



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento Medicina Animale, Produzioni e Salute

Corso di laurea a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

Sindrome simil-Chiari in cani di razza Cavalier
King Charles Spaniel: studio delle variazioni
morfometriche del cranio e dell'encefalo come
possibili fattori predisponenti allo sviluppo di
idrosiringomielia

Relatore
Prof. Marco Bernardini

Laureanda
Aurora Cocchetto
Matricola n.
1044988

ANNO ACCADEMICO
2016 - 2017

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
1.1. ANATOMIA	5
1.1.1. CRANIO	5
1.1.2. COLONNA VERTEBRALE	10
1.1.3. ENCEFALO	12
Tronco encefalico	13
Emisferi cerebrali	17
Cervelletto	18
1.1.4. MIDOLLO SPINALE	19
1.1.5. MENINGI, VENTRICOLI E LIQUIDO CEFALORACHIDIANO	20
Le meningi	21
Il sistema ventricolare	22
Il liquido cefalorachidiano	23
1.2. SINDROME SIMIL-CHIARI	25
1.2.1. PATOGENESI DELLA SIRINGOMIELIA	27
1.2.2. PREVALENZA E INCIDENZA	32
1.2.3. SEGNI CLINICI	32
1.2.4. DIAGNOSI	34
1.2.5.EREDITABILITÀ	36
1.3. LA RISONANZA MAGNETICA	37
1.4. SCOPO	40
2. MATERIALI E METODI	42
2.1. SELEZIONE DEI CASI	42
2.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA	42
2.3. PROCEDURA DI RISONANZA MAGNETICA, VALUTAZIONE DELLE IMMAGINI ACQUISITE E MISURAZIONI	43
2.4. ANALISI STATISTICA	49
3. RISULTATI	51
3.1. SELEZIONE DEI CASI	51
3.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA	51
3.3. VALUTAZIONE DELLE IMMAGINI ACQUISITE IN RISONANZA MAGNETICA E DELLE MISURAZIONI	52

3.4. ANALISI STATISTICA	53
3.4.1. RISULTATI DELL'ANALISI DELLA DISTRIBUZIONE DEI DATI	53
3.4.2. RISULTATI DELL'ANOVA	53
3.4.3. RISULTATI DELLA RICERCA DEL COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE DI PEARSON PER LE VARIABILI CB E SB E DI UNA EQUAZIONE DELLA REGRESSIONE LINEARE CHE DESCRIVA SB IN FUNZIONE DI CB.....	56
3.4.4. RISULTATI DELL'ANALISI DI ROC	56
3.4.5. RISULTATI DEL CALCOLO DEL KAPPA DI CHOEN	57
3.4.6. RISULTATI DEL TEST DI STUDENT.....	58
4. DISCUSSIONE.....	59
4.1. SELEZIONE DEI CASI.....	59
4.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA.....	59
4.3. VALUTAZIONI CIRCA LE IMMAGINI ACQUISITE E MISURAZIONI	63
4.4. ANALISI STATISTICA	67
4.4.1. DISTRIBUZIONE DEI DATI.....	67
4.4.2. ANOVA.....	67
4.4.3. COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE DI PEARSON E EQUAZIONE DELLA REGRESSIONE LINEARE.....	69
4.4.4. ANALISI ROC	70
4.4.5. IL KAPPA DI CHOEN	70
4.4.6. TEST DI STUDENT	72
5. CONCLUSIONI	74
6. BIBLIOGRAFIA	76
6.1. TESTI CONSULTATI	76
6.2. BIBLIOGRAFIA SPECIFICA	77

1. INTRODUZIONE

1.1. ANATOMIA

1.1.1. CRANIO

Lo scheletro della testa, o cranio, è costituito da una serie di singoli elementi ossei, soprattutto pari, che formano complessivamente una rigida struttura cava che ospita l'encefalo e gli organi sensoriali della vista, dell'udito, dell'equilibrio e del gusto. Nel cranio sono inoltre contenute le prime vie dell'apparato respiratorio e di quello digerente. Sulle superfici ossee libere si inseriscono i muscoli facciali e quelli masticatori. I singoli elementi ossei del capo sono saldamente uniti fra loro soprattutto per mezzo di suture ossee e formano, complessivamente, la scatola cranica. Con questa si articolano la mandibola e l'apparato ioideo. (Liebich et al., 2005)

Il cranio si suddivide in una porzione che avvolge l'encefalo (neurocranio) e in un'altra porzione che forma la faccia e circonda altre importanti strutture (splanocranio).

Il cranio differisce maggiormente tra le varie razze di cani che in altre specie di mammiferi, per questo motivo, la craniometria nel cane assume una grande importanza nel caratterizzare le diverse razze e incroci. Vengono riconosciuti alcuni punti del cranio utili a effettuare misurazioni lineari (Fig. 1). I più importanti sono:

- Inion: punto centrale superficiale della protuberanza occipitale esterna.
- Bregma: punto di giunzione nel piano mediano delle suture frontoparietali destra e sinistra, o punto di incrocio delle suture coronale e sagittale.
- Nasion: punto di giunzione nel piano mediano delle suture nasofrontali destra e sinistra.
- Prosthion: termine rostrale della sutura interincisiva, localizzata tra le radici degli incisivi centrali dell'arcata superiore.
- Prognion: porzione più rostrale della mandibola, a livello dell'articolazione intermandibolare, localizzata tra le radici degli incisivi centrali dell'arcata inferiore.

- Basion: punto mediano del margine ventrale del forame magno.
- Centro del meato acustico esterno.

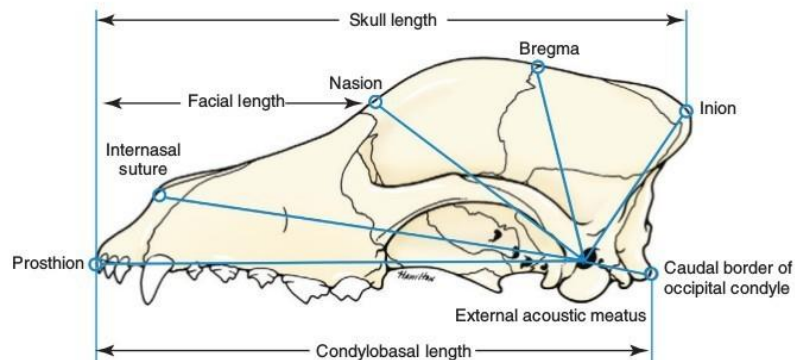


Figura 1. Cranio, visione laterale che mostra alcuni punti utili ad effettuare misurazioni morfometriche.

Tre termini vengono frequentemente usati per indicare cani con caratteristiche differenti:

- Dolicocefalo significa "dalla testa lunga e stretta". Alcuni esempi: Collie, Levrieri.
- Mesocefalo è un cane dalla testa di medie proporzioni. Esempi di razze che rientrano in questa categoria sono: Beagle, Setter.
- Brachicefalo significa "dalla testa corta e larga". Alcune razze che rientrano in questa categoria sono: Boston Terrier, Pechinese.

La testa del cane varia di più in forma e dimensioni di quanto varino le altre parti dello scheletro. Le differenze nello sviluppo scheletrico facciale tra le razze sono rivelate dalla craniometria. La faccia dei brachicefali non è solo più corta ma anche più larga che nelle razze più pesanti e dal muso più lungo. Anche se la parte del cranio che avvolge l'encefalo varia di meno in grandezza, frequentemente si sviluppa in modo asimmetrico. La parte più aborale del cranio è la più prona a mostrare irregolarità di sviluppo. Più una razza differisce dal progenitore ancestrale, più è facile sviluppi anomalie. Questo è particolarmente vero per le razze a cranio tondo.

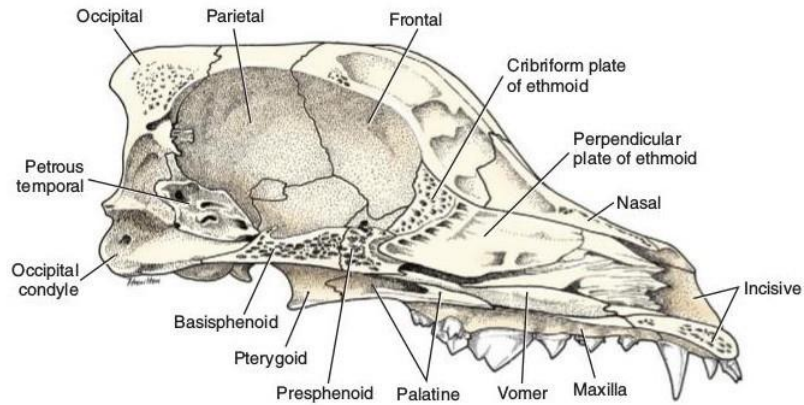


Figura 2. Ossa del cranio, visione mediale in sezione sagittale.

La cavità cranica (Fig. 2 e 3) contiene l'encefalo con le sue meningi e i suoi vasi. I confini della cavità cranica possono essere considerati il tetto, la base, la parete aborale, la parete orale e quelle laterali. Il tetto del cranio viene chiamato calvario. È formato dalle ossa parietali e frontali, ma aboralmente anche il processo interparietale dell'osso occipitale contribuisce alla sua formazione. I due terzi orali della base del cranio sono formati dalle ossa sfenoidi, il terzo aborale dal basioccipitale. La parete aborale è formata dall'osso occipitale, il confine orale dalla lamina cribrosa dell'etmoide. La parete laterale di ciascun lato è formata dalle ossa temporali, parietali e frontali, ma anche lo sfenoide e l'occipitale contribuiscono alla sua formazione, rispettivamente ventralmente e aboralmente. La superficie interna della cavità cranica è caratterizzata dalle impronte digitali delle circonvoluzioni cerebrali, da rilievi irregolari e da depressioni ed impronte vascolari. La base della cavità cranica è suddivisa in una fossa anteriore, media e posteriore.

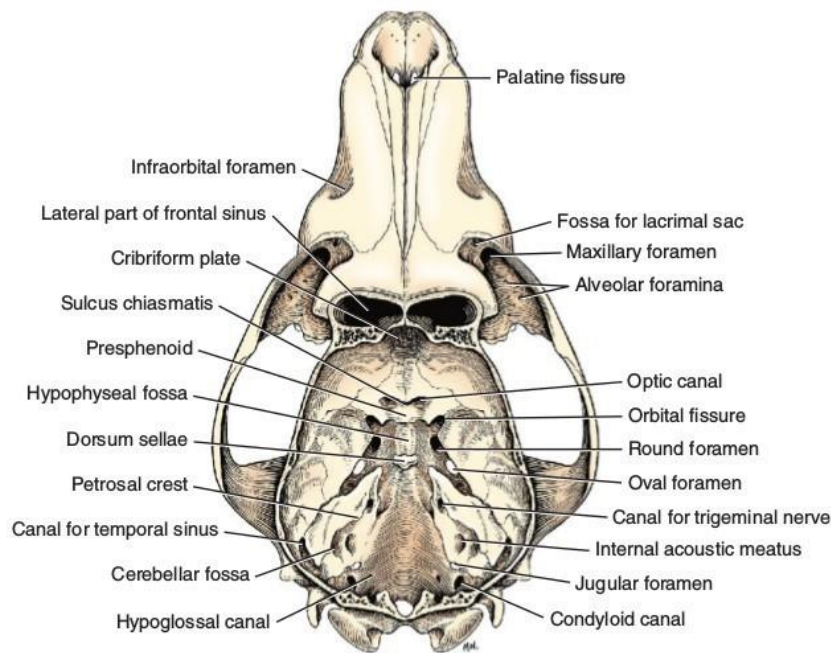


Figura 3. Cranio dopo rimozione del calvario, visione dorsale.

La *fossa cranica anteriore* contiene i bulbi olfattori e parte dei lobi frontali dell'encefalo. È delimitata oralmente dalla lamina cribrosa, perforata da numerose aperture. Il corpo trasverso concavo dell'osso sfenoide forma la maggior parte del pavimento di questa fossa. I canali ottici destro e sinistro divergono dirigendosi rostralmente all'osso presfenoide. Il solco del chiasma ottico si trova tra il termine aborale dei canali ottici. La porzione ossea localizzata sopra la parte orale del solco chiasmatico è la cresta sfenoidale. La *fossa cranica media* è situata ad un livello più ventrale. Il corpo del basisfenoide forma il suo pavimento. Aboralmente è limitata dalle superfici rostr dorsali della porzione petrosa dell'osso temporale, che termina medialmente nella cresta petrosa. Le fessure orbitali sono aperture laterali, divergenti sul lato laterale dei processi clinoidi rostrali. L'insieme delle strutture sulla superficie dorsale del basisfenoide che circondano l'ipofisi sono chiamate sella turcica. La fossa ipofisaria, all'interno della quale si trova la ghiandola pituitaria, è una depressione poco profonda dell'osso basisfenoide, localizzata tra il presfenoide e il dorso della sella. I lobi temporali dell'encefalo riempiono ampiamente le parti laterali della fossa cranica media.

La *fossa cranica posteriore* è formata dalla superficie dorsale dell'osso basioccipitale ed è localizzata aboralmente alla fossa cranica media. È circondata oralmente dal dorso della sella, aboralmente termina nel forame magno. La sua superficie dorsale è concava e accoglie il ponte, il midollo allungato e i vasi. Lateralmente esiste una consistente fessura tra la regione apicale della porzione petrosa dell'osso temporale e le ossa basioccipitali. Nella porzione aboromediale di questa fessura è localizzata la fessura petrooccipitale. Il canale petrooccipitale, così come il carotideo si aprono al termine rostrale di questa fessura. Quest'ultimo canale è localizzato lateralmente al canale petrooccipitale, al quale assomiglia per dimensioni e forma. Il canale del nervo trigemino è localizzato al termine rostrale della porzione petrosa dell'osso temporale ed è quasi orizzontale. Aborolateralmente al canale del nervo trigemino è localizzato il poro acustico interno, che porta al meato acustico interno. Dorsolateralmente è presente la fossa cerebellare che si presenta variabilmente sviluppata. Al termine aborale della fessura petrooccipitale troviamo il forame giugulare. Aboromedialmente a questa apertura è presente una piccola apertura interna: il canale ipoglosso. Il canale condiloideo è localizzato tra la porzione mediale e quella laterale dell'osso occipitale.

In generale, la fossa cranica forma il pavimento della cavità cranica. La porzione rimanente del cranio è caratterizzata internamente da depressioni lisce e rilievi irregolari in corrispondenza dei giri e dei solchi cerebrali. Il solco vascolare, per l'arteria e la vena meningea media inizia dal forame ovale e si ramifica dorsalmente. Le estremità della cresta petrosa e del tentorio osseo servono all'attacco del tentorium cerebelli, che separa l'encefalo dal cervelletto. Il solco del seno trasverso si estende dal tentorio alla sutura tra le porzioni petrose e squamose dell'osso temporale. Il canale del seno trasverso è nella porzione dorsomediale dell'osso occipitale. Si apre nel solco del seno trasverso, che continua ventrolateralmente al meato temporale, che porta all'esterno attraverso il forame retroglenoideo. Il forame per il seno sagittale dorsale è di solito un'apertura singola. La cresta sagittale interna è una cresta mediana, bassa e liscia che si protrae poco oralmente dalla protuberanza occipitale interna e permette l'attaccamento della falce cerebrale. Ventralmente alla protuberanza occipitale interna è presente l'impronta del verme cerebellare. (Evans, 2013)

1.1.2. COLONNA VERTEBRALE

La colonna vertebrale consiste di circa 50 ossa irregolari, le vertebre, organizzate in 5 gruppi: 7 cervicali, 13 toraciche, 7 lombari, 3 sacrali e 20 caudali, anche se il numero di queste ultime è spesso incostante e dipende dalla razza. Tutte le vertebre, eccezion fatta per le sacrali, rimangono separate e si articolano tra di loro. Le tre vertebre sacrali, invece, sono fuse a formare l'osso sacro. Le vertebre proteggono il midollo spinale e le radici dei nervi, contribuiscono al supporto meccanico della testa, e forniscono una superficie d'attacco per i muscoli. Nonostante il movimento tra vertebre contigue sia piuttosto limitato, la colonna vertebrale nel suo insieme si presenta considerevolmente flessibile. Una vertebra tipica consiste di a) un corpo; b) un arco vertebrale, formato dai peduncoli destro e sinistro, e dalle lamine; c) vari processi per le connessioni con muscoli e articolazioni, tra cui i processi trasversi, spinosi, articolari, accessori e mammillari.

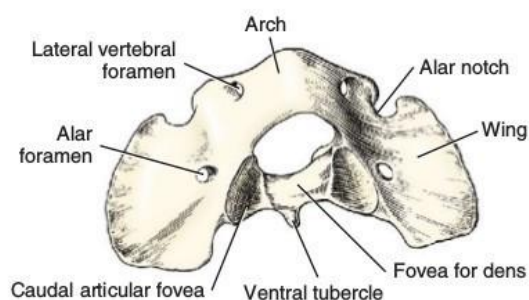


Figura 4. Atlante di cane adulto, visione caudodorsale.

Ai fini della presente tesi si preferisce approfondire unicamente l'anatomia delle vertebre cervicali. Le prime due vertebre cervicali differiscono molto sia l'una rispetto all'altra, sia in confronto alle altre vertebre cervicali. L'*atlante* (Fig. 4) è la prima vertebra cervicale ed è atipica sia per struttura che per funzione. Essa si articola con la scatola cranica cranialmente e con l'epistrofeo caudalmente. Le sue principali particolarità sono i processi articolari modificati che avvolgono i condili occipitali, le espansioni laterali a forma di ala, l'assenza del processo spinoso, un corpo di dimensioni così ridotte da formare un arco ventrale. La spessa porzione laterale dell'atlante è conosciuta come massa laterale, che in ognuno dei due lati unisce l'arco dorsale all'arco ventrale. I processi trasversi a conchiglia, conosciuti come ali dell'atlante, si proiettano dalle masse laterali. Altre sporgenze dell'atlante sono il tubercolo dorsale, localizzato al termine craniale dell'arco dorsale, e il tubercolo ventrale, che troviamo al termine caudale dell'arco ventrale. La fovea articolare craniale consiste di due cavità condiloidee che si articolano con i condili occipitali del cranio formando un'articolazione i cui movimenti principali sono di flessione ed estensione. La fovea articolare caudale consta di due cavità glenoidee

poco profonde che formano l'articolazione con la seconda vertebra cervicale, la quale permette movimenti rotatori della testa. Nella superficie dorsale dell'arco ventrale dell'atlante troviamo la fovea dentis, una depressione mediana che alloggia il processo odontoideo della seconda vertebra cervicale. Quest'area si fonde con l'area articolare sulla superficie caudale delle masse laterali, la fovea articolare caudale.

