostanza bianca che di quella grigia⁷. Queste Lesioni (degenerazione Walleriana , emorragia del parenchima midollare, infiltrazione di cellule infiammatorie e degenerazione neuronale fino alla necrosi, alla demielinizzazione e alla proliferazione delle cellule di Schwann) non hanno, di solito,

significato clinico per la loro limitatissima estensione⁷.

Dopo l'introduzione dell'ago va estratto il mandrino e l'ago va represso di qualche millimetro fino ad ottenere la fuoriuscita di LCR.

Si deve porre estrema attenzione in questa manovra in quanto l'eccessiva retrazione dell'ago potrebbe far giungere la punta dello stesso nel lume del canale ependimale, la qual cosa produrrebbe comunque la fuoriuscita di LCR dall'ago traendo, così, in inganno l'operatore che potrebbe essere indotto ad inoculare tutta la dose di m.d.c.. L'accidentale introduzione di m.d.c. nel canale ependimale (canalogramma) oltre ad inficiare il valore diagnostico dell'esame mielografico può

provocare immediate complicanze cardiorespiratorie².

Comunque, anche quando l'ago è posizionato correttamente, è possibile non ottenere la fuoriuscita di liquor (soprattutto nei cani di piccola taglia e nei gatti).

In questi casi alcuni autori suggeriscono di compiere delle manovre atte ad aumentare la pressione venosa dei seni vertebrali, come la compressione sulle giugulari oppure a livello addominale, altri autori ritengono che tali manovre raramente risultino efficaci²².

È invece determinante il cosiddetto "inoculum test" che consiste nell'inoculo di una piccola quantità di m.d.c. , di solito 0,1 - 0,2 ml, seguito da un controllo radiografico per verificare sia il corretto posizionamento della punta dell'ago sia della distribuzione del m.d.c..

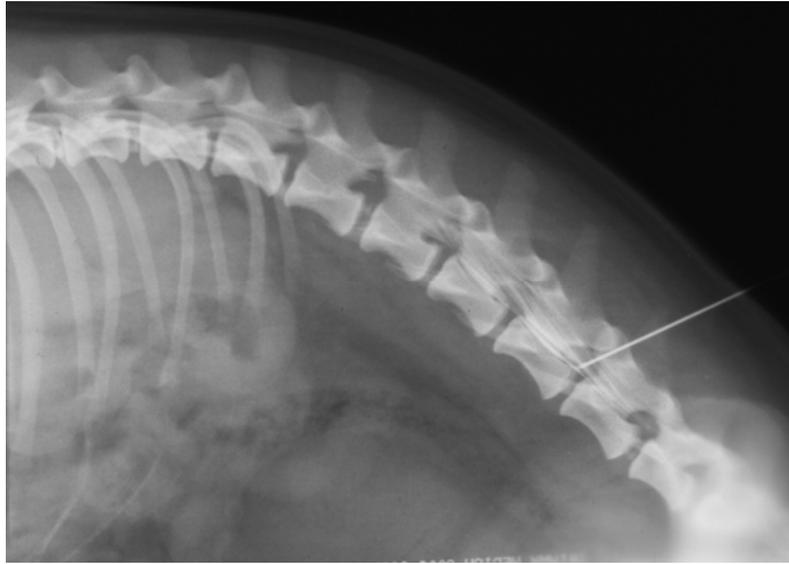


Figura 5 - inoculo test a livello lombare

Anche a livello lombare si può avere la fuoriuscita di sangue dall'ago spinale. Esso, nella maggior parte dei casi proviene dalla puntura dei seni venosi ventrali. In questi casi è indispensabile riposizionare l'ago.

È estremamente utile, nelle patologie discali acute, caratterizzate da edema midollare intenso, la rapida somministrazione del m.d.c. anche esercitando una certa pressione, seguita immediatamente dalle riprese radiografiche. In

questi casi, infatti, alcuni segni mielografici, quali la doppia linea di contrasto ventrale che caratterizza una compressione ventrolaterale, tendono a scomparire rendendo impossibile la caratterizzazione precisa della lesione⁹.

Dosi

La quantità di M.D.C. da inoculare, per ottenere l'opacizzazione dello spazio subaracnoideo, dipende la sede di inoculo, la taglia del soggetto e dalla distanza della zona da opacizzare rispetto al sito di inoculo.

Per il gatto è stato proposto uno schema posologico che mette in relazione la dose somministrata con all'area opacizzabile¹².

Nel gatto, la somministrazione attraverso la cisterna magna, di 0,3 ml/kg di m.d.c. è utile ad

opacizzare fino alla regione toracica anteriore mentre alla dose di 0,5 ml/kg consente di raggiungere il tratto lombare. Effettuando invece la somministrazione in sede lombare della dose di 0,3 ml/kg si raggiunge la zona medio-toracica e con l'inoculo di una dose di 0,4 ml/kg quella cervicale¹².

Altre segnalazioni indicano la dose di 0,25 ml/kg, sia per inoculo nella cisterna magna che lombare, per ottenere una buona opacizzazione della zona presunta della lesione (mielografia regionale). Tale dosaggio va aumentato per soggetti al di sotto dei 6 kg a 0,3-0,4 ml/kg ed il volume minimo complessivo non deve essere inferiore a 1 ml⁷.

L'esame mielografico di base va effettuato in proiezione latero-laterale (L-L), integrato da una o più proiezioni ventro-dorsali (V-D) o oblique,

necessarie per caratterizzare le compressioni ventro-laterali o dorso-laterali^{13,17}.

Il tavolo radiologico deve essere mantenuto inclinato di 15-20 gradi in senso cranio-caudale subito dopo l'inoculo cervicale in modo da favorire il deflusso del m.d.c. per gravità. Nel caso non si abbia a disposizione un apparecchio radiologico con tavolo basculante, è possibile utilizzare un piano inclinabile radiotrasparente.

La somministrazione lombare di m.d.c. non richiede di inclinare il paziente in quanto la semplice pressione esercitata dallo stantuffo della siringa al momento dell'inoculo è sufficiente a far progredire cranialmente il m.d.c.

Con i dosaggi descritti in assenza di complicanze un radiogramma effettuato ogni 3



Figura 6 - Piano inclinato: favorisce il deflusso del m.d.c. caudalmente

minuti per i primi 15 minuti dopo l'inoculo del m.d.c. è di solito sufficiente ad ottenere un buon esame mielografico⁷.

Talvolta possono essere utilizzati tempi diversi a seconda delle diverse caratteristiche dei m.d.c. utilizzati.

Proprietà fisico-chimiche quali l'idrosolubilità, la viscosità, l'osmolalità, la concentrazione di molecole I/ml di m.d.c., possono condizionare

pesantemente la qualità dell'esame mielografico
ma anche aumentare il tasso di reazioni avverse
(R.A.) e di effetti indesiderati.