L' *epistrofeo* (Fig. 5) è la seconda vertebra cervicale e possiede un imponente processo spinoso dorsale di forma allungata, che sovrasta le superfici articolari craniali e caudali della vertebra. L'epistrofeo possiede una sporgenza ossea in posizione cranio-ventrale, detta processo odontoideo o dente, che si appoggia sulla fovea dentis dell'atlante e viene tenuto in sede dal legamento trasverso. Le superfici articolari craniali dell'epistrofeo sono localizzate

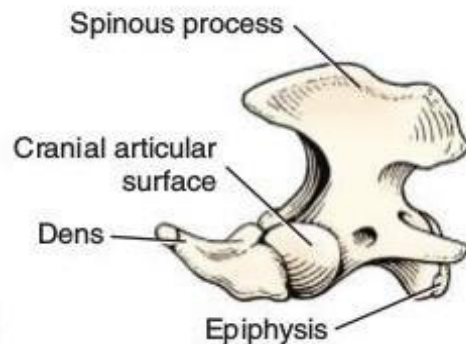


Figura 5. *Epistrofeo di cane adulto, visione laterale.*

lateralmente al termine craniale del corpo vertebrale. I processi articolari caudali sono estensioni ventro-laterali dell'arco vertebrale e del processo spinoso.

Le vertebre cervicali *terza, quarta e quinta* differiscono leggermente l'una dall'altra. I processi spinosi si fanno mano a mano più alti procedendo caudalmente, le lamine sono particolarmente larghe nella terza vertebra cervicale ma gradualmente diventano sempre più corte e strette a livello delle rimanenti vertebre del gruppo. Dei tubercoli sono presenti a livello dei processi articolari caudali, che sporgono sempre meno procedendo

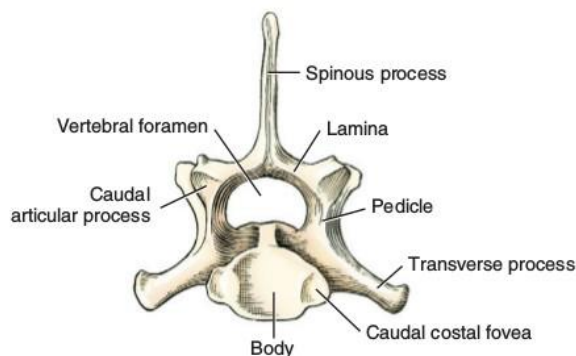


Figura 6. *Settima vertebra cervicale, visione caudale.*

caudalmente. I processi trasversi sono due, leggermente inclinati, di modo che la porzione caudale sia leggermente più dorsale a quella craniale. I processi trasversi della quinta vertebra cervicale sono i più corti.

La *sesta* vertebra cervicale si presenta con un processo spinoso più alto delle precedenti, ma ciò che la differenzia di più

dalle altre vertebre sono dei processi trasversi di notevoli dimensioni, appiattiti nella loro porzione caudale, che si estendono ventro-lateralmente.

La *settima* (Fig. 6) e ultima vertebra cervicale possiede il processo spinoso più alto tra tutte le vertebre cervicali. (Evans, 2013)

1.1.3. ENCEFALO

Il sistema nervoso informa l'animale circa l'ambiente interno ed esterno e origina le risposte rivolte nei confronti di questo ambiente. Le cellule che costituiscono il sistema nervoso centrale sono specializzate nel ricevere stimoli, attraverso recettori e organi di senso, nel trasmettere e immagazzinare informazioni e nel rispondere agli stimoli.

Le cellule che formano il sistema nervoso sono di due tipi: a) i neuroni, che ricevono e trasmettono l'impulso; b) le cellule della glia, con funzioni di supporto strutturale, di nutrizione e di prevenzione della diffusione dell'impulso tra neuroni che non sono connessi tra loro. Il sistema nervoso è suddiviso in un sistema nervoso centrale (SNC), formato da encefalo e midollo spinale, e in un sistema nervoso periferico (SNP) costituito dai nervi cranici e spinali.

Con il termine *nervo* si intende un insieme di processi neuronali, gli assoni, localizzati nel SNP. Oltre ad assoni un nervo contiene le cellule di Schwann, con funzioni di supporto e isolamento, e il tessuto connettivo organizzato in endonevrio, perinevrio, epinevrio. Questi nervi connettono il SNC con diverse strutture dell'organismo animale. La maggior parte dei nervi sono macroscopicamente visibili. Un *nucleo* è un insieme di corpi cellulari neuronali all'interno del SNC. Un *ganglio*, invece, è un insieme di corpi cellulari neuronali all'esterno del SNC, accompagnati dalle loro cellule di supporto e dal tessuto connettivo.

Il tessuto nervoso dell'encefalo è costituito da neuroni e cellule gliali che formano la sostanza grigia e la sostanza bianca. La sostanza grigia presente superficialmente a livello di emisferi cerebrali e cervelletto è chiamata corteccia. Gli assoni mielinizzati costituiscono la sostanza bianca, che generalmente viene suddivisa in tratti, fascicoli o strie. La regione in cui sostanza bianca e grigia si mescolano viene chiamata formazione reticolare.

L'encefalo si sviluppa da tre ingrossamenti del tubo neurale al suo termine rostrale. Tali ingrossamenti originano il prosencefalo, il mesencefalo e il rombencefalo. Il prosencefalo si differenzia ulteriormente portando alla formazione di telencefalo, diencefalo; analogamente, il rombencefalo dà origine a metencefalo (ponte e cervelletto) e

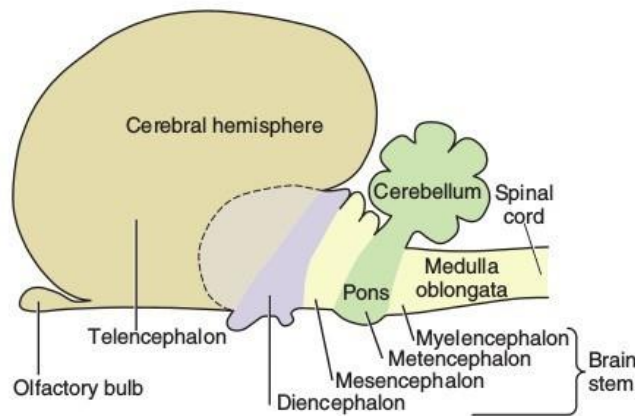


Figura 7. Rappresentazione schematica delle principali porzioni dell'encefalo.

mielencefalo (midollo allungato). Al termine del suo sviluppo, l'encefalo è suddivisibile in tre grandi regioni: emisferi cerebrali (originati dal prosencefalo), il cervelletto (dalla porzione dorsale del metencefalo) e tronco encefalico (dal mesencefalo e dalle rimanenti porzioni del prosencefalo e del rombencefalo) (Fig. 7).

L'encefalo e il midollo spinale costituiscono il SNC, 12 paia di nervi cranici emergono dall'encefalo e escono dalla cavità cranica per innervare la testa, alcuni muscoli del collo e i visceri della cavità toracica e addominale. (Evans, 2013)

Tronco encefalico

Il tronco encefalico occupa la fossa medioposteriore della cavità cranica. Tutti i nervi cranici hanno origine nel tronco encefalico, eccezion fatta per i nervi olfattori. La porzione più craniale del tronco encefalico è connessa agli emisferi cerebrali attraverso la capsula interna, una massa di assoni mielinizzati. Il tronco encefalico è connesso al cervelletto attraverso assoni che corrono nei tre peduncoli cerebellari. Caudalmente il tronco encefalico si continua nel midollo spinale. Una visione ventrale del tronco encefalico permette di evidenziare i nervi cranici che da esso emergono.

Il *midollo allungato* è la porzione più caudale, caratterizzata dalla presenza delle piramidi, due bande paramediane, longitudinali e ventrali, di sostanza bianca. Sette nervi cranici emergono dal midollo allungato.

Rostralmente al midollo allungato, il *ponte* è visibile macroscopicamente come una fascia che attraversa orizzontalmente la superficie ventrale della parte intermedia del tronco encefalico. Tra i nuclei del ponte, troviamo il nucleo pontino del nervo trigemino (NC V), che è il nucleo principale del trigemino. Rostralmente al ponte, la superficie ventrale del *mesencefalo* presenta una fossa interpeduncolare mediana tra i peduncoli cerebrali visibili come due rilievi che convergono a forma di V. La superficie ventrale di ogni peduncolo è ricoperta da un'area di sostanza bianca chiamata *crus cerebri*. Il nervo oculomotore (NC

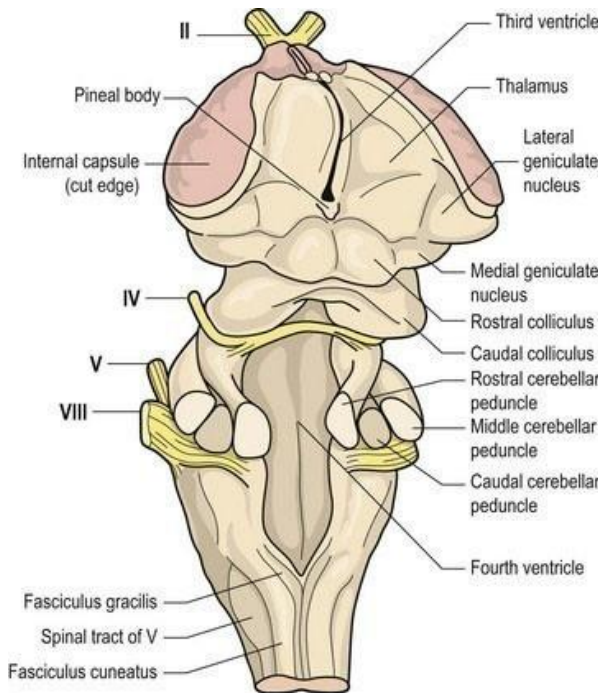


Figura 8. Visione dorsale del tronco encefalico.

III) e il nervo trocleare (NC IV) originano dal mesencefalo, il primo emerge caudalmente ai corpi mammillari e lateralmente ai peduncoli cerebrali, il secondo emerge dalla superficie dorsale del tronco encefalico. Il *diencefalo* è la porzione più rostrale del tronco encefalico, la sua superficie ventrale è caratterizzata dai corpi mammillari caudalmente, il chiasma ottico rostralmente e tra questi due c'è un infundibulo che connette il tronco encefalico all'ipofisi. Rostralmente al chiasma ottico, il nervo ottico (NC II) si dirige al bulbo oculare.

Dorsalmente il tronco encefalico è ricoperto rostralmente dagli emisferi cerebrali e caudalmente dal cervelletto. Visto dall'alto (Fig. 8), una volta rimosso il cervelletto, troviamo una fossa romboidale che è il pavimento del quarto ventricolo, formato dalla superficie dorsale del midollo allungato e del ponte. Ai lati del pavimento del quarto ventricolo si trovano i peduncoli cerebellari. La superficie dorsale del mesencefalo presenta due paia di collicoli, craniali e caudali. Il diencefalo è caratterizzato dai due talami di destra e di sinistra con forma ovoidale e asse maggiore rostro-caudale. Più caudalmente, il metatalamo è costituito dai corpi genicolati mediali e laterali.

I nuclei dei nervi cranici formano colonne cellulari longitudinali che si estendono a partire dal mesencefalo e proseguono caudalmente, anche entrando nel midollo spinale.

Il tronco encefalico è caratterizzato, infine, da ampie regioni di *formazione reticolare* dove sostanza bianca e grigia si mescolano a formare un'ampia rete di neuroni. (Evans, 2013)

Midollo allungato

Il midollo allungato è formato dai nuclei, dalle colonne e dalla formazione reticolare. I nuclei motori somatici sono posti vicino al piano mediano e, appena più lateralmente, si trovano quelli di tipo motore viscerale generale e motore viscerale speciale. Ancora più lateralmente si posizionano, nell'ordine, le colonne sensitiva viscerale generale, sensitiva viscerale speciale, sensitiva somatica generale e, infine, sensitiva somatica speciale. (Cozzi et al., 2009)

La porzione del midollo allungato a livello di giunzione spinomidollare ha alcune caratteristiche che la fanno assomigliare al midollo spinale, con il quale si continua. In una sezione trasversa possiamo notare il canale centrale, la sostanza bianca in superficie, la sostanza grigia centrale che si estende lateralmente, una fessura mediana ventrale, un solco mediano dorsale e un setto. A livello della giunzione spinomidollare troviamo la decussazione delle piramidi, punto in cui, macroscopicamente, le piramidi sembrano incrociarsi e “perdersi” l'una nell'altra. In questa sede si verifica l'incrocio delle fibre corticospinali. Ogni piramide consiste di assoni mielinizzati che originano dai corpi cellulari neuronali nella corteccia cerebrale. Gli assoni dalle piramidi vanno al midollo allungato (assoni corticonucleari e corticoreticolari) o al midollo spinale (assoni corticospinali).

Il quarto ventricolo è localizzato a livello midollo allungato e ponte. Caudalmente, la regione dove il quarto ventricolo si restringe fino a divenire un punto è l'obex. Subito rostralmente all'obex, le pareti del ventricolo sono costituite dall'area postrema, una regione di sostanza grigia densamente vascolarizzata che possiede capillari fenestrati, serve da centro ematico e non ha una barriera emato-encefalica. Il pavimento del quarto ventricolo, di forma romboidale, ha un solco mediano; due solchi lo separano dalle pareti laterali, costituite oralmente dai peduncoli cerebellari craniali e aboralmente dai peduncoli cerebellari caudali. Il tetto del quarto ventricolo è costituito dalla tela corioidea che, oralmente, si connette ai peduncoli cerebellari craniali formando il velo midollare craniale. Aboralmente, il velo midollare caudale costituisce il tetto del quarto ventricolo.

A livello di velo midollare caudale originano i plessi corioidei del quarto ventricolo. Parte del liquido cefalorachidiano entra nel canale centrale, ma la maggior parte di esso si sposta nello spazio subaracnoideo, uscendo dal quarto ventricolo attraverso i forami laterali e il forame centrale. Il plesso corioideo si estende anche in queste aree per secernere direttamente nello spazio subaracnoideo. (Evans, 2013)

Ponte

Il ponte, visibile macroscopicamente come una fascia che attraversa orizzontalmente la superficie ventrale della parte intermedia del tronco encefalico, consiste di una parte dorsale e una porzione ventrale caratterizzata da fibre pontine trasverse. Le fibre pontine che corrono lungo la superficie ventrale si continuano nei peduncoli cerebellare medi. (Evans, 2013)

Mesencefalo

Il mesencefalo è attraversato dall'acquedotto mesencefalico che, circondato dal grigio periacqueduttale, connette il terzo al quarto ventricolo. Il tetto del mesencefalo, che va dalla superficie dorsale fino ad un piano orizzontale tangente all'acquedotto, è costituito da coppie di collicoli, craniali e caudali. La regione localizzata ventralmente al tetto e all'acquedotto è formata da una coppia di peduncoli cerebrali. Dorso-ventralmente ogni peduncolo è caratterizzato da tre regioni: a) il tegmento; b) la sostanza nera, che presenta una porzione compatta e una reticolare; c) una porzione ventrale detta base o piede. (Evans, 2013)

Diencefalo

Il diencefalo costituisce la porzione rostrale del tronco encefalico. È connesso bilateralmente ad ogni emisfero cerebrale attraverso la capsula interna. Il diencefalo può essere suddiviso in cinque regioni: il talamo, il metatalamo, l'ipotalamo, l'epitalamo, il subtalamo. Il talamo è costituito da due masse ovoidali situate a lato del terzo ventricolo e unite da una massa intermedia che attraversa la cavità del terzo ventricolo. Il metatalamo è costituito dai corpi genicolati mediali e laterali, specializzati rispettivamente nell'udito e nella vista. L'ipotalamo è situato ventralmente al talamo e medialmente al subtalamo e occupa le pareti e il pavimento del terzo ventricolo. Controlla l'ipofisi, regolando le

secrezioni endocrine. L'epitalamo include le strie midollari, la ghiandola pineale e il complesso abenulare. Il subtalamo è la regione del diencefalo ventrale al talamo e laterale all'ipotalamo. Comprende la zona incerta, il nucleo subtalamico e le porzioni di sostanza bianca che circondano questo e altri nuclei.

Il terzo ventricolo divide le due metà del diencefalo, eccetto laddove si trova l'adesione intertalamica. Il terzo ventricolo comunica aboralmente con l'acquedotto mesencefalico. Un forame interventricolare destro e uno sinistro gli permettono di comunicare con i ventricoli laterali. Ventralmente, il terzo ventricolo presenta un recesso ottico, un recesso infundibolare e un recesso intermammillare. (Evans, 2013)

Emisferi cerebrali

Gli emisferi cerebrali derivano dal telencefalo embrionale. Una fessura trasversa cerebrale, occupata dal *tentorium cerebelli*, separa il cervello dal cervelletto. Una fessura cerebrale longitudinale separa l'emisfero destro dal sinistro, che sono però connessi, lungo la linea mediana, da fibre commessurali che formano il corpo calloso, la commessura rostrale, le commessure ippocampali.

Ogni emisfero è costituito da sostanza grigia superficialmente, chiamata corteccia cerebrale, che circonda la sostanza bianca sottostante, la quale contiene accumuli di sostanza grigia profondamente, chiamati nuclei della base; inoltre in ogni emisfero sono presenti dei ventricoli laterali, riempiti di liquido cefalorachidiano. La porzione ventrale degli emisferi è chiamata rinencefalo a causa del suo ruolo nella funzione olfattoria, molte strutture limbiche sono qui presenti. La superficie di ciascun emisfero è caratterizzata da porzioni rilevate, chiamate circonvoluzioni, separate da depressioni, chiamate solchi.

Esistono tre tipi di corteccia: l'archicorteccia, che è associata all'ippocampo; la paleocorteccia, che, come la precedente, si trova nel rinencefalo e presenta tre strati cellulari; la neocorteccia, che è la corteccia predominante e filogeneticamente più evoluta, che ha sei strati di cellule.

La sostanza bianca di ciascun emisfero cerebrale consiste di assoni mielinizzati categorizzati in neuroni associativi, commessurali o di proiezione.