I mezzi di contrasto

Cenni storici

Già nel 1896, quindi poco dopo la scoperta dei raggi X, ci furono segnalazioni della visualizzazione dei vasi sanguigni, in preparati anatomici, dopo iniezione di solfato di calcio.

Da quella data in poi furono sperimentate le sostanze più svariate (mercurio, piombo, zirconio, ferro) ma la tossicità di molte di esse ne impedirono l'utilizzo in vivo.

Il primo m.d.c. che dimostrò un'utilità diagnostica fu il Carbonato di bismuto agli inizi del secolo scorso. In poco tempo tale sostanza venne sostituita dal solfato di Bario altrettanto innocuo ma molto meno costoso.

Gli elementi che, per le loro caratteristiche, si sono affermati nella contrastografia sono, il Bario (Ba) e lo Iodio (I) inglobati in composti molto stabili dai quali essi non possono liberarsi una volta immessi negli organismi viventi.

Caratteristiche fisico-chimiche

Come tutte le sostanze chimiche anche i m.d.c. hanno delle ben precise caratteristiche, che ne influenzano il comportamento, una volta introdotti negli organismi viventi.

La classificazione dei mezzi di contrasto può essere fatta seguendo vari criteri:

- In base alla composizione chimica
- In base alla solubilità
- In base all'uso a cui sono destinati
- In base alla via di somministrazione

Naturalmente per caratterizzare nel miglior modo possibile un m.d.c. è utile indicarne tutte le caratteristiche.

Le principali proprietà prese in considerazione per caratterizzare un m.d.c. sono:

- solubilità
- viscosità
- osmolalità

È intuitivo come una sostanza che deve essere introdotta in un organismo vivente debba essere solubile con l'acqua o con i lipidi. I m.d.c., infatti, sono in primo luogo classificati, sulla base di questa caratteristica, in idrosolubili e liposolubili. È ormai accertato che la lipofilia, tuttavia, è una delle cause di aumentata incidenza di effetti collaterali e R.A., in quanto favorisce le interazioni tra molecole di contrasto e molecole organiche conferendo a tali composti

una attività farmacologica residua non desiderata. Per tali ragioni i m.d.c. idrosolubili hanno soppiantato i liposolubili in tutti gli impieghi clinici^{7,8,13,17,22,23}.

il processo chimico attraverso il quale si ottiene l'idrosolubilità è capace di influenzare le caratteristiche di un m.d.c.. In pratica i primi m.d.c. idrosolubili non erano altro che dei Sali di sodio (Na^+) o di Metilglucamina, che in soluzione si dissociano in ioni (catione e anione), se da un lato ciò dà il vantaggio di poter ottenere m.d.c. con elevata concentrazione, dall'altro la soluzione prodotta si caratterizza negativamente per l'elevata pressione osmotica.

La pressione osmotica di una soluzione, infatti, dipende dalla temperatura e dalla molarità. Per molarità si intende il numero di moli di soluto

per un litro di soluzione e per mole si intende invece la quantità in grammi di una sostanza numericamente uguale al suo peso molecolare. Quindi se una sostanza si ionizza in soluzione, aumentando il numero di molecole osmoticamente attive, ne aumenterà l'osmolarità.

Spesso si preferisce utilizzare il termine di osmolalità al posto di osmolarità. Per osmolalità si intende il numero di osmoli per kg di solvente; in pratica tale misura definisce l'unità di peso anziché l'unità di volume, consentendo quindi il confronto tra soluzioni diverse su base omogenea.

Si può, in particolare, affermare che soluzioni di soluti diversi contenenti ugual numero di particelle attive osmoticamente (osmoli) di soluto, in una stessa quantità di eguale solvente,

alla stessa temperatura, sono iso-osmolali: posseggono cioè la stessa pressione osmotica.

Tale dato risulta molto importante, in quanto le membrane cellulari si comportano da membrane semipermeabili.

Le soluzioni intercellulari sono in costante equilibrio con quelle extracellulari ed intravasali: l'immissione di una soluzione iperosmolale porta all'instaurarsi di meccanismi di compensazione, atti a mantenere l'omeostasi, potenzialmente dannosi.

La pressione osmotica del sangue a 37°C è di 8 atmosfere e la sua osmolalità è pari a 300 mOsm (milliosmoli = 1/1000 osmoli), peraltro uguale a quella del LCR.

La viscosità di una soluzione è una misura della proprietà di fluire (attrito interno tra le molecole) nei sistemi a pareti chiuse come vasi

sanguigni, spazio epidurale, organi cavi ma anche aghi e cateteri da iniezione.

Essa si misura in millipascal/secondo ed è direttamente proporzionale alla concentrazione delle soluzioni e inversamente proporzionale alla temperatura delle stesse.

Una corretta valutazione deve essere riferita alla viscosità di un m.d.c. a 37°C, temperatura alla quale essi devono essere portati prima della loro inoculazione.

I m.d.c. possono essere impiegati nella diagnostica di diversi organi e apparati e, di conseguenza, non esistono caratteristiche univoche, ma ciascuna di esse può presentare proprietà che lo rendano più idoneo ad un uso piuttosto che a un altro. Non esiste, quindi, un m.d.c. che possa essere considerato migliore degli altri in senso assoluto.

Un'alta viscosità ad esempio può essere dannosa durante le iniezioni endoarteriose, mentre risulta un pregio nell'isterosalpingografia; l'elevata idrosolubilità è utile negli studi angiografici ma se ottenuta tramite molecole ionizzabili rende il m.d.c. dannoso per il sistema nervoso interagendo con il quale può produrre una più elevata incidenza di R.A., e così via.^{3, 14}

Classificazione	Atomi di Iodio per molecola	Particelle osmotiche per molecola	Rapporto Iodio/particelle(C lasse)	Peso molecolare	Contenuto di Iodio 0.3 osmol/Kg di acqua (appr.)	Osmolalità 300 mg I/Kg di acqua (appr.)	LD ₅₀ : g I/Kg di peso topo a 2 ml/min ev(molto appr.)
Monomeri ionici							
Diatrizoato							
Iothalamato							
Metrizoato	3	2	3:2 (1.5)	600-800	70	1.5-1.7	7
Ioxithalamato							
Iodamide Ioglicato							
Monomeri non-ionici							
Iopamidolo							
Iohexolo							
Ioversolo							
Iopentolo							
Iopromide	3	1	:1 (3)	600:800	150	0.6-0.	7 22
Ioxilap							
Iobitridolo							
Metrizamide							
Iomeprolo							
Dimeri ionici							
Ioxaglato	6	2	3:1 (3)	1269	150	0.56	12
Dimeri non-ionici							
Iodixanolo	6	1	6:1 (6)	550-1626	300	0.29	26
Iotrolan*							
*non più commercializzato							

Tabella I: classificazione m.d.c. Iodati e principali caratteristiche fisico-chimiche

I Mezzi di contrasto Iodati

È indubbio che l'impiego dello Iodio ha determinato un formidabile progresso della radiodiagnostica, consentendo la visualizzazione della maggior parte degli organi o apparati.

Nella sua forma pura lo Iodio come, peraltro il bario, possiede una notevole tossicità e data la sua tendenza all'accumulo in organi come fegato, rene e tiroide è naturale che esso dovrà essere veicolato da molecole ad elevata stabilità, che ne impediscano il rilascio e l'accumulo nell'organismo

La scelta della sostanza chimica da utilizzare per veicolare elementi ad alto numero atomico assume quindi un ruolo cruciale per lo sviluppo

e il miglioramento di tutti i m.d.c.. Ad oggi la migliore combinazione proposta è sicuramente quella tra anello benzenico e Iodio che si è rivelata utile e sicura in quasi tutte le applicazioni cliniche sperimentate⁸. L'anello benzenico lega in posizione 2-4-6 tre atomi di Iodio mentre le posizioni 1-3-5 sono disponibili per le catene laterali a cui sono affidate le proprietà fisico-chimiche e biologiche.

Proprio la differenza nella composizione chimica delle catene laterali permette la distinzione di diverse classi di m.d.c. iodati (Tabella II).

Come già detto, la prima grossa distinzione tra i m.d.c. è quella in idrosolubili e liposolubili. Visto il limitatissimo impiego della classe dei m.d.c. liposolubili ci limitiamo nella trattazione a quelli idrosolubili.

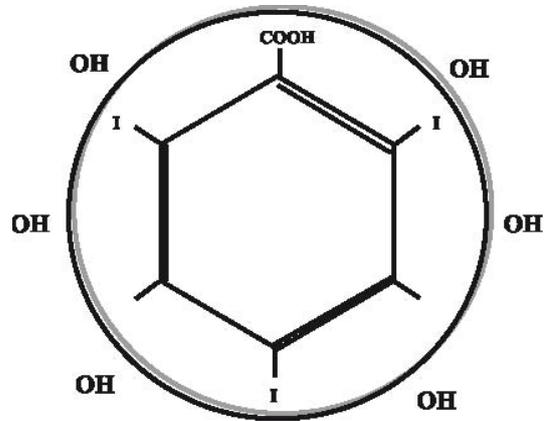


Figura 7 -Struttura chimica di un anello benzenico triodato

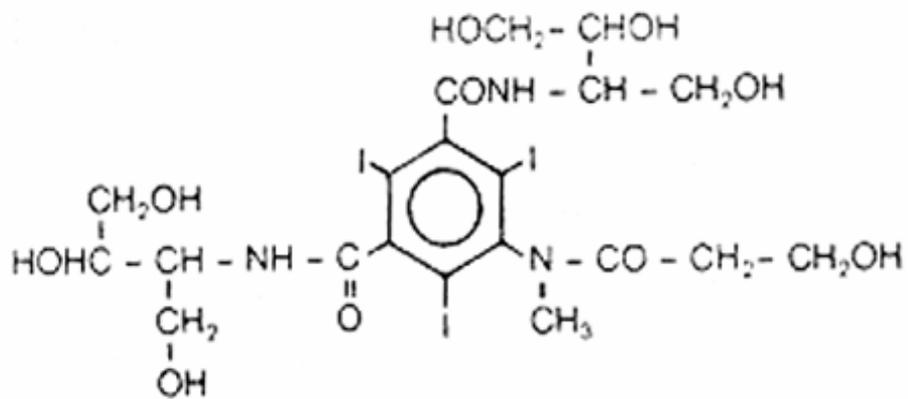


Figura 8 - struttura chimica di un monomero triodato (Iohexolo): notare al centro l'anello benzene che conferisce stabilità agli atomi di Iodio.

Questi ultimi si dividono in ionici e non ionici: il primo gruppo di molecole possiede in una delle catene laterali un gruppo carbossilico che viene salificato con Na^+ o con metilglucamina per ottenere una elevata solubilità. Anche le catene in posizione 3-5 partecipano all'aumento della solubilità di questi composti e soprattutto possiedono gruppi terminali amminici o carbossilici, che ne limitano il legame con proteine aumentandone la tollerabilità. La caratteristica fondamentale di questi sali è costituita dalla solubilità per dissociazione elettrolitica, che produce particelle ioniche le quali, avendo potere osmotico, aumentano l'osmolalità delle soluzioni, secondo i meccanismi precedentemente descritti, risultando ipertoniche rispetto al plasma.

Per tali proprietà chimiche questo gruppo di composti è definito ad alta osmolalità (HOCA High Osmolality Contrast Agent).

Questa loro caratteristica, se da un lato permette di raggiungere elevate concentrazioni in particolari distretti dell'organismo e, pertanto, di ottenere una buona capacità contrastografica, dall'altro si rende responsabile della maggiore incidenza di R.A. osservabile durante e dopo l'inoculazione di questi m.d.c.³.

Considerevoli vantaggi sono stati apportati dall'introduzione dei m.d.c. non ionici, a bassa osmolalità (LOCA, low osmolality contrast agent). Questi hanno dimostrato efficacia diagnostica equiparabile agli HOCA con pari concentrazione iodica, a fronte di una diminuzione dell'incidenza di reazione avverse⁸.

I vantaggi pratici dimostrati dai m.d.c. non ionici rispetto a quelli ionici non sono solo limitati alla bassa osmolalità, ma anche dalla differente struttura chimica. I m.d.c. non ionici sono caratterizzati da assenza di cariche elettriche, l'assenza di cationi di sodio e metilglucamina e la migliore schermatura delle catene laterali idrofiliche.

L'incidenza delle R.A., delle reazioni anafilattoidi e anafilattiche nonché delle reazioni di più grave entità e sensibilmente più bassa e la neurotossicità è tanto minore da determinare l'uso esclusivo dei m.d.c. non ionici per la contrastografia del Sistema Nervoso Centrale.

vantaggi pratici si possono riassumere nei seguenti aspetti:

L'osmolalità ridotta, o quanto più possibile vicina a quella del plasma, è dunque stata negli ultimi anni l'obiettivo primario della ricerca di nuove formulazioni di m.d.c. sebbene esistano in letteratura lavori in cui è dimostrata la sicurezza nell'impiego clinico dei m.d.c. monomerici iperosmolari³.

Poiché l'osmolalità è direttamente proporzionale al numero di particelle in soluzione (ioni o molecole), essa può essere ridotta, senza perdere la concentrazione di Iodio, aumentando gli atomi di I per particella in soluzione, in modo da aumentare il rapporto tra numero di particelle e atomi di Iodio.

Il m.d.c. che, attualmente, possiede in assoluto la più bassa osmolalità ed il maggior numero di atomi di iodio è lo Iodixanolo (Visipaque® Amersham health).