Infine, i ventricoli laterali all'interno di ogni emisfero comunicano con il terzo ventricolo attraverso il forame interventricolare. Essi si estendono rostro-ventralmente attraverso un corno rostrale e caudo-ventralmente attraverso un corno temporale. (Evans, 2013)

Cervelletto

Il cervelletto (Fig. 9) è la componente dorsale del metencefalo. Esso è organizzato in un verme mediano e due strutture laterali, dette emisferi cerebellari. Il cervelletto può essere ulteriormente suddiviso in lobi e lobuli separati da fessure. La superficie cerebellare è



Figura 9. Sezione mediana del cervelletto.

caratterizzata dalla presenza di circonvoluzioni chiamate folia, separate da dei solchi. Una fessura ovulonodulare divide il cervelletto in un piccolo lobo flocculonodulare e in un corpo cerebellare. Il corpo è suddiviso dalla fessura primaria in un lobo craniale ed uno caudale. Questi tre lobi sono filogeneticamente e funzionalmente distinti. Il lobo flocculonodulare funziona da nucleo vestibolare; il lobo craniale si connette con il midollo spinale e regola la postura e l'andatura; il lobo caudale si connette con l'encefalo anteriore e regola i movimenti volontari, inclusa la preparazione al movimento.

Le maggiori componenti istologiche del cervelletto sono la corteccia, la sostanza bianca e i nuclei. La corteccia cerebellare è costituita da tre aree filogeneticamente di età diverse: l'archicerebello, il paleocerebello ed il neocerebello. La sostanza grigia superficiale è formata da tre strati cellulari: lo strato molecolare, superficiale, lo strato delle cellule del Purkinje, intermedio e lo strato dei granuli, più profondo. Gli assoni delle cellule del Purkinje sono i soli efferenti dalla corteccia cerebellare e terminano nei nuclei cerebellari, o nei nuclei vestibolari nel caso della corteccia flocculonodulare.

In sezione mediana la sostanza bianca ha l'aspetto di rami di un albero e viene chiamata arbor vitae. In essa sono presenti, per ogni emisfero, tre *nuclei cerebellari*. In senso medio-laterale essi sono: nucleo del fastigio, nucleo interposito, nucleo dentato. Eccezion fatta per gli assoni delle cellule di Purkinje del lobo flocculonodulare, diretti ai nuclei vestibolari, tutti gli assoni efferenti che lasciano il cervelletto originano dai nuclei

cerebellari. Tutte le fibre che afferiscono al cervelletto si dirigono alla corteccia cerebellare, mandando anche collaterali ai nuclei cerebellari.

Il cervelletto è collegato al tronco encefalico attraverso tre *peduncoli cerebellari* che raggruppano assoni afferenti ed efferenti. Il peduncolo cerebellare caudale contiene assoni sia afferenti che efferenti e connette il cervelletto al ponte, al midollo allungato e al midollo spinale. Il peduncolo cerebellare medio è formato da proiezioni dirette alle zone cerebellari paravermiana e laterale dai corpi cellulari dei nuclei pontini controlaterali. Il peduncolo cerebellare craniale è costituito da assoni efferenti dai nuclei interposito e dentato al tronco encefalico, nonché da alcuni assoni afferenti diretti al midollo spinale. (Evans, 2013)

1.1.4. MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale (Fig. 10) consiste in un lungo tubo di tessuto nervoso contenuto nel canale vertebrale, costituito dai corpi e dalle lamine delle vertebre. Il midollo spinale non presenta le stesse dimensioni per tutta la sua estensione: infatti, procedendo in senso cranio-caudale, si evidenziano una diminuzione progressiva del diametro e un

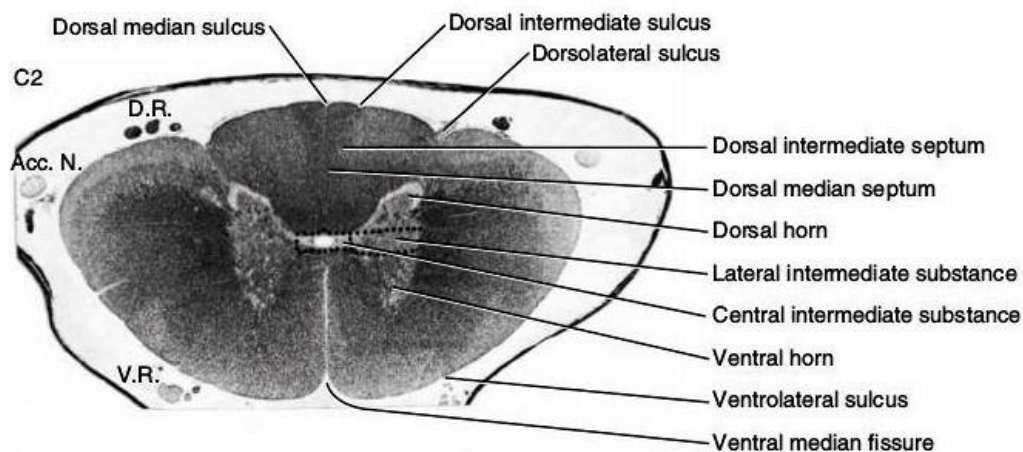


Figura 10. Caratteristiche morfologiche del midollo spinale in sezione trasversale, a livello di seconda vertebra cervicale.

appiattimento in senso dorsoventrale, ma soprattutto si osservano due ingrossamenti, dette intumescenze, in corrispondenza di quei tratti di midollo che danno origine all'innervazione degli arti. Il midollo spinale termina assottigliandosi sempre più: l'ultimo tratto è perciò detto cono midollare. Da qui si origina il filum terminale, struttura

filiforme che si dirige caudalmente per ancorare il midollo spinale alla lamina delle vertebre coccigee. (Bernardini, 2010)

Al centro del midollo spinale troviamo il *canale centrale*, riempito da liquido cefalorachidiano e circondato da cellule ependimali. Il canale è leggermente allargato alla terminazione caudale del midollo spinale, dove forma un ventricolo terminale.

A circondare immediatamente il canale centrale è la *sostanza grigia*, composta da corpi neuronali, da brevi fibre amieliniche e da cellule gliali. Ha un'irrorazione capillare ricca e contiene solo qualche assone mielinizzato. In sezione trasversale, la sostanza grigia ricorda le ali di una farfalla, la cui componente dorsale, che prende nome di corno dorsale, è connessa alla ventrale, detta corno ventrale, attraverso la sostanza intermedia. Questa si unisce con la controlaterale attraversando la linea mediana dorsalmente e ventralmente e formando la commessura grigia. Nei segmenti toracici e lombari craniali, la sostanza intermedia laterale si proietta in ciascun lato nella circostante sostanza bianca formando il corno laterale.

La *sostanza bianca* è posizionata superficialmente nel midollo spinale. Essa ospita assoni mielinizzati, ma ne sono presenti anche di non mielinizzati, nonché oligodendrociti, astrociti e vasi sanguigni. La sostanza bianca di ogni metà del midollo spinale è divisa in tre funicoli: il funicolo dorsale, il funicolo ventrale e il funicolo laterale. Gli assoni mielinizzati che si dirigono da una metà del midollo spinale verso l'altra costituiscono la commessura bianca, situata ventralmente alla commessura grigia e unisce i funicoli ventrali destro e sinistro.

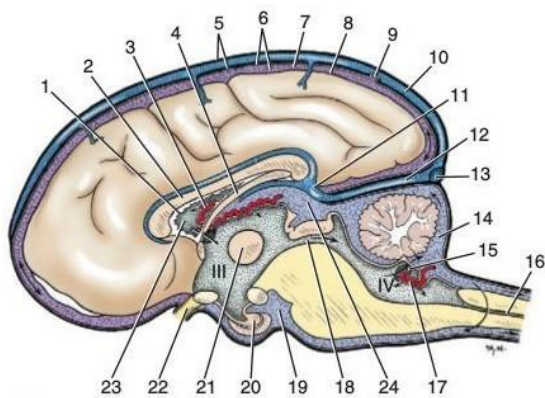
Il midollo spinale è diviso in due porzioni simmetriche da una fessura mediana ventrale, nella quale alloggiano vasi sanguigni, e da un setto mediano dorsale. Il funicolo laterale è separato dal ventrale dall'uscita di assoni efferenti che costituiscono la radice ventrale. Il funicolo dorsale è, invece, separato dal laterale, a livello del solco dorsolaterale, dall'ingresso delle fibre della radice dorsale dei nervi spinali. (Evans, 2013)

1.1.5. MENINGI, VENTRICOLI E LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

Il sistema nervoso centrale è circondato da membrane protettive chiamate meningi (Fig. 11). Le meningi si differenziano in: dura madre, membrana aracnoide e pia madre. La maggior parte dei vasi sanguigni che portano sangue al cervello e al midollo spinale

decorrono attraverso lo spazio subaracnoideo e lungo la superficie della pia madre. L'encefalo contiene dei ventricoli, che sono cavità irregolari che derivano dal tubo neurale embrionale. I ventricoli sono circondati da cellule ependimali e contengono liquido cefalorachidiano. In ogni ventricolo, cellule ependimali modificate e proliferazioni vascolari dei vasi della pia madre formano i plessi corioidei che producono liquido cefalorachidiano. Dal sistema ventricolare il liquido cefalorachidiano defluisce nello spazio subaracnoideo che circonda l'encefalo, il midollo spinale, le radici dei nervi e il nervo ottico. (Evans, 2013)

Le meningi



- | | |
|--|--|
| 1. Cut edge of septum pellucidum | 13. Transverse sinus |
| 2. Corpus callosum | 14. Cerebellomedullary cistern |
| 3. Choroid plexus in lateral ventricle | 15. Lateral aperture of fourth ventricle |
| 4. Fornix of hippocampus | 16. Central canal |
| 5. Dura mater | 17. Choroid plexus |
| 6. Arachnoid membrane and trabeculae | 18. Mesencephalic aqueduct |
| 7. Subarachnoid space | 19. Intercrural cistern |
| 8. Pia mater | 20. Hypophysis |
| 9. Arachnoid villus | 21. Interthalamic adhesion |
| 10. Dorsal sagittal sinus | 22. Optic nerve |
| 11. Great cerebral vein | 23. Lateral ventricle |
| 12. Straight sinus | 24. Quadrigeminal cistern |

Figura 11. Schema delle meningi e dei ventricoli, le frecce indicano il flusso dell'LCR.

Nella cavità cranica, invece, non c'è alcuno spazio epidurale e un seno venoso è generalmente presente dove i due foglietti esterno e interno si separano. Le vene della cavità cranica drenano in questi seni venosi durali, che grazie alle loro pareti solide, rimangono aperti anche quando la pressione intracranica aumenta.

La *dura madre*, la meninge più superficiale, è spessa, resistente, fibrosa e viene detta pachimeninge. Essa è costituita da due strati, uno esterno all'altro. La dura madre del midollo spinale forma un lungo tubo e, attraverso processi laterali, insieme con le altre meningi, avvolge anche le radici dei nervi spinali. Essa è in continuità con la dura madre intracranica, dove lo strato esterno di questa membrana si fonde con il periostio della volta cranica. Invece, all'interno del canale vertebrale, uno spazio epidurale separa la dura madre spinale dal periostio, eccezion fatta per le prime due vertebre cervicali.

Questo spazio contiene grasso e, per lo più lungo il pavimento del canale, il plesso venoso vertebrale ventrale interno. Nella

La *membrana aracnoide* e la *pia madre*, separate dallo spazio subaracnoideo, ma connesse dalle trabecolature dell'aracnoide, costituiscono le leptomeningi.

La sottile membrana aracnoide segue la superficie interna della dura madre, dalla quale è separata da uno spazio virtuale, detto subdurale. Lo spazio subaracnoideo, localizzato in profondità alla membrana aracnoide, contiene liquido cefalorachidiano. La pia madre, la meninge più profonda e vascolarizzata, è intimamente adesa alla superficie del SNC, che segue in profondità nei vari solchi e fenditure. La profondità dello spazio subaracnoideo è per questo variabile, poiché l'aracnoide prende contatto sia con la dura madre sia con la pia madre, che segue ogni irregolarità della superficie dell'encefalo. In certi siti sono presenti degli allargamenti nello spazio subaracnoideo, conosciuti come cisterne. La più importante è la cerebellomidollare, ovvero la cisterna magna, che è localizzata dove la superficie caudale del cervelletto incontra la superficie dorsale del midollo allungato e dorsalmente al midollo spinale a livello di atlante. La pia madre si inspessisce lungo il margine laterale del midollo spinale per formare i legamenti denticolati. Ogni legamento presenta delle estensioni laterali periodiche che si attaccano alla dura madre, sospendendo così il midollo spinale, circondato da liquido cefalorachidiano. (Evans, 2013)

Il sistema ventricolare

Il lume del tubo neurale embrionale persiste come sistema ventricolare (Fig. 12) dell'encefalo e canale centrale del midollo spinale. Le cavità che si formano sono circondate da cellule ependimali e contengono liquido cefalorachidiano. Le camere del sistema ventricolare comunicano l'una con l'altra, con il canale centrale e con lo spazio subaracnoideo. L'encefalo presenta un *ventricolo laterale* all'interno di ogni emisfero cerebrale. Attraverso un forame interventricolare, ogni ventricolo laterale comunica con il *terzo ventricolo*. L'acquedotto mesencefalico è un canale che

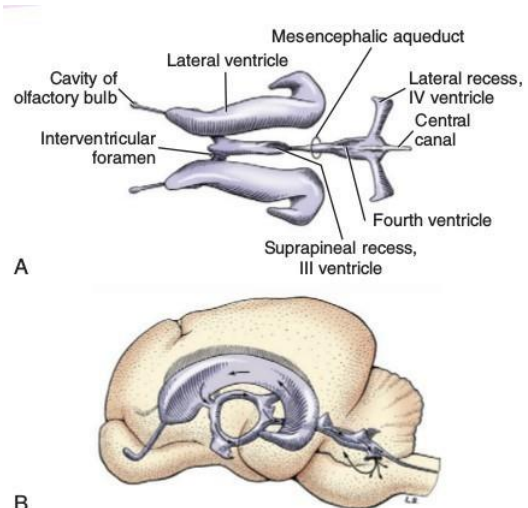


Figura 12. Sistema ventricolare del cane. A, veduta dorsale, B, veduta laterale; le frecce indicano il flusso dell'LCR nei ventricoli e, attraverso le aperture laterali, nello spazio subaracnoideo.

connette il terzo e il *quarto ventricolo*, che a sua volta comunica con il *canale centrale* del midollo spinale e, attraverso una coppia di aperture cerebellomidollari laterali, con lo spazio subaracnoideo. In certe regioni, lungo le pareti di ogni ventricolo, il tessuto nervoso è assente e la pia madre contatta direttamente l'ependima. L'insieme di questi due tessuti forma la tela corioidea, che costituisce parte del pavimento di ogni ventricolo laterale e il tetto del terzo e quarto ventricolo. La tela corioidea insieme ad un plesso di capillari forma il plesso corioideo; ognuno di questi plessi si proietta nel ventricolo come un piccolo gruppo di villi. I plessi corioidei producono liquido cefalorachidiano attraverso un processo di secrezione e ultrafiltrazione. Il plesso corioideo di ciascun ventricolo laterale continua nel terzo ventricolo attraverso un forame interventricolare. Anche il tetto del quarto ventricolo contiene una coppia di plessi corioidei e ciascuno si proietta nello spazio subaracnoideo estendendosi attraverso i forami laterali e il forame centrale del quarto ventricolo. (Evans, 2013)

Il liquido cefalorachidiano

Il liquido cefalorachidiano (LCR) è un prodotto della filtrazione del plasma e della secrezione di membrana e la sua composizione differisce da quella del plasma. Il LCR è limpido, incolore, quasi acellulare e ha una bassa concentrazione proteica; contiene inoltre vari ioni, enzimi, neurotrasmettitori, glucosio e altre sostanze. Negli animali sani, la composizione del LCR viene mantenuta costante grazie a vari meccanismi, ma lievi fluttuazioni sono nella norma in seguito a fluttuazioni nella composizione del sangue. Il LCR è separato dal fluido extracellulare del SNC da una membrana gliale di confine e dalla pia madre o dall'ependima. I soluti possono essere scambiati da un compartimento all'altro e il LCR viene normalmente aumentato dal flusso di fluidi extracellulari dal tessuto nervoso. (Di Terlizzi et al., 2006)

La maggior parte del LCR è prodotto dai plessi corioidei ad una velocità di circa 0.047 mL/min (nel cane) con minime variazioni a seconda della taglia dell'animale. Sia l'ultrafiltrazione del plasma attraverso la parete endoteliale dei capillari corioidei che la secrezione attiva attraverso le cellule epiteliali corioidee sono coinvolti nella produzione del LCR. Poiché la formazione del LCR è un processo attivo la sua formazione è costante nel tempo e indipendente sia dalla pressione del LCR stesso che da quella ematica, dipende invece dal trasporto attivo di ioni sodio nei ventricoli. (Di Terlizzi et al., 2006)

Il liquido cefalorachidiano avanza dai ventricoli laterali, attraverso i forami interventricolari, nel terzo ventricolo e, attraverso l'acquedotto mesencefalico, nel quarto ventricolo. Dal quarto ventricolo il liquido prosegue nello spazio subaracnoideo, attraverso i forami laterali e il forame centrale. Un piccolo quantitativo di liquido dal quarto ventricolo prosegue nel canale centrale e, infine, nel ventricolo terminale del midollo spinale. Il flusso nello spazio subaracnoideo è variabile. Per esempio, durante la respirazione, i cambiamenti nella pressione toracica e addominale portano il liquido cefalorachidiano a spostarsi cranialmente durante l'inspirazione e caudalmente durante l'espirazione. Invece, le pulsazioni delle arterie intracraniche contribuiscono all'avanzamento del liquido cefalorachidiano dalla regione intracranica allo spazio subaracnoideo del midollo spinale.

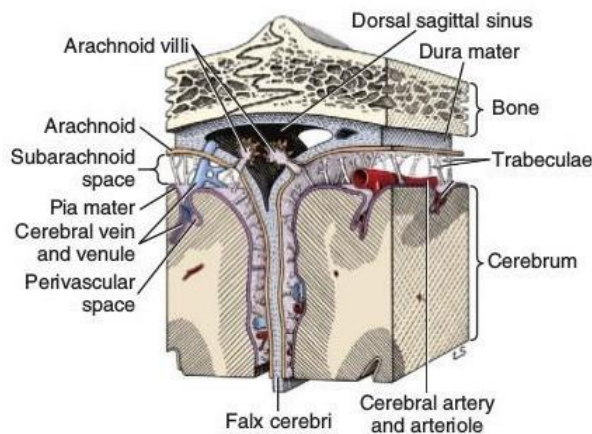


Figura 13. Visone schematica dei villi aracnoidei che si proiettano nel seno venoso sagittale dorsale. Vengono mostrati anche gli spazi perivascolari.

Il LCR deriva dal sangue, principalmente quello presente nei plessi corioidei e al sangue, infine, ritorna. Per questo, il volume del LCR rimane approssimativamente costante, nonostante ne venga continuamente prodotto di nuovo. Le due principali strade attraverso le quali il LCR ritorna al sangue sono i villi aracnoidei e i vasi linfatici associati ai nervi. I villi aracnoidei (Fig. 13) sono proiezioni della membrana aracnoidea nei seni

venosi della dura madre. Ciascun villo funziona come una valvola che regola il flusso del LCR nel seno venoso. Quando la pressione del LCR è maggiore della pressione venosa, i villi si espandono e gli spazi tra i processi cellulari aumentano, permettendo ad una maggiore quantità di LCR di entrare nel seno venoso. Quando la pressione nel seno venoso è superiore alla pressione del LCR, i villi collassano, bloccando in modo efficiente il reflusso di sangue verso lo spazio subaracnoideo. Il LCR è drenato anche dai recessi distali dei foglietti delle meningi che circondano le radici dei nervi. Dove le radici continuano come nervi spinali e cranici, il LCR esce dalla membrana aracnoidea per

entrare nei vasi linfatici associati ai nervi. Questo tipo di drenaggio è considerevole soprattutto per i nervi ottico e olfattorio. (Evans, 2013)

Le principali funzioni del LCR sono: regolazione della pressione intracranica (ICP), regolazione dell'ambiente chimico a livello di SNC e trasporto di sostanze biologicamente attive a livello intracranico. La prima è quella che più ci interessa prendere in considerazione per comprendere la patologia trattata in questa tesi. Il LCR ha un importante ruolo nel proteggere l'encefalo dai cambiamenti dovuti alle fluttuazioni intracraniche della pressione ematica (venosa e arteriosa) associate con la postura, la respirazione e l'esercizio. Il cranio è una struttura rigida con un volume fisso contenente tre componenti: tessuto nervoso, sangue e LCR. Solo le ultime due possono essere spostate per mantenere il volume e la pressione intracranici costanti. Perciò, in situazioni normali, il LCR e il volume ematico variano in maniera inversa per mantenere la pressione intracranica entro un range di normalità. Fluttuazioni fisiologiche della pressione del LCR possono venire spontaneamente con la funzione cardiaca e con l'attività respiratoria. Inoltre ci sono diversi meccanismi compensatori: se c'è un improvviso aumento nel volume ematico intracranico, il LCR può essere momentaneamente accomodato nello spazio subaracnoideo cervicale grazie all'elasticità della dura madre. Tuttavia ci sono alcune condizioni che portano ad un'ostruzione al normale flusso del LCR attraverso il forame magno, come quella che può avvenire in caso di malformazione simil-Chiari, che non consente il corretto funzionamento dei meccanismi compensatori prima citati, portando in alcuni casi allo sviluppo di alterazioni patologiche a livello di midollo spinale. (Di Terlizzi et al., 2006)

1.2. SINDROME SIMIL-CHIARI

La sindrome di Arnold Chiari, così chiamata in onore di Julius Arnold e Hans Chiari, i due medici che la descrissero, si riferisce ad un gruppo di difetti strutturali che possono colpire l'uomo e che coinvolgono il tronco encefalico, il cervelletto, il midollo spinale cervicale e le strutture ossee circostanti. Una sindrome simile alla malformazione di Chiari tipo I dell'uomo è stata riportata nei cani e chiamata "sindrome simil-Chiari". Frequente conseguenza della malformazione, sia nell'uomo che nel cane, è lo sviluppo di

cavità cistiche all'interno del parenchima del midollo spinale e/o delle dilatazioni del canale centrale (idrosiringomielia). (Ellenbogen et al., 2012)

Esistono, in medicina umana, due tipi principali di malformazione di Arnold-Chiari, con diversa eziologia, età di comparsa e gravità: il tipo I ed il tipo II; troviamo anche il tipo III e IV, ma sono molto gravi e per lo più incompatibili con il proseguimento della vita.

Il tipo I si riferisce all'erniazione delle tonsille cerebellari che dislocano attraverso il forame magno nella porzione superiore del canale cervicale. Può essere associata a siringomielia e ad anomalie ossee della base cranica, talvolta si nota un inginocchiamento del midollo spinale e un allungamento del tronco encefalico. Può essere congenito o acquisito a causa di un trauma e solitamente si manifesta nel giovane adulto.

Il tipo II è la malformazione di Arnold-Chiari propriamente detta in cui, oltre ad una dislocazione delle tonsille, si verifica un'erniazione del verme cerebellare pronunciata e una dislocazione anche della porzione inferiore degli emisferi cerebellari e del bulbo con un allungamento del quarto ventricolo. Di solito è presente fin dalla nascita e frequentemente associato a spina bifida.

Il tipo III si riferisce ad un encefalocele, ossia a un'erniazione di cervelletto e meningi, con conseguenze gravi sullo sviluppo del sistema nervoso.

Nel tipo IV si ha un mancato sviluppo delle strutture encefaliche. (Ellenbogen et al., 2012)

La sindrome simil-Chiari (Fig. 14) è paragonabile alla sindrome di Chiari di tipo I dell'uomo. Anche la prima è infatti caratterizzata da una dislocazione della porzione più aborale del cervelletto nel forame magno ed è spesso associata a siringomielia.

Il brachicefalismo e la piccola taglia costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di tale malformazione, che viene più frequentemente riportata nelle razze toy.

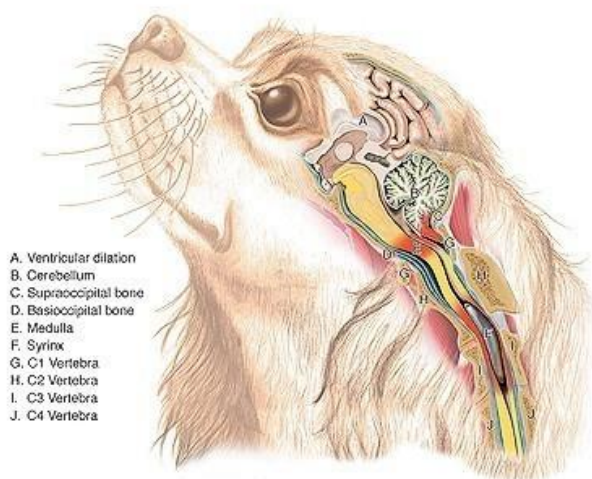


Figura 14. Rappresentazione della malformazione simil-Chiari associata a siringomielia in un Cavalier King Charles Spaniel.

Tra tutte, il Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) è la razza più colpita, nella quale la patologia viene considerata ubiquitaria. (Dewey et al., 2016)

Convincenti evidenze mostrano come, a seguito della malformazione dell'osso occipitale che caratterizza la sindrome simil-Chiari, nei cani di questa razza ci sia uno squilibrio tra il volume disponibile a livello di fossa cranica caudale e il parenchima ivi presente: in altre parole c'è troppo parenchima in troppo poco spazio. Lo stesso problema, in questa razza, è stato evidenziato in fossa cranica craniale. L'aumento del volume dei ventricoli, l'aumento relativo del volume di parenchima in fossa cranica caudale e l'aumento relativo del volume cerebellare sono tutti fattori associati ad un aumento delle probabilità di sviluppo di siringomielia in questa razza. Inoltre è stato evidenziato come la fossa cranica caudale sia spesso già di per sé meno spaziosa di quella di altre razze brachicefale. Altre malformazioni craniche spesso riportate in cani con siringomielia sono la presenza di seni frontali minuti e spesso quasi assenti e forami giugulari più piccoli del normale. (Dewey et al., 2016)

1.2.1. PATOGENESI DELLA SIRINGOMIELIA

Una spiegazione soddisfacente circa la patogenesi della siringomielia non è ancora stata sviluppata, tuttavia è noto che derivi da un disordine del flusso del LCR; perciò, per comprendere la patogenesi è necessario conoscere le dinamiche del flusso del LCR, nonché i fattori che ne influenzano assorbimento e produzione. Le informazioni circa la fisiologia del LCR sono già state fornite nel capitolo sull'anatomia del SNC.

Una perturbazione nel normale flusso del LCR attraverso il forame magno sembra essere la principale causa della formazione delle siringi nel midollo spinale (Rusbridge et al., 2006). Tuttavia, esistono altri possibili fattori che influenzano la patogenesi della siringomielia, come un alterato assorbimento o drenaggio del fluido extracellulare (Koyanagi et al., 2010), l'ipertensione intracranica (Rusbridge et al., 2009), uno squilibrio tra produzione e assorbimento del LCR (Cinalli et al., 2005), la distruzione della barriera ematoencefalica o un'alterazione nell'espressione delle acquaporine (Hemley et al., 2012). Tra le varie teorie, troviamo quella del “colpo d'ariete”. Normalmente, nel cane, c'è un flusso pulsatile del LCR attraverso il forame magno dallo spazio subaracnoideo intracranico allo spazio subaracnoideo cervicale durante la sistole e in senso opposto durante la diastole. Con un'ostruzione del forame magno, come avviene in caso di

malformazione simil-Chiari, il LCR non si muove liberamente in entrambe le direzioni. In questo modo la pressione esercitata durante la sistole può portare il LCR a spostarsi dal comparto intracranico al canale centrale del midollo spinale cervicale craniale, senza aver tuttavia la possibilità di tornare a livello intracranico durante la diastole a causa dell'ostruzione. Conseguentemente, il LCR che si accumula a livello extracranico causa una progressiva espansione del canale centrale. (Dewey et al., 2016)

Un'altra teoria propone che il LCR venga risucchiato nel canale centrale del midollo spinale cervicale, specialmente durante azioni che portano ad un aumento improvviso della pressione intratoracica e intraaddominale, come tossire, starnutire o fare attività fisica. Queste azioni portano ad un aumento della pressione intracranica e intraspinale, attraverso una distensione delle vene epidurali. Poiché la pressione intracranica è maggiore di quella del midollo spinale, il LCR viene risucchiato nel midollo spinale quando vi è un aumento rapido della pressione. (Dewey et al., 2016)

Il fenomeno dello "slosh" può essere coinvolto nella formazione delle siringe. Con la distensione delle vene epidurali durante le azioni prima citate, il LCR fluisce più liberamente all'interno della siringe che nello spazio subaracnoideo compresso. Di conseguenza, un aumento della pressione del LCR, lo porta a sciabordare (to slosh) all'interno della siringe, danneggiando il parenchima circostante e allargando la siringe. (Dewey et al., 2016)

Tra le varie teorie è stata proposta anche quella del "pistone" secondo la quale il cervelletto agirebbe come un pistone, dislocandosi durante la sistole cardiaca e ostruendo ritmicamente lo spazio subaracnoideo a livello di forame magno. In questo modo creerebbe delle onde pressorie a livello dello spazio subaracnoideo intracranico che si ripercuotono anche a livello di canale centrale, portando alla formazione della siringe. (Dewey et al., 2016)

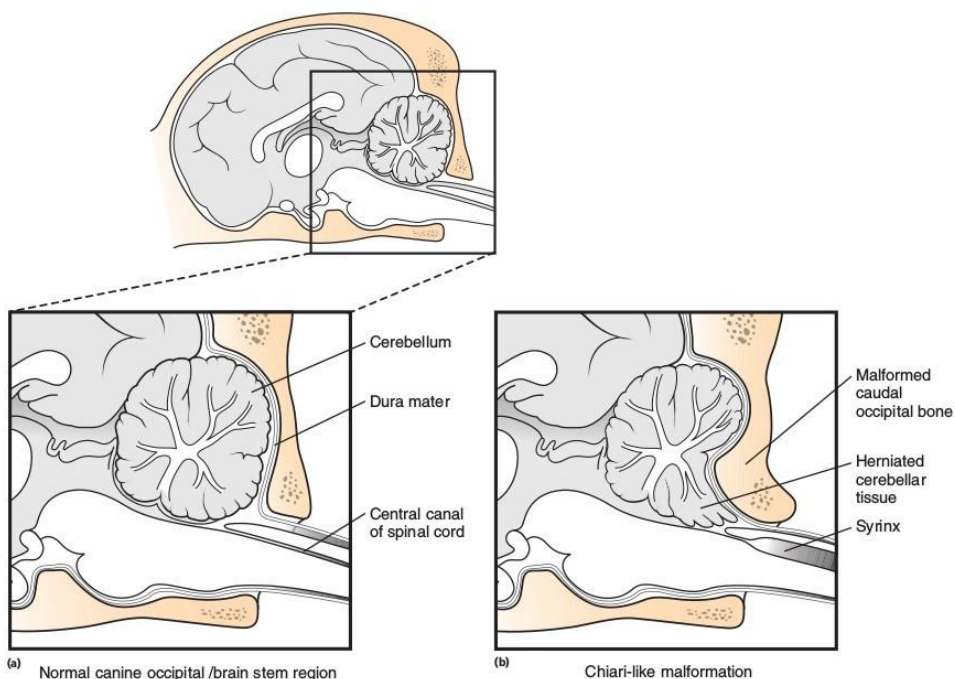


Figura 15. Illustrazione schematica della normale anatomia della fossa cranica caudale (A); e di una fossa caudale con malformazione di Chiari (B).

Nonostante tutte le teorie sopracitate possano contribuire allo sviluppo della siringe, nessuna di queste sembrerebbe una spiegazione adeguata del fenomeno. Si è visto che la siringe è caratterizzata, di solito, da una pressione maggiore rispetto a quella dello spazio subaracnoideo; ciò sarebbe in contrasto con le teorie che propongono che il LCR venga forzato da un ambiente ad alta pressione verso un altro a minor pressione. Inoltre il fluido delle siringe non è identico al LCR: ha un minor contenuto proteico ed è più simile al fluido extracellulare. (Dewey et al., 2016)

Altre teorie sono state quindi proposte per spiegare in modo più adeguato la patogenesi della siringomielia associata a malformazione simil-Chiari (Fig. 15). La “teoria pulsatile intramidollare” propone che il parenchima del midollo spinale in prossimità della compressione del forame magno sia soggetto a forze di distensione che tendono a spingerlo verso l’esterno. La combinazione dell’onda pressoria che si trasferisce al parenchima del midollo spinale in concomitanza con la sistole e la diminuita pressione dello spazio subaracnoideo del midollo spinale (dovuta all’ostruzione dello spazio subaracnoideo cranialmente al forame magno) porta ad un meccanismo di distensione.

Nel tempo, questa porta alla formazione di cavità (siringi), che vengono riempite da fluido extracellulare. (Dewey et al., 2016)

L'“effetto Venturi” descrive una simile distensione meccanica del midollo spinale. L'occlusione del forame magno porta ad un restringimento dello spazio subaracnoideo e ad un conseguente aumento della velocità del liquido posteriormente all'ostruzione, che si associa ad una riduzione della pressione idrostatica; ciò produce un effetto di suzione diretto in senso centrifugo, che porta alla distensione del midollo spinale. (Dewey et al., 2016)

C'è poi una “teoria vascolare” secondo cui, per l'aumento della pressione del LCR nel compartimento intracranico rispetto a quello spinale, che si verifica in caso di sindrome simil-Chiari, i vasi collassano in regione intracranica e si distendono in quella spinale posteriore alla lesione. Ciò si verifica perché la pressione del LCR e quella venosa normalmente si combinano in modo tale da mantenere la pressione totale costante e la componente vasale non viene ostruita nella regione del forame magno, come avviene invece per lo spazio subaracnoideo. Con la compressione del forame magno, però, la differenza tra la pressione intravasale e interstiziale cranialmente e caudalmente alla lesione non è più uniforme lungo tutto il midollo spinale. L'irregolare espansione e contrazione vasale che ne deriva causa un danneggiamento del midollo spinale circostante. Ciò porta ad una distruzione della barriera emato-encefalica promuovendo l'accumulo di fluido extracellulare nel parenchima del midollo spinale. (Dewey et al., 2016)

Infine, la teoria oggi più accreditata sulla patogenesi delle siringomielia prevede che, in seguito all'ostruzione del flusso del LCR nello spazio subaracnoideo, avvenga uno sfasamento tra il picco pressorio sistemico (sistolico) e il picco pressorio del LCR. L'arrivo precoce di quest'ultimo rispetto al picco pressorio sistolico favorisce il defluire del LCR nello spazio perivascolare (Clarke et al., 2013). Dallo spazio perivascolare il fluido procede nel canale centrale e infine forma la siringe (Stoodly et al., 1996). Ad ogni modo, anche questa teoria lascia ancora molte questioni aperte e sono necessari ulteriori studi.

Ciò che accomuna tutte le teorie che si propongono di spiegare lo sviluppo delle siringi associate a malformazione simil-Chiari è la presenza di un'ostruzione e di un'alterazione del flusso del LCR a livello di forame magno come fattore causale. Tuttavia non è chiaro

perché alcuni cani con malformazione simil-Chiari sviluppino la patologia e altri no (Cerde-Gonzalez et al., 2009) Diversi studi, i più effettuati sui Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) hanno identificato molti pezzi del puzzle ma diversi punti chiave non sono ancora stati trovati.

Vari studi morfometrici hanno provato a mettere in relazione misurazioni di determinate caratteristiche anatomiche con lo sviluppo della siringomielia. Alcuni hanno provato a dimostrare una relazione tra l'area della fossa cranica caudale e lo sviluppo di siringi, senza successo. Altri hanno dimostrato che tale area è simile a quella di altri brachicefali di piccola taglia, ma che il parenchima in essa contenuto è paragonabile a quella di cani di taglia maggiore, confermando poi, con ulteriori studi, che l'aumento di parenchima in fossa cranica caudale e le sue sequele sono un fattore causale della siringomielia. Altri ancora hanno provato a correlare un restringimento del canale midollare centrale e l'angolazione del parenchima spinale in C2/C3 con lo sviluppo della siringomielia, senza successo. Uno studio ha evidenziato una correlazione tra un aumento del rapporto tra il diametro del midollo spinale e quello del canale centrale e la presenza di siringomielia, ma non è chiaro se questa sia una causa o una conseguenza (Driver et al., 2013).

Un altro studio ha provato a valutare la correlazione esistente tra sintomi clinici e posizione del midollo allungato e tra questa e la presenza di siringomielia. La posizione del midollo allungato è stata valutata misurando l'indice di kinking midollare, l'angolo di sollevamento del midollo allungato e la posizione dell'obex rispetto al forame magno. Dai risultati ottenuti sembrerebbe che ci sia una correlazione significativa tra l'angolo di sollevamento del midollo allungato e la sintomatologia, così come un obex più caudale sembra indicare una maggior probabilità di sviluppo della siringomielia. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per capire la natura di questa relazione (Cerde-Gonzalez et al., 2015).