Nell'ultimo decennio la ricerca farmacologica ha profuso notevoli energie al fine di introdurre in radiologia diagnostica e interventistica agenti contrastografici che riducessero o annullassero l'incidenza di R.A.. Un considerevole passo in avanti è stato compiuto con l'impiego di mezzi di contrasto (m.d.c.) non-ionici a bassa osmolalità (low-osmolality contrast agent; LOCA). Gli agenti contrastografici ad alta osmolalità (high-osmolality contrast agent; HOCA) e quelli a bassa osmolalità (LOCA) sembrano avere efficacia diagnostica equiparabile, a equivalente concentrazione iodica, a fronte però di una differente incidenza di R.A.. I LOCA, in campo clinico, producono una più bassa insorgenza di effetti indesiderati; il solo agente contrastografico ionico a bassa osmolalità oggi disponibile, lo ioxaglato, è ritenuto simile, per

osmolalità, ai LOCA non ionici, pur determinando una più elevata incidenza di R.A.⁸.

Numerosi studi sono stati effettuati allo scopo di chiarire quali R.A. fossero correlabili alla procedura radiologica quali all'azione specifica del m.d.c., allo scopo di introdurre molecole sempre più sicure, che associassero ad un buon carattere contrastografico, il più ampio margine di tollerabilità e di sicurezza, in particolare negli esami del Sistema Nervoso Centrale⁸.

Già con l'introduzione della classe dei monomeri triodati (vedi tabella I), i cosiddetti m.d.c. Iodati di seconda generazione, è stato ottenuto un enorme passo avanti nella sicurezza degli esami contrastografici. Soprattutto le R.A. più gravi hanno subito una drastica riduzione con l'avvento di molecole come lo Iopamidolo

(Iopamiro® Bracco) e lo Iohexolo (Omnipaque® Nycomed-Amersham).

Anche se drasticamente ridotte e di entità minore, le R.A. sono continuate anche con l'utilizzo dei m.d.c. di seconda generazione. La maggior parte dei problemi riscontrati nella pratica clinica, soprattutto nella medicina umana, consistenti in R.A. quali nausea, vomito, dolore toracico, mal di testa, edema del sito d'inoculo, sono state attribuite dalla maggior parte degli autori, all'ipertonicità delle soluzioni.

È necessario, comunque, circoscrivere il reale contributo dei m.d.c.. sull'insorgenza di eventi avversi⁸.

È cruciale ricordare come fino a poco tempo fa le R.A. fossero imputabili a fenomeni dose e concentrazione dipendenti (chemiotossicità)

oppure del tutto svincolate dal carico di somministrazione del m.d.c.. (reazioni anafilattoidi). Infatti non trovava largo credito l'ipotesi dell'esistenza di una componente allergica o immuno-mediata in quanto non era mai stata prodotta prova inconfutabile di produzione anticorpo specifica in seguito alla somministrazione di m.d.c.. Per tale motivo in letteratura si parlava di reazioni pseudo-allergiche o anafilattoidi⁸.

Già con l'introduzione della classe dei monomeri triodati (vedi tabella I), cosiddetti m.d.c. Iodati di seconda generazione, è stato ottenuto un enorme passo avanti nella sicurezza degli esami contrasto grafici. Soprattutto le R.A. più gravi hanno subito una drastica riduzione con l'avvento di molecole come lo Iopamidolo

(Iopamiro® Bracco) e lo Iohexolo (Omnipaque® Nycomed-Amersham).

Anche se drasticamente ridotte e di entità minore, le R.A. sono continuate anche con l'utilizzo dei m.d.c. di seconda generazione. La maggior parte dei problemi riscontrati nella pratica clinica, soprattutto nella medicina umana, che si esprimono in forme quali nausea, vomito, dolore toracico, mal di testa, edema del sito d'inoculo, sono state attribuite dalla maggior parte degli autori all'ipertonicità delle soluzioni.

Iodixanolo 320 mg I/ml (Visipaque[®])

Alla fine degli anni 90 è stata introdotta la cosiddetta terza classe dei m.d.c. Iodati, non ionici, dimerici, isosmolari, il cui unico rappresentante rimasto in commercio è lo Iodixanolo alle concentrazioni di 320 e 270 mg I/ml.

Tale prodotto deriva dall'unione stabile di due molecole di m.d.c. monomero triodato (Iohexolo) in modo tale da ottenere una determinata concentrazione di ioni I con un numero dimezzato di molecole osmoticamente attive in soluzione.

Poiché il numero di molecole di soluto è direttamente proporzionale alla pressione osmotica di una soluzione e quindi alla sua

osmolalità; dimezzando il numero delle particelle osmoticamente attive si è riusciti a ottenere un'osmolalità di 290 mOsm/kg d'acqua, (vedi tabella II) valore praticamente uguale a quello del plasma e del LCR.

Per esprimere ancora più precisamente le caratteristiche dei m.d.c. di terza generazione è utile indicarne anche il rapporto Numero di molecole in soluzione/ atomi di Iodio. In base a questa criteri i m.d.c. sono anche classificabili in quattro classi (vedi tabella II).

la quarta e ultima classe è occupata dallo Iodixanolo che, come precedentemente espresso, attualmente è l'unico m.d.c. in commercio con tali caratteristiche.

Composti	Iodio		Classe
	N. atomi di	N. particelle	
Monomeri ionici	3	2	1,5
Monomeri non ionici	3	1	3
Dimeri ionici	6	2	3
Dimeri non ionici	6	1	6

2

Tabella I - Classificazione dei m.d.c. in base al rapporto N. di atomi di I/ particelle in soluzione.

Parametri	Concentrazione (mg Im/ml)		
	<u>320</u>	<u>270</u>	
Osmolalità (mOsm/kgH ₂ O)	290	290	
Viscosità	20°C	26.6	12.7
	37°C	11.8	6.3
Densità	20°C	1.369	1.314
	37°C	1.356	1.303

Tabella II - Caratteristiche fisiche dello Iodixanolo

Lo Iodixanolo (Visipaque 270 e 320 mg I/ml) è in uso ormai da tempo per gli esami angiografici nell'uomo ma non è autorizzato per l'uso intratecale nonostante un'ampia letteratura ne dimostri la sicurezza e l'elevata affidabilità diagnostica in condizioni sperimentali sia su modello animale che umano^{14,12,10,17,16,20}.

Reazioni Avverse

La somministrazione di m.d.c. per via parenterale può essere seguita da reazioni avverse (R.A.) di vario grado e durata.

Esse si configurano come eventi nuovi, occorsi durante o dopo l'intervento diagnostico, caratterizzati dal produrre un cambiamento attuale o potenziale dello stato di salute del paziente⁸.

Dai dati reperibili in letteratura le R.A. riscontrabili in corso di esami contrastografici con m.d.c. ionici iperosmolali risultano quattro volte più frequenti di quelle da m.d.c. non ionico, con un'incidenza rispettivamente del 12,66% contro lo 3,13%⁸. Ancora più marcata la differenza per le reazioni gravi o molto severe

con incidenza rispettivamente del 0,22% contro 0,04%⁸.

Nell'ambito degli eventi avversi vanno distinte le complicanze attribuibili all'invasività della procedura da quelli causati dalle caratteristiche del m.d.c.. Le prime sono di solito non molto gravi limitandosi a reazioni infiammatorio-allergiche nel punto di inoculo o stravasi ematici susseguenti a perforazioni venose e arteriose durante le manovre di introduzione di cateteri in tali strutture.

Tuttavia, alla puntura cervicale, in corso di esame mielografico, può essere associata una R.A. di estrema gravità: accidentalmente, l'ago può essere spinto dall'operatore fino a raggiungere il midollo spinale con conseguenze sempre molto gravi, che possono portare anche all'exitus del paziente⁹.

Le reazioni dipendenti dalle proprietà del m.d.c. possono essere classificate nel modo seguente:

- Chemiotossiche - Sono complicanze dose dipendenti e dalla concentrazione plasmatica raggiunta dal farmaco. Esse sono diretta conseguenza delle proprietà del m.d.c. come l'osmolalità, la viscosità, l'idrofilia, la temperatura, la sterilità.
- Anafilattoidi (allergic-like) non dose dipendenti, imprevedibili dovute alla liberazione di istamina o altri mediatori biologici solitamente coinvolti nelle reazioni allergiche. Queste vengono a loro volta suddivise in base alla loro entità in lievi (più frequenti), moderate e gravi.

Una trattazione a parte meritano le R.A. in corso di esame mielografico.

La particolare localizzazione del m.d.c., durante tale esame, ne influenza il tipo di complicanze osservabili.

Un primo gruppo di complicanze comprende alterazioni dei parametri vitali come la frequenza cardiaca (FC) ed il ritmo cardiaco (RC), la frequenza respiratoria (FR), la pressione sanguigna, evidenziabili nel corso del monitoraggio dell'anestesia^{7,22}.

Delle reazioni che è possibile osservare al risveglio dall'anestesia, la più temuta è sicuramente l'insorgenza di convulsioni. È possibile anche osservare un peggioramento delle condizioni neurologiche del paziente, stati eccitativi, movimenti di "pedalage" e rigidità dei muscoli del collo³.

Parte sperimentale

Lo Iodixanolo è un dimero esaiodato, idrosolubile, non ionico la cui l'osmolalità è nei range di quella del liquido cefalorachidiano (290/320 mOsm). Tale caratteristica permette di aumentare la concentrazione di atomi di Iodio senza aumentare l'osmolalità della soluzione.

Lo Iodixanolo (Visipaque® Amersham Health), in campo umano, è attualmente utilizzato per eseguire studi uro-angiografici, ma non è ancora registrato per l'uso intratecale, sebbene esistano diversi trial sperimentali e clinici, sia su modello animale che su pazienti consenzienti, che ne hanno dimostrato l'efficacia radiologica e la tollerabilità anche in questa sede^{10,12,19}

Scopo del presente lavoro è stato di valutare, sulla base di parametri clinicamente rilevabili la tollerabilità dello Iodixanolo 320 nell'esame mielografico del cane. La qualità del contrasto radiografico, negli esami mielografici eseguiti nel corso della sperimentazione, è stata comparata con le caratteristiche contrastografiche di un altro m.d.c. di impiego routinario nella struttura di riferimento (Iopamidolo 370, Iopamiro®, Bracco).

Materiali e metodi

Dal Dicembre 2006 al Settembre 2008, in maniera prospettica, per gli esami mielografici è stato utilizzato lo Iodixanolo 320 mg I/ml (Visipaque® 320), in cani affetti da sindromi neurologiche cervicali o toraco-lombari, riferiti

alla Sezione di Clinica Chirurgica del Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie ed al Centro di Radiologia Veterinaria della Facoltà di Medicina Veterinaria di Napoli. In tutti i casi, l'uso del m.d.c. veniva autorizzato dal proprietario, dopo adeguata informazione.

Per tutti i soggetti venivano registrati i seguenti dati segnaletici: sesso, età, razza, taglia (piccola: fino a 8kg; media fino a 16kg; grande:>16kg).

In tutti i soggetti veniva eseguito uno screening ematologico completo e, poco prima della premedicazione, veniva ripetuto il rilievo dell'HCT e delle PT, per una valutazione dello stato di idratazione e, quindi, del turn-over del liquido cefalo-rachidiano²².

Il protocollo anestesiológico utilizzato prevedeva: premedicazione con atropina solfato 0,025 mg/kg i.m. + diazepam 0,25-0,5 mg/kg

e.v. (Diazepam 0,5%® Intervet); induzione con tiopentale sodico (Penthotal Sodium® Intervet) alla dose di 10-15 mg/kg; mantenimento con miscela di ossigeno e isofluorano 2% (Isoba Schernig Plaoug®)⁷.

Durante tutta la procedura, i soggetti sono stati monitorati costantemente, registrando su apposita cartella anestesologica, i seguenti parametri vitali, misurati ogni 3 minuti: frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione sistolica, pressione diastolica e pressione arteriosa media (metodo non invasivo, DYNAMAP® Kritikon). Venivano, inoltre, registrati gli stessi parametri corrispondenti al momento dell'inoculo. Un'apposita sezione della cartella, infine, era destinata all'annotazione dell'eventuale comparsa di reazioni avverse (R.A.), che

venivano classificate a seconda della loro gravità in tre classi:

- 1) lievi: modificazioni dei parametri vitali, che si normalizzavano spontaneamente nell'arco di alcuni minuti;
- 2) moderate: modificazioni dei parametri vitali o comparsa di effetti collaterali, che richiedevano l'intervento terapeutico, con risposta pronta al trattamento
- 3) gravi: modificazioni dei parametri vitali o comparsa di effetti collaterali non risolti dall'intervento terapeutico.

Si registrava inoltre il momento della comparsa delle R.A., distinte in:

1. durante la narcosi:
 - a. prima dell'inoculo
 - b. durante l'inoculo
 - c. dopo l'inoculo

2. al risveglio

In tutti i soggetti lo Iodixanolo 320mg I/ml veniva somministrato alla dose di 0.25-0.4 ml/kg, pre-riscaldato a 37°.

La somministrazione è avvenuta mediante ago spinale di 22 G 0.7x 90 mm (Terumo® - Terumo corporation), indipendentemente dalla sede di inoculo e dalla taglia del cane. La sede dell'inoculo, cervicale o lombare, è stata determinata dalla localizzazione presunta della lesione e dalla taglia del soggetto^{7,23}. L'inoculo è stato effettuato secondo le modalità già descritte in letteratura, con paziente in decubito laterale⁷.

Per la valutazione della qualità contrastografica del m.d.c., da ogni studio del campione sono stati selezionati a caso 2 radiogrammi. Sempre a caso, venivano selezionati altrettanti radiogrammi, di soggetti della stessa taglia,

affetti da eguale patologia, localizzata nella stesso tratto toracolombare, sottoposti a studio mielografico eseguito con lo Iopamidolo 370.