Alla luce di ciò, possiamo affermare che nessuno studio ha ancora identificato una singola caratteristica anatomica che possa permettere di predire in modo affidabile lo sviluppo delle siringi ed è ormai chiaro che la patogenesi della siringomielia sembri essere multifattoriale (Cerde-Gonzalez et al., 2016).

1.2.2. PREVALENZA E INCIDENZA

Malformazione simil-Chiari

Razze brachicefale sono più a rischio di sviluppare la malformazione simil-Chiari (Schmidt et al., 2011). Tale condizione è spesso riportata in cani di razze toy e in particolar modo nei CKCS, nella cui popolazione la malformazione viene considerata ubiquitaria (Parker et al., 2011). L'incidenza della sintomatologia ad essa correlata non è però conosciuta e risulta difficile determinarla poiché il sintomo clinico più comune è il dolore. Il dolore è un complesso di sensazioni ed emozioni e si manifesta con un comportamento algico, che in un cane può non esser riconosciuto da proprietario o medico veterinario. Oltretutto, il dolore associato alla malformazione simil-Chiari è spesso incostante e non focale. In un cane si può manifestare quando guaisce durante un rapido cambiamento di posizione, per esempio quando viene preso in braccio, ma è difficile attribuire sintomi brevi e non specifici ad un'eziologia precisa (Loughin, 2015).

Siringomielia

A causa della relazione con la malformazione simil-Chiari, la prevalenza della siringomielia è alta in razze brachicefale. Anche in questo caso non tutti gli animali con siringomielia sono sintomatici e come nel caso della malformazione simil-Chiari è difficile ottenere dei dati affidabili circa la sua reale incidenza. La siringomielia si può verificare all'interno di un range di età variabile, sembra esserci una prevalenza del 46% nei CKCS non sintomatici, ma tale prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età e può arrivare al 70% in cani oltre ai 6 anni (Parker et al., 2011)

1.2.3. SEGNI CLINICI

È ampiamente riconosciuto che la presenza della malformazione simil Chiari da sola, anche senza lo sviluppo di siringomielia, possa causare una significativa riduzione della qualità della vita. Così come per il paziente umano con malformazione di Chiari di tipo I, il segno clinico più importante è il dolore. È comune per questi cani avere exotropia, uno strabismo ventrolaterale quando guardano al lato ipsilaterale (Fig. 16).

La siringomielia che si può verificare con malformazione simil-Chiari, progredendo, può causare danni neurologici gravi sia per compressione diretta sul parenchima che per fenomeni ischemici. (Dewey et al., 2016)

I segni clinici di malformazione simil-Chiari associata a siringomielia compaiono generalmente tra i due e i quattro anni di vita; con un range che varia da pochi mesi fino a più di 10 anni. (Loughin, 2015)

In generale, la maggior parte dei soggetti con malformazione simil-Chiari che vengono portati in visita presentano sintomi riferibili alla regione cervicale, come dolore al collo e attività di grattamento ripetuto, parossistico e ad accessi. (Dewey et al., 2016)

Il dolore può essere manifestato con allodinia, ovvero dolore causato da uno stimolo non nocivo, iperestesia e parestesia. (Loughin, 2015)

Il dolore, che si è dimostrato essere positivamente correlato alla presenza di siringi asimmetriche e al loro diametro, viene frequentemente manifestato con vocalizzazioni, specialmente quando l'animale viene sollevato da terra per essere preso in braccio o quando salta. Vengono riportati anche paura, ansia e ipereccitabilità, causati dal dolore, che ha un impatto importante sulla qualità di vita dell'animale. CKCS con grande dolore sono portati ad avere paura degli estranei, paura non sociale (per esempio del temporale o di rumori forti, improvvisi), ansia da separazione e eccessivo attaccamento al proprietario, con necessità di continue attenzioni. Il dolore può causare anche disturbi del sonno e può portare l'animale a dormire in posizioni inusuali. (Dewey et al., 2016)

I rilievi più comuni di malformazione simil-Chiari includono iperestesia cervicale e cranica, ma anche diminuita risposta al gesto della minaccia in presenza di normale visione, strabismo posizionale ventrolaterale, debolezza del treno anteriore, atassia del treno posteriore e grattamento persistente a livello della regione della testa, del collo e delle spalle, spesso senza contatto cutaneo. Possono essere presenti anche scoliosi, paresi/paralisi del nervo facciale e deficit dell'udito. Il grattamento persistente e la scoliosi sono sintomi abbastanza peculiari di siringomielia. Il primo sembrerebbe essere dovuto alla presenza di siringi che intaccano il tratto spinotalamico o i neuroni delle corna dorsali del midollo spinale, a ciò consegue disestesia o parestesia. La scoliosi, invece, è



Figura 16. CKCS con exotropia dell'occhio destro.

probabilmente causata dalla presenza di siringi asimmetriche che danneggiano neuroni sensoriali propriocettivi che innervano la muscolatura cervicale. Il grattamento e la scoliosi vengono spesso esacerbate da cambiamenti climatici improvvisi, stress o eccitazione, contatto fisico con la regione del collo o della spalla. (Dewey et al., 2016) Altre manifestazioni, tipiche di anomalie sensoriali, sono lo sfregamento del muso sul pavimento e sui mobili, l'intolleranza all'esercizio fisico e nei confronti del collare. Altri segni neurologici riscontrati in CKCS con malformazione simil Chiari sono epilessia, sindrome vestibolare, deficit propriocettivi, tremori della testa e atrofia del muscolo temporale. (Loughin, 2015)

La gravità e la velocità con la quale questi sintomi avanzano è molto variabile, troviamo cani asintomatici, nonostante la presenza di siringomielia, come altri con estremo dolore e forte debilitazione in rapido peggioramento. (Dewey et al., 2016)

1.2.4. DIAGNOSI

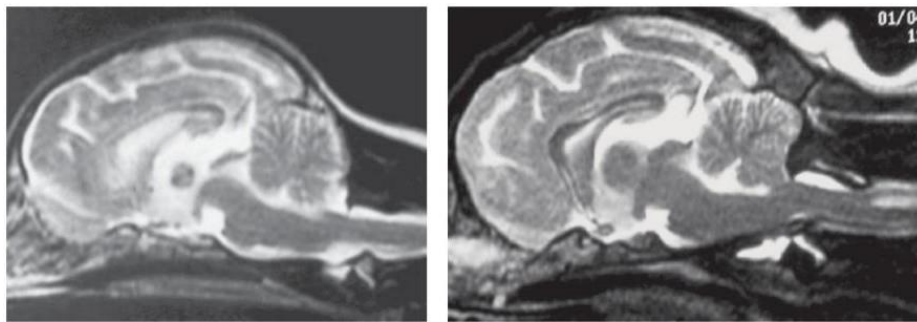


Figura 17. Immagine RM pesata in T2, mediosagittale di un cane sano di piccola taglia (A) e di un cane con malformazione di Chiari.

La risonanza magnetica è essenziale per diagnosticare la presenza della malformazione simil-Chiari (Fig. 17), la siringomielia (Fig. 18) ad essa associata e la sua estensione. La malformazione simil-Chiari è un disordine complesso e ci possono essere differenze evidenti anche tra individui diversi all'interno della stessa razza. In particolare ciò che varia è la conformazione della giunzione cranio-cervicale. Ciò che si riscontra frequentemente è l'aumento del parenchima presente all'interno della fossa cranica caudale, con un restringimento o un'occlusione dei canali di passaggio del LCR. La fossa cranica caudale è più piccola e presenta un tentorium cerebelli orientato più orizzontalmente rispetto a soggetti normali (Carrera et al., 2009). Il midollo allungato è spesso sollevato in maniera caratteristica (kinked appearance) (Carrera et al., 2009).

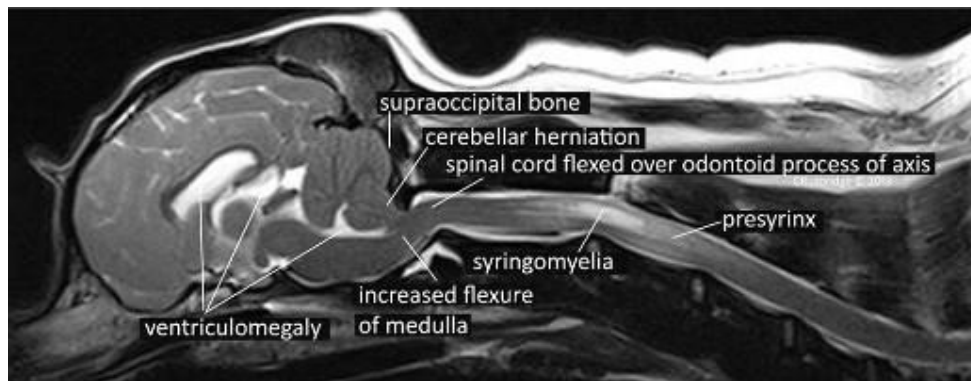


Figura 18.: Immagine RM pesata in T2 mediosagittale di un CKCS con malformazione di Chiari e siringomielia.

L'osso supraoccipitale indenta il cervelletto, che perde la sua classica forma arrotondata (Carrera et al., 2009). La dilatazione del sistema ventricolare secondaria all'ostruzione del flusso del LCR è frequente. Nelle classiche forme di malformazioni simil-Chiari il cervelletto ernia attraverso il forame magno, che è occluso con poco o assente LCR attorno al tessuto nervoso (Carrera et al., 2009). Comunque in alcuni individui l'entità dell'erniazione cerebellare è minima (Rusbridge et al., 2009).

Una posizione flessa della testa aumenta l'entità dell'erniazione cerebellare ed è utile a determinare la gravità della patologia (Dewey et al., 2016). Ad ogni modo bisogna fare molta attenzione quando si acquisiscono queste immagini dinamiche nel caso in cui ci sia una concomitante sublussazione atlanto-assiale e/o un'ostruzione delle vie aeree. La più importante anomalia della giunzione cranio-vertebrale associata con malformazione simil-Chiari è l'overlapping atlanto-occipitale, in cui l'atlante scivola cranialmente nel forame magno e, di conseguenza, la porzione craniale della colonna cervicale si avvicina alla base del cranio (Botelho et al., 2013). Un evento che caratterizza questa condizione è lo spostamento del dente dell'epistrofeo attraverso il forame magno con compressione del midollo da parte del dente stesso (Botelho et al., 2013). Si può così determinare una flessione del midollo spinale cervicale sopra il processo odontoideo ma ciò è generalmente più lieve che nel paziente umano (Bynevelt et al., 2000). Altre anomalie meno comuni della giunzione craniovertebrale includono la sublussazione atlantoassiale (Rusbridge, 2005) e l'angolazione dorsale del dente dell'epistrofeo (Bynevelt et al., 2000). La displasia occipitale è un'altra condizione che si può osservare (Rusbridge et al., 2006); comunque, questa probabilmente è una malformazione acquisita dovuta ad un aumento del volume relativo di parenchima all'interno della fossa cranica caudale, alla

pressione meccanica da questo esercitata e al riassorbimento dell'osso sopraoccipitale che ne consegue (Driver et al., 2012). È anche abbastanza comune vedere il conflitto (impingement) dello spazio subaracnoideo dorsale e/o del midollo spinale a livello di C1/C2 causati dalla fibrosi e dalla proliferazione del legamento flavo e della dura madre (Cerde-Gonzalez et al., 2009). I cani brachicefali sono predisposti anche alle cisti quadrigeminali (Matiasek et al., 2007). Queste occupano ulteriore spazio all'interno di una fossa cranica caudale e ciò può aggravare l'ostruzione del forame magno e aumentare la probabilità dello sviluppo di siringomielia, nonostante la maggior parte delle cisti quadrigeminali siano dei ritrovamenti accidentali. Quando valutiamo il paziente con sospetta siringomielia dovrebbe essere indagato il tratto di midollo spinale da C1 a L4, altrimenti l'estensione della patologia potrebbe essere sottostimata (Loderstedt et al., 2011), nonostante segmenti cervicali craniali e i toracici craniali siano tipicamente quelli affetti con maggior gravità. Il massimo diametro trasversale della siringe è il fattore che meglio predice la presenza di dolore, comportamento di grattamento e scoliosi (Rusbridge et al., 2007).

Le diagnosi differenziali più importanti si riferiscono a patologie che causano dolore o disfunzioni midollari, tra cui le erniazioni discali, malattie infiammatorie come le meningoencefaliti granulomatose, malformazioni vertebrali quali la sublussazione atlantoassiale, neoplasie o discospondiliti (Rusbridge, 2005).

Infine, in cani con siringomielia, l'esame del LCR si può presentare alterato, perché il danno cellulare causato dalla siringe evoca una risposta infiammatoria. Inoltre, il LCR di CKCS con siringomielia presenta un quantitativo di proteine e cellule più alto di quello di CKCS affetti da malformazione simil Chiari, ma senza siringomielia (Whittaker et al., 2011)

1.2.5.EREDITABILITÀ

Uno studio del 2004 conferma l'ipotesi che la malformazione simil-Chiari associata a siringomielia nel CKCS sia una condizione ereditabile, probabilmente legata ad un carattere recessivo, dal momento che possono nascere cani affetti da animali sani. Sembra, inoltre, che sia necessario un alto grado di consanguineità prima che la patologia divenga evidente: ciò fa supporre che l'ereditabilità non sia legata ad un singolo gene autosomico recessivo, ma ad un quadro più complesso e multifattoriale. La selezione per

il colore del mantello e in favore della scomparsa di alcune patologie cardiache ereditarie, tipiche del CKCS, ha contribuito a ridurre il pool genetico di questa razza e ad aumentare il grado di consanguineità, aumentando la prevalenza della malformazione simil-Chiari associata a siringomielia. In particolare, questa sembra essere maggiormente presente in CKCS con mantello a carattere recessivo, come la variante blenheim e rossa. Inoltre sembrerebbe che la gravità della condizione abbia la tendenza a peggiorare con il progredire delle generazioni (Rusbridge et al., 2004).

Un altro studio del 2010 effettuato su un campione di CKCS ha dimostrato come la siringomielia abbia un'eredibilità moderatamente elevata e di conseguenza sarebbe consigliato escludere dal programma di riproduzione questi soggetti. (Lewis et al., 2010) Linee guida basate sulla comparsa della siringomielia e sull'età, formulate nel 2006, mirano a escludere dalla riproduzione quei cani con una precoce comparsa della siringomielia, cercando di mantenere tuttavia una certa variabilità genetica. In particolare, nel Regno Unito, la British Veterinary Association/ Kennel Club ha formulato linee guida per la valutazione delle immagini di risonanza magnetica, con le quali sia la malformazione simil-Chiari, che la siringomielia, vengono classificate in 3 gradi (0-1-2) sulla base della gravità della condizione e poi inserite in uno schema che prende anche in considerazione l'età del soggetto.

1.3. LA RISONANZA MAGNETICA

La RM costituisce una notevole novità nell'acquisizione di immagini del SNC. Innanzitutto, non si utilizzano raggi X, poiché le immagini vengono prodotte dall'interazione di onde di radiofrequenza con gli ioni idrogeno dei tessuti all'interno di un campo magnetico, previa elaborazione da parte di un computer. Questo significa che un'immagine RM è, in pratica, una mappa della presenza dei nuclei dell'idrogeno nella sezione che si è esaminata: conseguentemente, tessuti con contenuto basso di idrogeno, come l'osso, sono scarsamente rappresentati. Il non utilizzo di raggi X costituisce una maggior sicurezza per il paziente e per il personale, che in casi particolari può permanere nella sala. I grandi vantaggi della RM sulla TC sono una definizione migliore dei tessuti molli, in generale, e del tessuto nervoso, in particolare, e l'acquisizione delle immagini secondo tre piani: trasversale (assiale in medicina umana), cioè come nella TC, dorsale

(coronale in medicina umana) e sagittale. Quando necessari per una corretta visualizzazione di particolari strutture anatomiche, possono essere aggiunti altri piani di scansione (scansione obliqua per il nervo ottico e per il peduncolo ipofisario). In neurologia, questi vantaggi si apprezzano specialmente a livello di fossa posteriore e di midollo spinale. Con la RM sono infatti visualizzabili nei dettagli il tronco encefalico, il cervelletto, l'emergenza dei principali nervi cranici e dei nervi spinali. I dischi intervertebrali sono visibili nelle loro due componenti, il nucleo polposo e l'anulo fibroso, ed è possibile valutare i diversi gradi di degenerazione cui possono andare incontro. I limiti principali della RM risiedono nel costo dell'esame e nel notevole dispendio di tempo necessario per la sua esecuzione, decisamente più lungo di quello necessario per una TC.

Il magnete è il componente principale di una RM e ha il compito di creare un campo magnetico costante nello spazio e nel tempo. I campi magnetici sono misurati in Tesla (T). La maggior parte delle RM utilizzate in neurologia veterinaria sono dotate di magneti permanenti, a basso campo (0,2-0,4 T), ma ne esistono anche a superconduttore, ad alto campo (1,5-3 T). Campi magnetici di maggiore intensità aumentano il rapporto segnale/rumore dell'immagine, permettendo risoluzioni più alte o scansioni più rapide, ma sono prodotti da RM costose e con costi di manutenzione elevati, legati principalmente alla necessità di raffreddamento con elio.

Per evitare interferenze esterne sul campo magnetico, le RM devono essere collocate in luoghi idonei e soprattutto protette da una gabbia, detta di Faraday. Tale gabbia è inserita nelle pareti del locale in cui è ospitato il magnete, in caso di apparati superconduttivi, mentre può costituire un box a sé stante, alloggiabile in normali ambienti, nel caso dei magneti permanenti. Tra le apparecchiature in grado di disturbare il campo magnetico vanno annoverate anche quelle necessarie per l'anestesia e per i controlli delle funzioni vitali del paziente. Queste devono essere costruite in materiali amagnetici, decisamente costosi. In medicina veterinaria si tende ad alloggiare tali strumenti all'esterno della gabbia di Faraday.

Le bobine sono apparecchi che avvolgono la parte da esaminare. Possono essere rigide o flessibili, per meglio adattarsi alla superficie del corpo, e hanno il compito di generare l'impulso a radiofrequenza e di ricevere il segnale di ripolarizzazione.