Tutti gli esami mielografici, effettuati con Iopamidolo 370, selezionati per il confronto, erano stati effettuati presso la medesima struttura (Centro interdipartimentale di Radiologia Veterinaria, Facoltà Medicina Veterinaria di Napoli) con la stessa apparecchiatura radiologica e dallo stesso operatore che ha effettuato gli esami mielografici utilizzando lo Iodixanolo 320mg I/ml.

Al fine di effettuare il confronto tra i mielogrammi, questi sono stati preliminarmente digitalizzati, mediante acquisizione con scanner a 150 dpi. Tutte le immagini, private di dati identificativi, sono state sottoposte, in modo

cieco, alla valutazione di tre lettori con
differente esperienza nella lettura di esami
mielografici:

A - lettore esperto (radiologo)

B - lettore esperto (chirurgo)-

C - lettore non esperto (chirurgo)

sullo stesso monitor LCD 1280x1024 ad alto
contrasto. Ai lettori è stato richiesto di indicare
una diagnosi di sede e tipo di patologia e di
esprimere un giudizio sulla qualità
contrastografica, valutando parametri come la
diffusione del m.d.c. nello spazio subaracnoideo
e la capacità, da parte del m.d.c. di evidenziare
dettagli di piccole dimensioni.

Il giudizio si articolava secondo la seguente
scala di valori:

1 = mediocre

2 = buono

3= ottimo

Il confronto tra i risultati delle letture dei diversi autori è stato effettuato sia confrontando i giudizi di ogni singolo autore per i differenti m.d.c., che unificando i giudizi ottenuti

In entrambe i casi è stato utilizzato il test del χ^2 (tabella 3x2) con livello di significatività posto a $P < 0.05$.

Il grado di concordanza tra il giudizio espresso dai tre lettori è stato valutato mediante test del k di Cohen.

Risultati

Nel periodo considerato sono stati effettuati 56 esami mielografici su altrettanti pazienti.

Grafico 1- Distribuzione del campione per razza

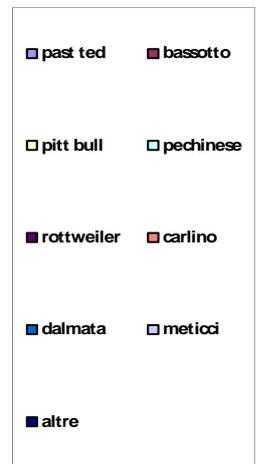
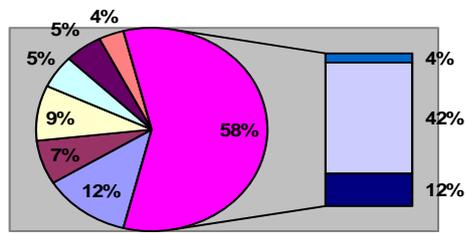
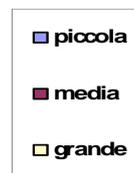
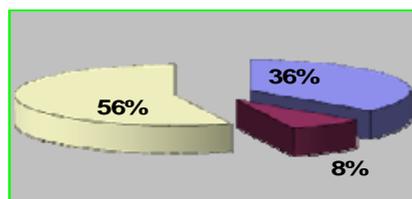


Grafico 2 - distribuzione percentuale del campione per taglia



Il campione è risultato così composto: 32 maschi e 24 femmine di cui 18 sterilizzate, di età compresa tra 2,5 mesi e 13 anni (età media \pm dev.st di $6,39 \pm 2,28$). La distribuzione delle diverse razze e della taglia dei soggetti trattati sono espone in tabella V.

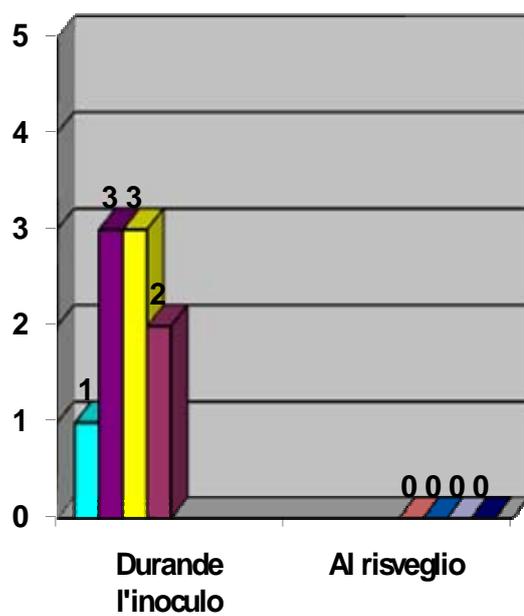
Tutti gli esami mielografici eseguiti sono stati diagnostici tranne uno in cui la procedura è stata inficiata dall'accidentale passaggio del m.d.c. nel canale endimale (canolgramma).

Sono stati effettuati 30 inoculi cervicali, 23 inoculi lombari ed in tre casi, a causa di problemi di sanguinamento in corso di inoculo o per le caratteristiche della patologia, si è reso necessario un doppio inoculo.

Le complicanze osservate (tabella VI) si sono verificate esclusivamente durante la narcosi e nella fase di inoculo del m.d.c. o nei cinque

Grafico 3 - complicanze osservate

N° di soggetti



tachicardia

bradicardia

tachipnea

bradipnea/ apnea

Fascicolazioni

rigidità

convulsioni

peggioramento
neurologico

minuti successivi allo stesso (fase b del periodo 1). In particolare, 2 cani hanno presentato bradipnea, 3 tachipnea, 3 bradicardia, 1 tachicardia e tachiaritmie (3 salve di extrasistoli bigemine).

Tutte alterazioni dei parametri vitali, sono regredite rapidamente e spontaneamente, senza il ricorso ad alcun trattamento farmacologico. Durante la procedura, i valori della pressione arteriosa media, diastolica e sistolica non hanno mai subito variazioni superiori al 20% rispetto ai valori registrati all'induzione.

Tutte le variazioni dei parametri vitali, osservate durante le mielografie, non hanno mai influito sul proseguimento dell'esame diagnostico, in quanto non sono mai state

considerate rilevante ai fini della sopravvivenza del paziente.

Tutti i pazienti hanno avuto un risveglio scervo da R.A. delle tre classi predette (lievi, moderate e gravi).

La media \pm dev.st dei giudizi espressi dai diversi lettori per lo Iopamidolo è risultata di $2,35 \pm 0,71$ mentre per lo Iodixanolo è risultata $2,45 \pm 0,67$.

La valutazione statistica della qualità contrastografica del m.d.c. non ha evidenziato differenze significative tra lo Iodixanolo 320 e lo Iopamidolo 370 sia prendendo in considerazione i giudizi per singolo lettore sia unificando gli stessi (test del X^2 tabella 3×2).