I diversi piani di scansione sui tre piani dello spazio vengono decisi dall'operatore. Le diverse modalità in cui può essere acquisita l'immagine su uno stesso piano costituisce una delle caratteristiche della RM. La stessa patologia presenta caratteristiche diverse nelle diverse acquisizioni e il confronto fra di esse può essere utile per il conseguimento della diagnosi. (Bernardini, 2010)

Le sequenze di immagini che si possono ottenere sono principalmente due. La prima è la sequenza SE o Spin Echo, questa è la più frequentemente usata per le immagini pesate in T1 o in T2. Le sequenze in T2 sono spesso il fulcro dei protocolli di imaging e sono indicate per indagare i processi patologici. In queste immagini sia il grasso che il LCR sono visibili come segnale iperintenso. Le sequenze pesate in T1, invece, sono principalmente valide per indagare i dettagli anatomici e in queste immagini il grasso è iperintenso, mentre il LCR ipointenso. Con queste sequenze sono generalmente utilizzati dei mezzi di contrasto paramagnetici, come il gadolino. Il mezzo di contrasto si accumula nelle zone più vascolarizzate, sia fisiologicamente che patologicamente. Dopo la somministrazione di gadolino, che in condizioni fisiologiche non è in grado di superare la barriera emato-encefalica, nel tessuto anormale in cui c'è un aumento dell'apporto ematico o una rottura della barriera, si ha un aumento dell'intensità del segnale per captazione del mezzo di contrasto. Una sottocategoria delle sequenze SE include le sequenze IR (inversion recovery). Queste possono essere sfruttate per annullare il segnale di qualsiasi sostanza, ma sono per lo più utilizzate per sopprimere il segnale del LCR, e in questo caso vengono chiamate sequenze FLAIR, o il grasso, e in quest'altro caso vengono dette sequenze STIR. L'altra tipologia di acquisizione di immagini è la GRE o sequenza gradient echo. (Gavin et al., 2009)



Figura 19.: Immagine di RM pesata in T2 di un cane con malformazione simil Chiari e erniazione cerebellare attraverso il forame magno.

La RM è di fondamentale importanza per la diagnosi di malformazione simil-Chiari associata a siringomielia. Tra i vari aspetti che si vanno ad indagare il principale è la forma del cervelletto: nel caso in cui la malformazione sia assente dovrebbe essere di forma rotondeggiante e dovrebbe essere presente il segnale del LCR tra l'aspetto caudale del verme cerebellare e il forame magno. Se l'osso occipitale indenta il cervelletto, come avviene in caso di malformazione simil-Chiari, questo assume una

forma sempre più schiacciata fino ad erniare attraverso il forame magno e il segnale del LCR diviene progressivamente meno rilevabile (Fig. 19). Alla RM si può, inoltre, diagnosticare la siringomielia. Le siringe sono definite come cavità riempite di fluido che includono o meno anche il canale centrale del midollo spinale e vengono classificate sulla base del loro massimo diametro interno misurato in immagini trasversali di sequenze T1, dove la cavità appare ipointensa. La pre-siringe viene, invece, definita come edema del midollo spinale e può essere considerata come uno stato di transizione prima dello sviluppo di siringomielia. La pre-siringe appare iperintesa nelle immagini pesate in T2, ed è associata ad un aumento del contenuto di fluidi all'interno del midollo spinale, ma non di fluido libero. Infatti, nelle immagini pesate in T1, il midollo spinale appare normale, o al massimo presenta una zona di segnale leggermente ipointenso. (BVA grading guidelines)

1.4. SCOPO

Questo studio si propone di valutare la correlazione, ancora poco chiara, tra la presenza di siringomielia e la presenza di una sintomatologia ad essa correlabile. La conoscenza di tale correlazione sarebbe utile per capire quanto verosimile sia la diagnosi di siringomielia alla sola visita neurologica.

Lo studio vuole, inoltre, confrontare le caratteristiche morfologiche del cranio di una popolazione italiana di CKCS con malformazione simil Chiari con quelle desunte dalla letteratura, storicamente da soggetti inglesi, nel nostro caso tedeschi; il fine è quello di capire quanto i parametri ottenuti sulla popolazione inglese siano utilizzabili anche in quella italiana.

Ci si propone di valutare, attraverso RM, lo sviluppo del complesso simil-Chiari/idrosiringomielia nel campione italiano in relazione ad alcune caratteristiche morfologiche del cranio, ovvero il cranial index, il length breadth index e tre diversi skull indices al fine di valutare se alcune caratteristiche morfologiche del cranio, rilevabili radiologicamente e quindi senza l'utilizzo di uno strumento costoso come la RM, possano predire lo sviluppo di siringomielia e con quale livello di attendibilità.

In questo studio lo sviluppo del complesso simil-Chiari/idrosiringomielia viene anche messo in relazione alla posizione midollare a livello di giunzione cervico-midollare,

valutata misurando l'indice di kinking midollare, l'indice dell'obex e l'angolo di elevazione midollare. Questa volta ci si propone di capire se alcune caratteristiche valutabili con RM possano predire lo sviluppo di siringomielia: ciò sarebbe particolarmente utile al fine di non far riprodurre giovani CKCS, ancora sani, ma che molto probabilmente potrebbero sviluppare siringomielia. Si vuole infine confrontare anche questi indici con quelli di un campione estrapolato dalla letteratura americana.

2. MATERIALI E METODI

2.1. SELEZIONE DEI CASI

I casi selezionati per questo studio sono stati ottenuti dal database dell'Ospedale Veterinario "I Portoni Rossi" di Zola Pedrosa (BO), durante gli anni che vanno dal 2010 al 2015.

I criteri di inclusione sono stati:

- 1) soggetti esclusivamente di razza CKCS superiori all'anno di età;
- 2) la presenza di uno studio RM dei soggetti presi in esame, con possibilità di revisione delle immagini, diagnostico per la presenza di sindrome simil-Chiari.

Nel caso in cui fosse presente, è stata valutata anche la documentazione relativa ad anamnesi, segnalamento, visita neurologica.

2.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA

Ai fini dello studio sono state registrate l'età e il sesso dei soggetti selezionati. Ove presenti, si sono valutate attentamente l'anamnesi riferita dal proprietario, per valutare la sua percezione del livello di gravità dei problemi del suo cane, nonché i risultati della visita neurologica.

In base alle notizie anamnestiche, il livello di gravità della sintomatologia percepito dal proprietario è stato classificato come segue:

- grado 0: nessun rilievo: il cane è stato sottoposto a RM per valutare la presenza della sindrome simil-Chiari prima della riproduzione o per interesse del proprietario.
- grado 1: l'animale manifesta grattamenti del collo o del muso, comportamenti anomali, o altre manifestazioni compatibili con parestesie o iperestesia.
- grado 2: il paziente presenta alterazioni dell'andatura degli arti anteriori o posteriori, alterate posture o altre anomalie suggestive della presenza di deficit neurologici.

Successivamente alla visita neurologica è stato assegnato un punteggio da 0 a 2 che rappresentasse la gravità della sintomatologia. In questo caso, lo schema utilizzato per tale classificazione è il seguente:

- grado 0: nessuna alterazione.
- grado 1: l'animale manifesta parestesie e/o iperestesie, ovvero un'alterazione e/o un aumento della sensibilità.
- grado 2: il paziente presenta deficit neurologici.

2.3. PROCEDURA DI RISONANZA MAGNETICA, VALUTAZIONE DELLE IMMAGINI ACQUISITE E MISURAZIONI

Ogni soggetto incluso nello studio è stato sottoposto ad uno studio RM della testa e/o del rachide cervicale.

Il protocollo anestesiológico utilizzato prevedeva l'utilizzo di una premedicazione a discrezione dell'anestesista. Nel caso fosse ritenuta necessaria, a seconda della collaborazione del paziente veniva utilizzato butorfanolo (0,2 mg/kg IM) da solo o in associazione con midazolm (0,2 mg/kg IM) o acetilpromazina (10-20 mcg/kg IM). Per l'induzione è sempre stato somministrato propofol (4-6 mg/kg IV). Dopo intubazione orotracheale, il protocollo prevedeva un mantenimento con sevoflurano con ventilazione sempre controllata.

Le immagini sono state acquisite con il paziente in decubito sternale, evitando asimmetrie grazie all'uso di cuscini in gommapiuma e cercando di mantenere testa e collo con un grado di estensione che permettesse un allineamento tra la base del cranio e il pavimento del canale vertebrale a livello delle prime due vertebre cervicali.

La maggior parte degli studi RM includono sequenze SE T1 pre-contrasto e FSE T2 in almeno due dei tre piani dello spazio. In alcuni pazienti sono state acquisite anche sequenze SE T1 post-contrasto, in seguito all'iniezione endovenosa di un bolo di mezzo di contrasto paramagnetico (acido gadoterico – 0,15-0,2 mmol/kg IV).

In alcuni pazienti sono state acquisite anche altre sequenze per scopi diagnostici, che però non sono state analizzate in questo studio.

Le immagini sono state poi valutate utilizzando il software “open source” di imaging medico OsiriX®. Per ogni paziente di cui si avessero immagini RM della colonna vertebrale si è valutata la presenza o assenza di siringomielia (SM) secondo lo schema della British Veterinary Association/kennel club.

La classificazione usata è la seguente:

1. grado 0: nessuna anomalia, nessuna dilatazione del canale centrale.
2. grado 1: presenza di dilatazione del canale centrale inferiore ai 2 mm di diametro.
3. grado 2 (Fig.20): presenza di dilatazione del canale centrale, che ha un diametro interno pari o maggiore ai 2mm, o di una siringe separata con o senza dilatazione del canale centrale.

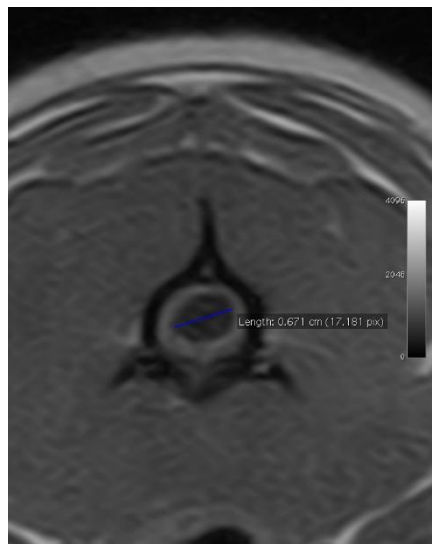


Figura 20. SM di grado 2 in immagine pesata in T1.

Si è preferito, ove possibile, misurare il diametro della siringe in immagini pesate in T1, poiché in quelle pesate in T2 la presenza di edema perilesionale potrebbe sovrastimare le dimensioni della lesione. L'ampiezza della siringe è stata misurata sul piano trasverso o, qualora non fosse possibile per assenza di scansioni su questo piano, sul piano sagittale. Per alcuni pazienti non è stato possibile reperire le immagini di RM del rachide, che tuttavia era stato indagato in precedenza; in questi casi, se nel referto veniva riportato il grado di SM, è stato poi riportato anche nello schema di classificazione di questa tesi.

È stata valutata la morfologia del cranio per ricavare cinque indici: l'indice cranico (CI - cranial index), l'indice di ampiezza del cranio (LBI - length – breadth index) e altri indici simili a cui è stato dato il nome di SI₁, SI₂ e SI₃, ovvero rispettivamente skull index 1, 2 e 3.

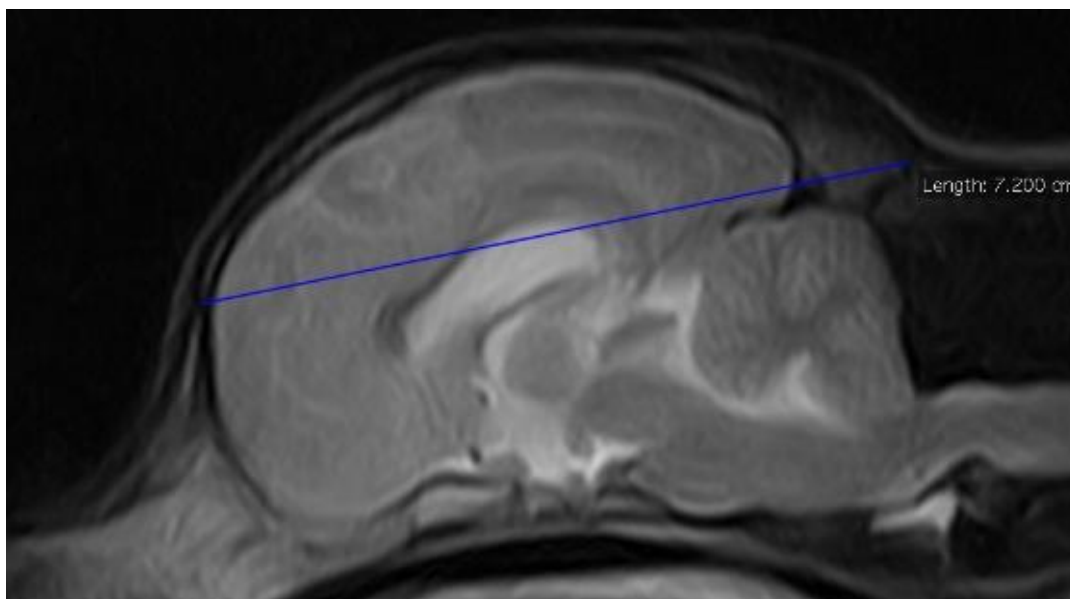


Figura 21. CL misurato in immagini pesate in T2.

Il CI è pari al rapporto tra la massima ampiezza del neurocranio (CB - distanza Euryon–Euryon, ovvero il punto più laterale su ciascuno osso parietale) (Fig.22) e la sua massima

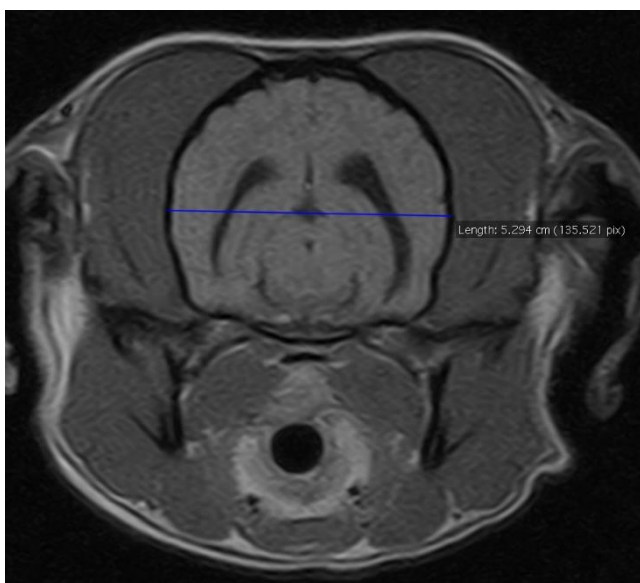


Figura 22. CB misurato in immagini pesate in T1.

lunghezza (CL - distanza Inion–Nasion) (Fig.21), moltiplicato per 100. Quando questo rapporto è alto significa che la scatola cranica è più ampia che lunga, ovvero che l'animale tende alla brachicefalia.

LBI è pari al rapporto tra CL e la massima ampiezza del cranio (SB) (Fig.23), misurata dal punto più laterale dell'arco zigomatico destro a quello sinistro.

SI_1 è l'inverso di LBI, ovvero è pari a SB/CL ; SI_2 è il rapporto SB/ON , dove ON (Fig.24) è pari alla distanza tra l'osso occipitale deformato a causa di malformazione simil-Chiari in prossimità del forame magno e Nasion; infine SI_3 è pari a SB/OS , dove OS (Fig.25) è la distanza tra la regione di osso occipitale prima citata e il punto più craniale della sutura internasale.

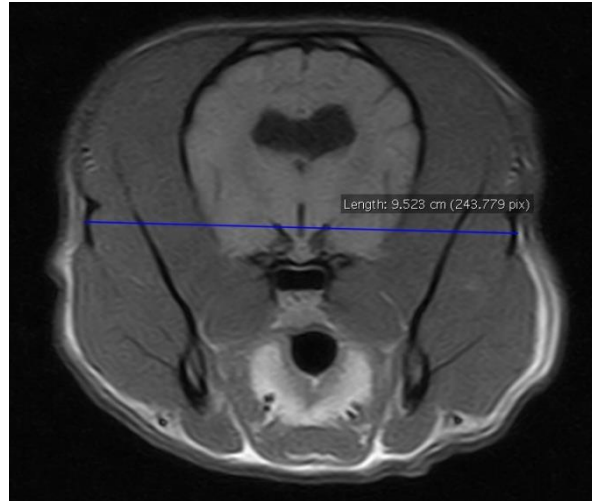


Figura 23. SB misurato in immagini pesate in T1.

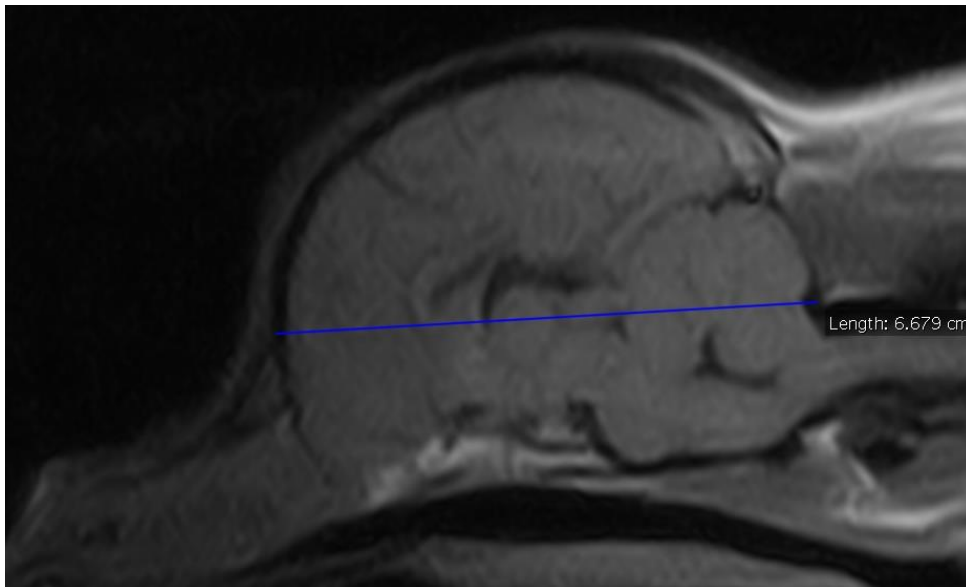


Figura 24. ON Misurato in immagini pesate in T1.

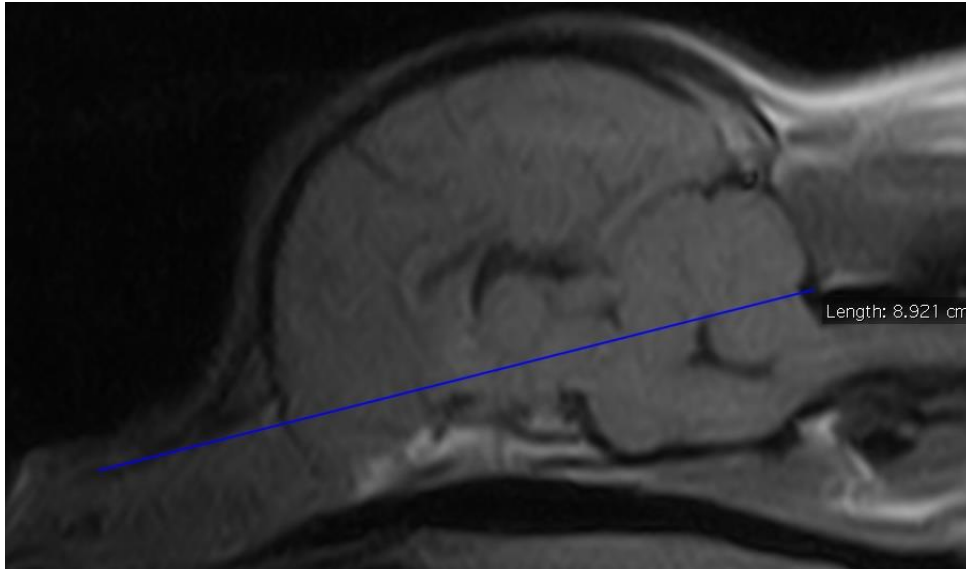


Figura 25. OS misurato in immagini pesate in T1.

Le misurazioni di CB e SB, e poi di ON e OS sono state effettuate nel piano trasverso e sagittale rispettivamente, di immagini pesate in T1 poiché in queste sequenze è migliore il dettaglio anatomico. Invece la misurazione di CL è stata eseguita nel piano sagittale di immagini pesate in T2 e non in T1 per questioni di comodità, dopo aver appurato che questo non inficiava il risultato, considerando un piccolo campione e verificando che misurazioni di CL ottenute in T1 e in T2 variavano di una piccola percentuale pari al 3%.

Infine si è valutata la posizione del midollo allungato alla giunzione cervico – midollare, misurando:

- L'angolo di sollevamento del midollo allungato (MEA – medullary elevation angle) (Fig.26), ovvero l'angolo formato tra il margine ventrale e quello caudale del midollo allungato.

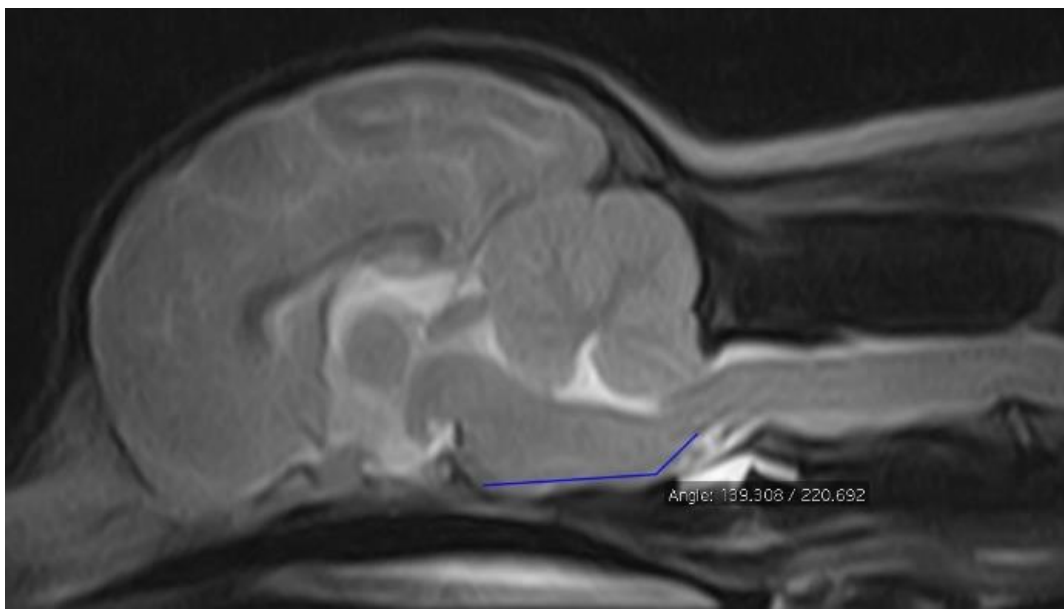


Figura 26. MEA misurato in immagini pesate in T2.

- L'indice di kinking midollare (MKI – medullary kinking index) (Fig.27), valutato misurando la distanza tra il margine ventrale dello spazio subaracnoideo ventrale e il punto di massima compressione del tessuto nervoso. Questa distanza è stata

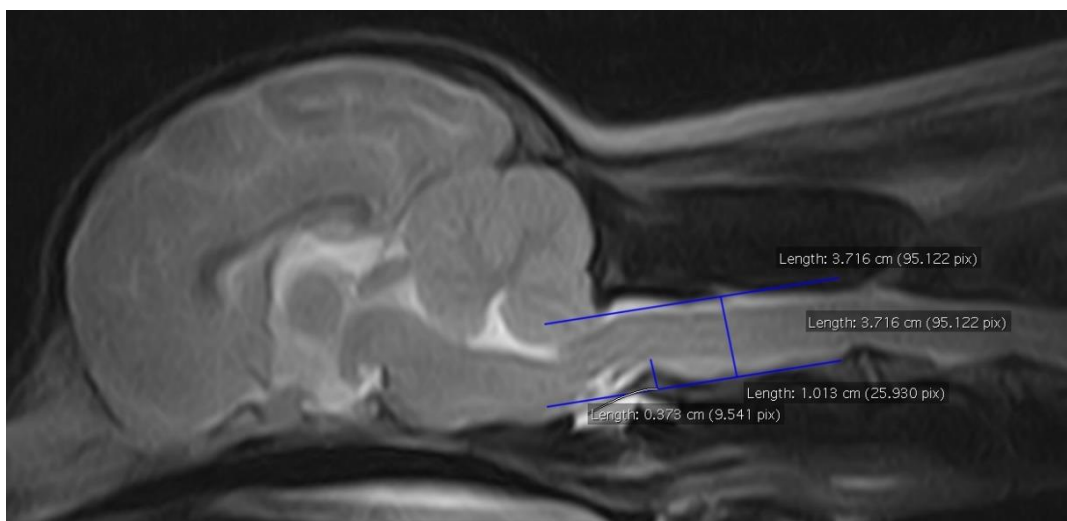


Figura 27. MKI in immagini pesate in T2.

poi divisa per il diametro del tratto di midollo spinale cervicale e spazio subaracnoideo “normale” adiacente, ossia è stata considerata la distanza tra due rette parallele poste ai limiti esterni dello spazio subaracnoideo adiacente al sito di compressione, e moltiplicata per 100, per ottenere un valore in percentuale.

- L'indice dell'obex (OI – obex index) (Fig.28), ovvero la distanza tra l'obex e una retta disegnata in corrispondenza del forame magno e parallela a questo.

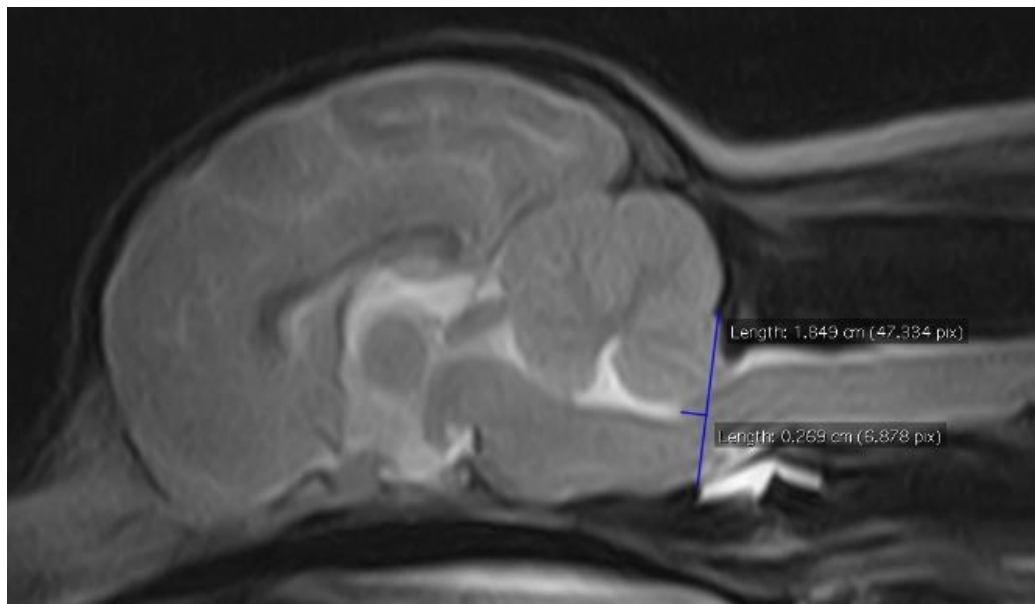


Figura 28. OI misurato in immagini pesate in T2.

Questi tre indici sono stati misurati su sequenze pesate in T2, a livello del piano mediano sagittale.

2.4. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica effettuata sui dati raccolti è stata eseguita utilizzando i software statistici SAS® (9.2 SAS institute Inc.) e MedCalc ® (Version 12.6.1.0, Software bvba) e comprende:

1. Analisi della distribuzione dei dati mediante test di Shapiro Wilks per verificare l'ipotesi di normalità.

2. Applicazione dell'Anova ad una via per la ricerca di una differenza significativa tra le misurazioni effettuate e gli indici ottenuti appartenenti, in prima istanza, a gradi diversi di siringomielia e, successivamente, a gradi diversi di sintomatologia valutata alla visita neurologica secondo lo schema sopra descritto.
3. Ricerca del coefficiente di correlazione Pearson per le variabili CB e SB e di una equazione della regressione lineare che descriva SB in funzione di CB.
4. Individuazione della curva ROC per determinare se SB possa essere utilizzato per predire la presenza di siringomielia.
5. Calcolo del Kappa di Choen per valutare il grado di concordanza tra la sintomatologia classificata prima in base all'anamnesi, poi alla visita e l'effettivo grado di siringomielia individuato in Risonanza Magnetica, nonché tra sintomatologia riferita dal proprietario e individuata successivamente dal veterinario.
6. Applicazione del Test di Student per valutare se la differenza tra le medie delle variabili CI, LBI, MKI, MEA, OI della nostra popolazione e quelle di due determinate popolazioni presenti in letteratura (Schmidt M.J. et al., Cerdagonzalez S. et al.).

3. RISULTATI

3.1. SELEZIONE DEI CASI

Sono stati selezionati in tutto 126 CKCS aventi le caratteristiche necessarie per far parte di questo studio.

3.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA

Dei 126 pazienti presi in esame, in 2 non è stato riportato il sesso del paziente. Dei rimanenti soggetti, 62 sono femmine, altrettanti sono maschi. L'età media è di 4 anni e il range varia da un anno, età minima per soddisfare i parametri di selezione, e i 10 anni e 8 mesi.

Di 88 pazienti è stato possibile visionare il referto di anamnesi e visita neurologica. Gli altri 38 sono stati riferiti esclusivamente per la diagnostica per immagini, per cui non sono conosciute le notizie anamnestiche e i risultati dell'esame neurologico.

I risultati della classificazione dei sintomi sono riassunti nella tabella 1, per quanto riguarda l'anamnesi, e nella tabella 2, per quanto concerne la visita neurologica.

Notizie anamnestiche	N° casi
0 - Nessun rilievo	3
1 - Grattamenti del collo o del muso, comportamenti anomali, parestesie o iperestesie	47
2 - Alterazioni dell'andatura, della postura o altri deficit neurologici.	38
totale	88

Tabella 1

Esame neurologico	N° casi
0 - Nessuna alterazione	7
1 - Parestesie e/o iperestesie	9
2 - Presenza di deficit neurologici	72
totale	88

Tabella 2

3.3. VALUTAZIONE DELLE IMMAGINI ACQUISITE IN RISONANZA MAGNETICA E DELLE MISURAZIONI

Dei casi selezionati 84 sono affetti da siringomielia e 42 esenti. Dei CKCS con siringomielia 25 presentano un grado pari a 1, 49 sono di grado 2.

Il numero di pazienti in cui è stato possibile effettuare le misurazioni morfometriche del cranio e calcolare gli indici è riassunto nella tabella 3.

CB	SB	ON	OS	CL	CI	LB	SI ₁	SI ₂	SI ₃
116	103	117	101	117	114	101	101	101	91

Tabella 3

Nella tabella 4 sono riportate, in centimetri, media, mediana, deviazione standard e range per ogni misurazione, nella tabella 5 sono riportati gli stessi valori per ogni indice.

	CB	SB	ON	OS	CL
Media	5,558	8,720	7,013	9,014	7,095
Mediana	5,563	8,717	7,006	8,920	7,059
Dev. St.	0,249444	0,567199	0,395015	0,718496	0,476950
Range	4,861 - 6,387	7,453 - 10,069	5,769 - 7,992	7,232 - 11,424	5,760 - 8,390

Tabella 4

	CI	LBI	SI1	SI2	SI3
Media	77,844	0,817	1,229	1,240	0,970
Mediana	78,181	0,817	1,224	1,234	0,969
Dev. St.	8,887232	0,046660	0,072833	0,067228	0,067228
Range	62,836 - 98,142	0,649 - 0,960	1,041 - 1,541	1,068 - 1,412	0,801 - 1,123

Tabella 5

Il numero di pazienti in cui è stato possibile effettuare le misurazioni a livello della giunzione cranio cervicale e calcolare gli indici è pari a 125 per il MEA, 126 per MKI e OI.

Nella tabella 6 vengono riportate media, mediana, deviazione standard e range per ogni misurazione.

	MEA (°)	MKI (%)	OI (cm)
Media	136,472	39,477	0,253
Mediana	135,790	39,233	0,241
Dev. St.	6,739793	6,383446	0,112520
Range	119,806 - 163,577	18,839 - 53,281	0,071 - 0,718

Tabella 6

3.4. ANALISI STATISTICA

3.4.1. RISULTATI DELL'ANALISI DELLA DISTRIBUZIONE DEI DATI

L'ipotesi di normalità si è rivelata vera per tutte le misurazioni effettuate e gli indici ottenuti.

3.4.2. RISULTATI DELL'ANOVA

In seguito all'applicazione dell'Anova a una via le medie delle misurazioni morfometriche (tabella 7), degli indici (tabella 8) e delle misurazioni alla giunzione cervico-midollare (tabella 9) dei tre gruppi con sintomatologia 0, 1 e 2 sulla base della valutazione veterinaria non hanno mostrato differenze significative.

	0	1	2
CB	5,49 ± 0,90	5,50 ± 0,08	5,59 ± 0,03
SB	8,57 ± 0,24	8,45 ± 0,20	8,75 ± 0,08
CL	7,12 ± 0,18	6,93 ± 0,16	7,13 ± 0,06

Tabella 7

	0	1	2
CI	77,18 ± 2,01	79,62 ± 1,77	78,48 ± 0,69
LB	0,83 ± 0,02	0,81 ± 0,02	0,82 ± 0,01
SI1	1,20 ± 0,03	1,24 ± 0,02	1,22 ± 0,01

Tabella 8

	0	1	2
MEA	135,12 ± 2,70	136,64 ± 2,38	136,43 ± 0,86
MKI	42,07 ± 2,28	36,53 ± 2,01	39,29 ± 0,72
OI	0,24 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,01

Tabella 9

Lo stesso si può dire per le medie di gruppi (tabella 10, 11 e 12) con diversi gradi di siringomielia, eccezion fatta per la misura CB e OI.

	0	1	2
CB	5,50 ± 0,04	5,49 ± 0,05	5,62 ± 0,03
SB	8,68 ± 0,10	8,70 ± 0,13	8,77 ± 0,08
CL	7,09 ± 0,07	6,93 ± 0,10	7,16 ± 0,06

Tabella 10

	0	1	2
CI	77,76 ± 0,81	79,80 ± 0,07	78,55 ± 0,69
LB	0,82 ± 0,01	0,80 ± 0,01	0,82 ± 0,01
SI1	1,22 ± 0,01	1,25 ± 0,02	1,22 ± 0,01
SI2	1,24 ± 0,01	1,23 ± 0,02	1,24 ± 0,01
SI3	0,98 ± 0,01	0,95 ± 0,02	0,97 ± 0,01

Tabella 11

	0	1	2
MEA	135,23 ± 1,04	137,06 ± 1,35	137,12 ± 0,88
MKI	39,54 ± 0,98	40,96 ± 1,27	38,80 ± 0,83
OI	0,31 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,01

Tabella 12

Per la misura di CB le differenze non risultano significative, ma mostrano una tendenza ($p = 0,088$ tra grado 2 e 1, $p = 0,0714$ tra grado 2 e 0). Nello specifico sembrerebbe che CKCS che presentano un valore di CB maggiore, e quindi un cranio più ampio, siano più predisposti allo sviluppo di una siringomielia di grado 2 (grafico 1).