Il grado di accordo nelle letture dei mielogrammi eseguite dai tre clinici è risultato buono ($k=0,82$) tra i due lettori esperti ,mentre i

giudizi del lettore meno esperto in materia si sono discostati da entrambe i precedenti come di seguito riportato:

NL vs FG K = 0,62 .

NL vs ML K =0,59

Le patologie riscontrate durante i 56 esami mielografici sono così distribuite: 29 discopatie (sia cervicali che toracolombari), 9 negativi per patologie compressive, 5 traumi vertebrali (tre fratture, due lussazioni), 4 emboli fibrocartilaginei, 3 neoplasie extradurali, 4 meningiti, 1 sindrome di Wobbler (ipertrofia del legamento flavo).

L'esame mielografico è stato integrato dall'esame TC (mielo TC) in dieci casi.

Dei 56 esami mielografici, 38 (67,8%) non sono stati seguiti da chirurgia, nei restanti 18 pazienti

il reperto chirurgico ha sempre confermato la diagnosi espressa all'esame mielografico



Figura 6 - mielografia in proiezione L-L del tratto toracolombare con Iodixanolo 320 mgI/ml: notare l'intenso edema midollare

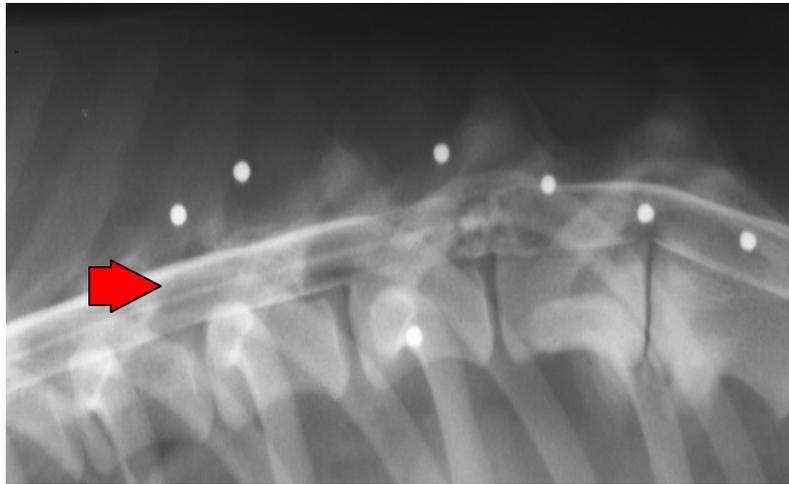


Figura - 7 Notare il "canalogramma"(freccia) da lesione midollare da arma da fuoco

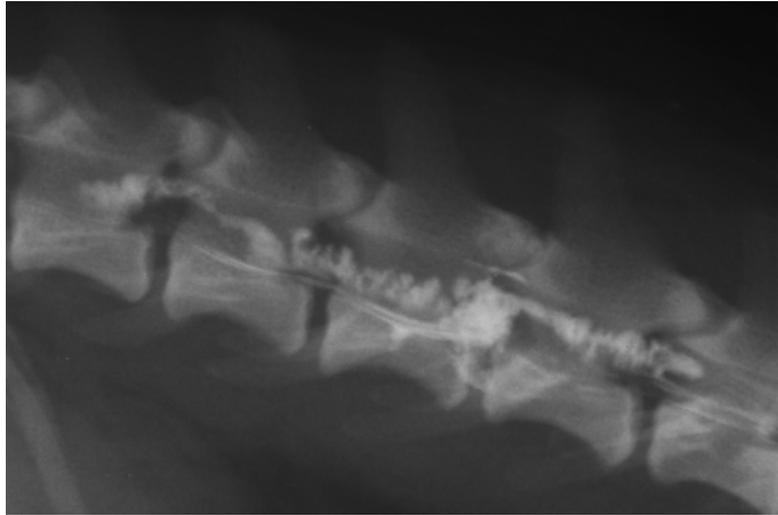


Figura 8 - Mielomalacia: notare la diffusione del mdc nel parenchima midollare



Figura 9 - monitoraggio in corso di mielografia

Discussione

Negli anni vari autori si sono soffermati sui diversi aspetti dell'esame mielografico per vagliarne sia l'influenza sull'incidenza delle R.A. osservate sia la qualità contrastografica dei diversi m.d.c. utilizzati^{3,13-20}.

Sono stati presi in considerazione sia le variabili riguardanti il protocollo anestesiológico^{3,20} la tecnica o lo strumentario utilizzati^{10,12} che le diverse proprietà dei m.d.c.. utilizzati^{3,6,10,18,19,20,24}.

Un'autore sconsiglia l'uso, in premedicazione, di tranquillanti maggiori ed oppioidi in quanto tali farmaci abbasserebbero la soglia di eccitabilità delle cellule dell'SNC favorendo la

comparsa di convulsioni post esame mielografico⁴.

Pareri contrastanti esistono sul ruolo del punto di inoculo (cervicale o lombare) sull'insorgenza di R.A.: alcuni autori riportano una maggiore frequenza di complicanze dopo puntura cervicale⁴ altri, invece, dopo puntura lombare^{14,10}, altri ancora non hanno riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa tra i due siti di inoculo³.

È stato ipotizzato che anche il tipo e la misura dell'ago spinale possano avere un ruolo attivo sull'insorgenza delle R.A¹⁰. Per quanto riguarda le proprietà fisico-chimiche dei m.d.c. è ormai universalmente accettato che i m.d.c. idrosolubili, non ionici sono ben tollerati dai pazienti^{8,21}.

Discorso a parte merita l'iperosmolalità dei m.d.c., in quanto tale proprietà è indicata, dalla maggior parte degli autori, come la principale causa delle R.A. osservabili durante e dopo l'iniezione di m.d.c., mentre da altri ne è stata verificata la buona tollerabilità^{2,3}.

La gran parte degli studi inerenti questo argomento è stata prodotta però in ambito umano e su esami contrastografici che prevedevano l'uso di grandi quantità di m.d.c. iniettate direttamente nel letto vascolare e pertanto a diretto contatto con un tessuto molto sensibile alle variazioni di pressione osmotica (angiografia, coronarografia)⁸.

È presumibile che per la mielografia, oltre all'osmolalità, siano anche altri i fattori che giocano un ruolo importante nel determinismo delle R.A. (velocità di inoculo, repentino

aumento di pressione nello spazio subaracnoideo temperatura del m.d.c., tipo di lesione)³.

Nella nostra casistica non sono state osservate complicanze, di significato clinico rilevante, associate all'impiego del m.d.c. in esame (Iodixanolo 320), se non lievi alterazioni dei parametri vitali, esclusivamente nel periodo immediatamente successivo all'inoculo. Le modificazione dei parametri vitali che si osservano in questa fase dell'esame mielografico potrebbero essere attribuite al repentino aumento di pressione che si verifica nello spazio subaracnoideo con l'introduzione del m.d.c.³.

Sono risultate sempre assenti le complicanze di entità moderata o grave di più frequente di riscontro e maggiormente temute dopo esame

mielografico (fascicolazioni, opistotono, convulsioni, peggioramento delle condizioni neurologiche)^{7,3,21}.

Verosimilmente, la buona tollerabilità dello Iodixanolo è da mettere in relazione alla sua isosmolalità rispetto al liquido cefalorachidiano ed alla sua struttura molecolare, sebbene essa potrebbe dipendere anche da altre caratteristiche fisico-chimiche, suscettibili di ulteriore approfondimento sperimentale.

Il buon grado di accordo tra i lettori con maggiore esperienza nel giudizio sulla capacità contrastografiche dello Iodixanolo e la costante possibilità di esprimere una diagnosi di sede e di lesione da parte degli stessi al termine dell'esame costituiscono un'ulteriore attestazione della validità del prodotto oggetto di valutazione, suggerendone buone

potenzialità di utilizzo routinario nella pratica clinica veterinaria.

Il parziale disaccordo del lettore C, nei confronti dei precedenti può essere spiegato con la minore dimestichezza, da parte di quest'ultimo, nella lettura degli esami mielografici che notoriamente richiedono una notevole esperienza per una corretta valutazione, soprattutto dei dettagli più fini.

La qualità del contrasto radiografico, comunque, è risultata per tutti i lettori sovrapponibile a quella dello Iopamidolo 370, nonostante la minore concentrazione di Iodio/ml. A fronte della ottima tollerabilità e della ottima qualità contrastografica, lo Iodixanolo presenta costi maggiori rispetto ai m.d.c. monomerici triodati, la cui qualità contrastografica risulta direttamente

proporzionale alla concentrazione di ioni Iodio/ml, che a sua volta appare, a giudizio di alcuni autori, correlata positivamente all'insorgenza di complicanze al risveglio^{7,13}. Sebbene quest'ultima affermazione non sia da tutti condivisa e precedenti studi della nostra scuola abbiano dimostrato una buona tollerabilità anche dello Iopamidolo in concentrazioni iperosmolali³, sporadiche R.A., in particolare episodi convulsivi al risveglio, sono segnalati nella pratica quotidiana^{3,4,21}. Qualora l'assenza di R.A. maggiori venisse confermata su una più ampia casistica, la migliore tollerabilità dello Iodixanolo potrebbe giustificare l'introduzione nell'uso clinico-radiologico nella mielografia del cane, a compensazione dei costi maggiori..

Conclusioni

Dai nostri risultati, si conferma, anche per la specie canina l'ottima tollerabilità dello Iodixanolo 320 mg I/ml somministrato per via intratecale, in analogia a quanto riportato in campo umano. Tale risultato è, a nostro avviso, estremamente significativo, data l'assenza di precedenti segnalazioni al riguardo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cinotti F. et al, (1952) *Medicina operatoria veterinaria*, ed. Vallardi, Milano.
- 2) Clutton R. et al, (1887), Severe cardiopulmonary responses following injection into the central canal of the spinal cord of two dogs, *JSAP*, 28, 425-31.
- 3) Cook J.R. et al,(1988), Cerebrospinal fluid, *Clin. Vet. North Am.*,18 (3) 475-499
- 4) Di Martino I.,(2006), *Iter anestesilogico, diagnostico e terapeutico nelle patologie spinali dei piccoli animali*, tesi di laurea
- 5) Fatone G. et al, (1997), Myelography in the dog with non-ionic contrast media at different iodine concentration, *JSAP*, 38,292-294.
- 6) Fatone G. et al, (1999), *O&DV*, 4, 7-11

- 7) Fatone G. et al, La mielografia nei piccoli animali, mezzi di contrasto e tecnica, (1999), O&DV, 3, 5-14.
- 8) Feltrin G.P. et al, (2004), Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse, Radiol Med (suppl 1 al N°4): 8-31.
- 9) Kirberger R.M. et al, (1992), the radiological diagnosis of thoracolumbar disc disease in the Dachhound. Vet. Rad., 33, 5, 255- 61.
- 10) Maly P et al, (1995), Neural tolerance of the nonionic dimmers iodixanol and iotrolan and the nonionic monomer iopamdol during myelography in non-anaesthetised rabbits, Acta Rad., 36, 644-648.

- 11) Meomatino L. et al, (1999),
Determinazione dell'ampiezza dello
spazio subaracnoideo nella cisterna
magna del cane, atti del LIII cong.
Nazionale SISVet
- 12) Palmers y et al, (2002), comparison
in myelography between iodixanol 270
and 320 mg I/ml and iotrolan 300 mg
I/ml: a multicentre, randomised, parallel-
group, double blind, phase III trial, Eur
Radiol.12(3):686-91.
- 13) Pardo A.D. et al, (1988),
Myelography in the cat. A comparison of
cisternal versus lumbar puncture, using
Metrizamide. Vet. Rad., 29 (2) 89-95.
- 14) Passariello,() tecnologia ed associati,
Sorbona

- 15) Patsikas M.N. et al, (1999), Absence of Cerebrospinal fluid abnormalities and spinal cord lesions after iotrolan cervical myelography in normal cats: an open placebo-controlled study, *Zentralbl Veterinarmed*, Oct, 46, (8), 453-7.
- 16) Patsikas M.N. et al, (1999), Absence of postmyelographic adverse effects and high radiographic resolution of iotrolan used in the cervical myelography for the clinically normal cat: an open-placebo controlled study, *Zentralbl Veterinarmed* , Mar, 46, (2), 69-74 Oct;46,(8) : 453-7.
- 17) Pozzi (2005), *Radiologia Veterinaria*, Idelson-Gnocchi, Milano.
- 18) Shimizu J. et al, (2008), The Difference of Contrast Effects of Myelography in Normal Dogs:

Comparison of Iohexol (180 mgI/ml),
Iohexol (240 mgI/ml) and Iotrolan (240
mgI/ml),JVMS, Vol. 70, No. 7 July pp.659-
663

19) Skalpe I.O. et al, (1998),
Myelography with a dimeric (iodixanol)
and monomeric (iohexol) contrast
medium: a clinical multicentre
comparative study, Eur. Radiol., 8, 1054-
1057

20) Tilmant L. et al (1984), Mechanical
aspect of subaracnoid space puncture in
the dog, Vet Rad, 50, 227-32.

21) Van Bree H. et al, comparison of
nonionic contrast agents iohexol and
iotrolan for cisternal myelography in
dogs, (1992), AJVR, Sep; 53 (9) : 1622-6

- 22) Widmer W.R. et al, (1991), Veterinary myelography: a review of contrast media, adverse effects, and technique JAAHA 27, 163-177.
- 23) Widmer W.R. et al, (1989), Iohexol and Iopamidol: new contrast media for veterinary myelography, JAVMA, 194, (12), 415-18