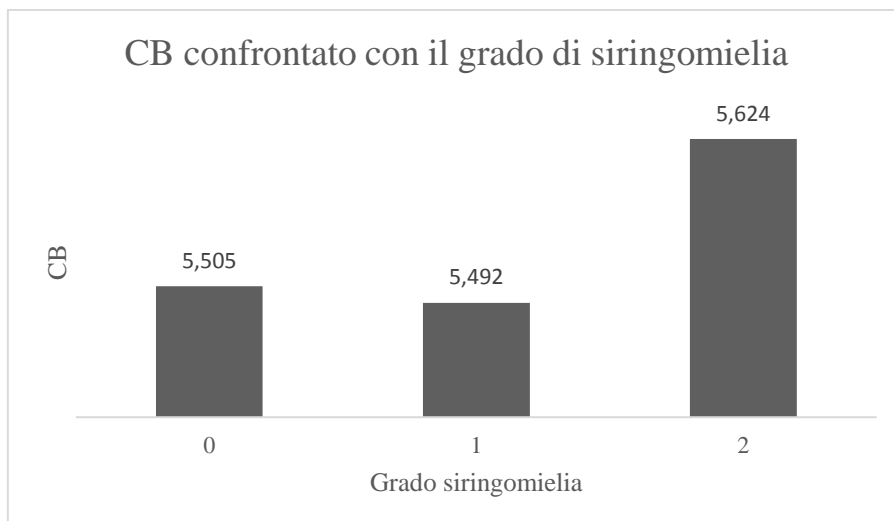


Grafico 1

Per la misura di OI, invece, notiamo una differenza significativa tra i soggetti che sono esenti da siringomielia, per i quali si evidenzia una maggiore distanza tra obex e forame magno, e coloro che ne sono affetti ($p = 0,0035$ tra grado 0 e 1, $p < 0,0001$ tra grado 0 e 2).(Grafico 2)

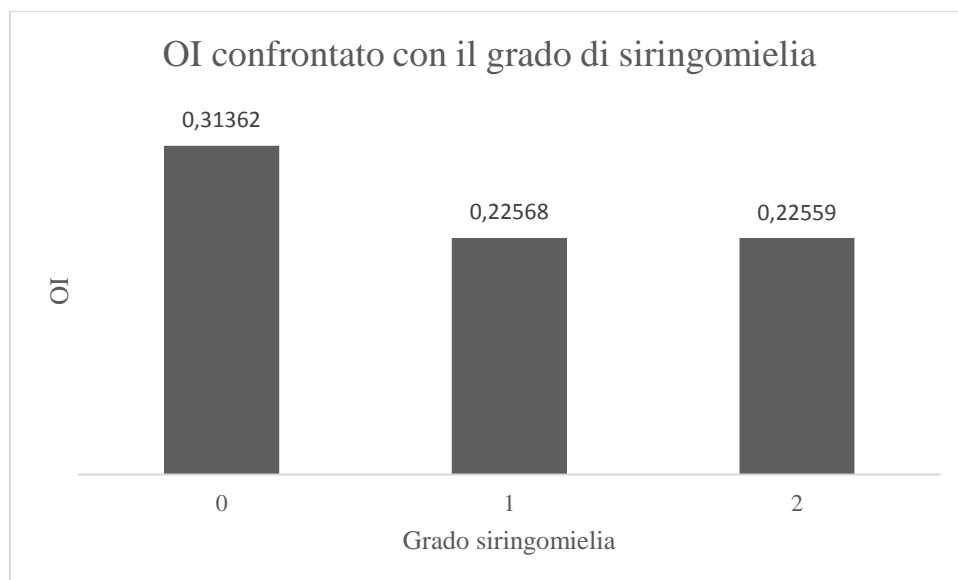


Grafico 2

L'Anova non è stata applicata alle misurazioni di ON e OS e nemmeno agli indici che da esse si ricavano, SI_2 e SI_3 per quanto riguarda la sintomatologia; invece SI_2 e SI_3 , ma non ON e OS, sono stati valutati con l'Anova applicata alla siringomielia.

3.4.3. RISULTATI DELLA RICERCA DEL COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE DI PEARSON PER LE VARIABILI *CB* E *SB* E DI UNA EQUAZIONE DELLA REGRESSIONE LINEARE CHE DESCRIVA *SB* IN FUNZIONE DI *CB*

La ricerca del coefficiente di correlazione di Pearson per le variabili *CB* e *SB* ha mostrato una correlazione diretta debole, il cui valore è pari a 0,22683. L'equazione della regressione lineare è mostrata nel Grafico 3 e il valore di R^2 che è stato trovato è pari a 0,0514, ciò è indicativo di una scarsa possibilità di prevedere *CB* in funzione di *SB* tramite l'equazione lineare individuata.

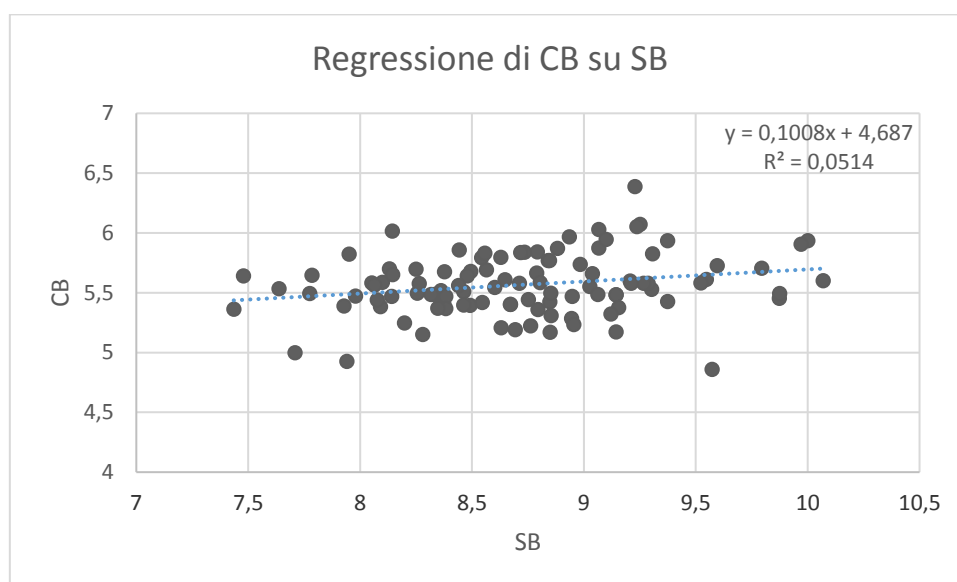


Grafico 3

3.4.4. RISULTATI DELL'ANALISI DI ROC

L'analisi ROC è stata effettuata su *SB* per capire se questo valore potesse predire lo sviluppo di siringomielia ed è stato individuato un cut off di 9,026 cm. Con un valore di *SB* inferiore a quello individuato si ha una probabilità dell'82% di individuare i soggetti effettivamente sani, tuttavia la sensibilità è bassa e, in cani con $SB > 9,026$ la probabilità di individuare i pazienti realmente patologici è del 36%. Inoltre l'area sotto la curva è pari a 0,517647, ciò significa che l'accuratezza diagnostica del test, pari al 51%, è molto bassa.

3.4.5. RISULTATI DEL CALCOLO DEL KAPPA DI CHOEN

Per procedere al calcolo del Kappa di Choen sono stati, innanzitutto, presi in considerazione i sintomi in relazione al grado di siringomielia, riassunti in tabella 13, per quanto riguarda l'anamnesi, in tabella 14, per quanto concerne la visita neurologica.

	Grado siringomielia			totale
Sintomi p.	0	1	2	
0	1	1	1	3
1	16	8	23	47
2	10	5	23	38
totale	27	14	47	88

Tabella 13

	Grado siringomielia			totale
Sintomi v.	0	1	2	
0	2	2	3	7
1	5	3	1	9
2	20	9	43	72
totale	27	14	47	88

Tabella 14

Inoltre è stato fatto un confronto tra i sintomi riferiti in anamnesi e l'esito della visita neurologica, come mostrato in tabella 15.

	Notizie anamnestiche			totale
Esame neurologico	0	1	2	
0	3	3	1	7
1	0	9	0	9
2	0	35	37	72
totale	3	47	38	88

Tabella 15

Il calcolo del Kappa di Choen non ha mostrato alcuna concordanza né tra sintomi riferiti dal proprietario e grado di siringomielia, né tra risultati della visita neurologica e grado

di siringomielia, infatti il coefficiente di Choen è rispettivamente compreso tra -0,0579 e 0,211 e tra -0,0127 e 0,258.

La concordanza tra proprietario e veterinario, è risultata, invece, essere presente, anche se scarsa, dal momento che il calcolo del Kappa di Choen dà un risultato compreso tra 0,151 e 0,454.

3.4.6. RISULTATI DEL TEST DI STUDENT

Il Test di Student, applicato per valutare se esiste una differenza significativa tra le medie delle variabili CI e LBI del nostro campione e quelle di un campione tedesco presente in letteratura, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa relativamente a CI, mentre ha evidenziato una differenza statisticamente significativa per LBI ($p < 0,0001$).

Il Test di Student è stato utilizzato anche per valutare se esiste una differenza significativa tra le medie delle tre variabili MEA, MKI e OI del nostro campione e quelle di un campione americano presente in letteratura. Nessuna differenza significativa è presente.

4. DISCUSSIONE

4.1. SELEZIONE DEI CASI

I soggetti inclusi in questo studio sono stati 126. Tale numero è da considerare decisamente elevato, sia in relazione al numero di casi solitamente presente negli studi clinici in campo veterinario, sia soprattutto considerando che tutti i soggetti appartengono alla stessa razza.

Nonostante non sia sempre stato possibile avere a disposizione tutti i dati e non sia stato possibile effettuare tutte le misurazioni nei 126 pazienti selezionati a causa della natura retrospettiva dello studio, deve comunque essere sottolineato che la provenienza dell'intera casistica dallo stesso centro di referenza ha assicurato una notevole omogeneità di dati. Infatti, nei sei anni presi in considerazione per il reclutamento dei casi, lo stesso gruppo di neurologi ha effettuato le visite, lo stesso gruppo di radiologi ha effettuato il neuroimaging e lo stesso gruppo di anestesisti ha effettuato le procedure anestesologiche. L'utilizzo di procedure consolidate e standardizzate ha quindi reso i dati, seppur non sempre completi, estremamente omogenei.

In più bisogna precisare che per ogni aspetto valutato c'è stata la possibilità di indagare un campione che è sempre stato statisticamente significativo e che, proprio per questo, l'assenza di informazioni complete per alcuni pazienti non è stata un limite di questo studio.

4.2. SEGNALAMENTO, ANAMNESI E VISITA NEUROLOGICA

In 124 dei 126 pazienti (98,1%) è stato possibile risalire al sesso del paziente. Il fatto che il numero dei soggetti di sesso maschile fosse esattamente lo stesso di quello di sesso femminile (64) è ovviamente una casualità. Tuttavia, tale dato mostra con grande evidenza come la sindrome simil-Chiari interessi ambedue i sessi nella stessa misura. Questo dato non deve meravigliare per vari motivi:

- 1) I criteri selettivi che hanno portato negli anni alla diffusione della sindrome simil-Chiari sono basati esclusivamente sull'estetica (ricerca della brachicefalia) e quindi interessano ambedue i sessi.

- 2) Il CKCS è una razza da compagnia che ha riscosso enorme successo in tutto il mondo per il carattere estremamente affettuoso e pacato. La maggior attività fisica che in molte razze da lavoro viene esercitata più dai maschi che dalle femmine e che potrebbe giocare un ruolo importante nelle dinamiche del flusso del LCR a livello della giunzione occipito-atlanto-assiale, non costituisce quindi un fattore predisponente nel CKCS.

L'età media dei soggetti presi in esame è di 4 anni e 4 mesi e l'età minima per partecipare allo studio è stata fissata ad un anno. Questo per includere solo soggetti con maturazione morfologica del cranio completa (evento che non si verifica prima dei 12 mesi di età (Schmidt et al., 2011)), dal momento che gli indici morfologici misurati in questo studio si modificano con lo sviluppo del cranio stesso. Il range di età è comunque molto ampio poiché sono stati portati in visita e successivamente inclusi nello studio CKCS fino a quasi 11 anni di età. Inoltre, la mediana assume un valore pari a 4 anni e 1 mese, è quindi quasi sovrapponibile alla media e ciò significa che il nostro campione è simmetrico e omogeneamente distribuito. Questo garantisce una certa variabilità di età al suo interno e esclude la possibilità che questo fattore abbia influenzato l'esito delle misurazioni. Principalmente due aspetti variano con l'avanzare degli anni; in primis i segni clinici, è noto infatti che la malformazione simil-Chiari associata a siringomielia sia una patologia la cui sintomatologia associata peggiora nel corso del tempo (Plessas et al., 2012). In secondo luogo sappiamo che, nonostante l'avvenuta maturazione morfologica del cranio, continuano ad avvenire piccoli cambiamenti morfologici alla giunzione cranio-cervicale (Driver et al., 2012). Ne si deduce che se avessimo avuto a disposizione un campione tendenzialmente giovane o anziano avremmo potuto ottenere risultati differenti e non rappresentativi di più fasce d'età.

Per quanto concerne la classificazione sintomatologica la percentuale di casi che sono rientrati nei gradi 1 e 2, ovvero che hanno mostrato rispettivamente parestesie e/o iperestesie e deficit neurologici è pari al 96% se consideriamo l'anamnesi riportata dal proprietario, è del 92% se consideriamo gli esiti della visita neurologica. Queste percentuali elevate possono essere spiegate dal fatto che sono stati selezionati dei pazienti per lo più portati in visita proprio per aver mostrato una sintomatologia motivo di preoccupazione per il proprietario. Alcuni soggetti presentavano dei comportamenti anomali, come grattamento di collo o muso e dolore riferito per lo più alla regione

cervicale con improvvise vocalizzazioni e riluttanza a deambulare; altri mostravano, in concomitanza o meno, deficit neurologici quali, per esempio, diminuita risposta al gesto della minaccia, strabismo, paresi e deficit propriocettivi.

Inoltre si può notare come, mentre per il proprietario i soggetti che rientrano nella categoria sintomatologica 1, ovvero quella delle parestesie e dell'iperestesia, sono il 53% e quelli classificati nella categoria 2, ossia dei deficit neurologici, sono il 43%, per il veterinario queste percentuali sono differenti e rispettivamente del 10% e dell'82%. Questo implica che il veterinario è in grado di notare quei deficit neurologici che, ragionevolmente, il proprietario non riconosce. Infatti, mentre comportamenti anomali, riluttanza all'esercizio fisico e guaiti di dolore vengono riconosciuti facilmente dal proprietario, non vale chiaramente lo stesso per quei deficit che solo una visita neurologica è in grado di svelare. Non ci si riferisce tanto ad alterazioni eclatanti, ma per lo più ad una diminuita risposta al gesto della minaccia, a deficit propriocettivi e ad atassia lieve, spesso presenti in un soggetto con malformazione simil-Chiari associata a siringomielia, ma non immediatamente evidenti se non, appunto, dopo una visita neurologica.

D'altra parte è anche vero che il proprietario può esser in grado individuare quei piccoli cambiamenti spesso non rilevabili durante la visita, come grattamento fantasma, posizioni anomale assunte dall'animale a causa del dolore neuropatico, riluttanza a salire le scale, a essere presi in braccio e a cambiare posizione, minor partecipazione al gioco e riduzione dell'attività fisica, ansia da separazione e paura. Sono tutti sintomi correlati alla sindrome simil-Chiari e alla siringomielia che difficilmente si possono notare in sede ambulatoriale, ma che un proprietario attento può riferirci. Non a caso nella percentuale di soggetti in cui dal proprietario non sono stati individuati quei deficit neurologici riscontrati poi dal veterinario, sono state invece riferite in anamnesi parestesie o iperestesia. In virtù di queste considerazioni è doveroso sottolineare quanto sia importante la collaborazione tra veterinario e proprietario, poiché quest'ultimo può fornire preziose indicazioni al neurologo e aiutarlo a impostare una certa lista di diagnosi differenziali. D'altra parte è dovere del veterinario educare il proprietario e informarlo circa la forte predisposizione del CKCS alla sindrome simil-Chiari e circa i sintomi ad essa associati, in particolare quelli poc'anzi descritti, ovvero quelli più facilmente rilevabili in ambiente familiare, per favorire una precoce individuazione della malattia.

Bisogna poi precisare che la classificazione da noi elaborata, seppur ci sia sembrata la più efficace per inquadrare la patologia, è pur sempre una semplificazione dei possibili quadri sintomatologici presenti, e non è sempre stata in grado di essere rappresentativa della condizione del singolo paziente. Nello specifico c'è stato un certo numero di pazienti che presentava solo lievi deficit neurologici, come una minima riduzione della reazione al gesto della minaccia, ma con visita neurologica fondamentalmente nella norma, che il nostro schema ci imponeva di classificare nella categoria 2, assieme a pazienti che si presentavano con quadri più gravi, che presentavano forte algia e deficit dell'andatura. Infine è doveroso puntualizzare che in alcuni casi patologie concomitanti potrebbero aver influenzato la categorizzazione dei casi. Infatti, seppur tutti i pazienti considerati presentassero malformazione simil-Chiari come condizione necessaria per poter essere inclusi in questo studio, è anche vero che non per tutti la visita neurologica e gli esami diagnostici in seguito effettuati hanno evidenziato questa come unico problema. La condizione che più frequentemente abbiamo trovato in associazione è quella che per lungo tempo è stata chiamata otite media secretoria primaria (PSOM), a cui la letteratura più recente si riferisce con il termine di otite media essudativa (OME) per la quale il CKCS sembra avere una certa predisposizione. Si tratta, nonostante il suffisso -ite indicativo di infiammazione, di un'otopatia non infettiva la cui patofisiologia non è ancora stata chiarita. Il paziente presenta un accumulo di muco a carico di una o di entrambe le bolle timpaniche, probabilmente per un'iperproduzione dello stesso da parte dell'epitelio dell'orecchio medio, per un ridotto drenaggio del muco a livello di tube di Eustachio anormali o per una combinazione di questi due fattori. In RM il muco che riempie bolle timpaniche e tube di Eustachio è visibile come materiale di intensità omogenea, che non capta il mezzo di contrasto. Condizione simile per alcuni aspetti, ma diversa per eziopatogenesi e sintomi, è l'otite media, nel corso della quale troviamo frequentemente anche un coinvolgimento di orecchio esterno e/o interno. In questi casi, molto spesso associati a sindrome vestibolare periferica, è opportuno proseguire con un'indagine accurata mirata all'individuazione delle cause scatenanti. CKCS con OME, invece, non hanno segni di otite esterna o interna, e quest'otopatia può essere asintomatica e costituire un reperto casuale nel corso dell'indagine di altre patologie con RM, così come potrebbe portare l'animale a mostrare segni di discomfort nella regione cervicale e altri segni indicativi di otite media. Quindi per esempio se in questi casi di OME in

associazione non c'erano deficit neurologici, il soggetto rientrava nella categoria 1, ma non sappiamo con certezza se a causa della malformazione simil-Chiari o a causa della concomitante OME.

4.3. VALUTAZIONI CIRCA LE IMMAGINI ACQUISITE E MISURAZIONI

Una buona parte delle misurazioni è stata effettuata seguendo le indicazioni presenti in letteratura. Le caratteristiche morfometriche del cranio sono state indagate in un articolo del 2011 intitolato *Chepalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniel* (Schmidt et al.). In questo studio, il cui scopo era quello di indagare la morfologia del cranio dei CKCS, è risultato che questa razza non solo appartiene alla categoria dei brachicefali, ma anche che presenta un asse longitudinale del neurocranio addirittura più corto rispetto alle altre razze brachicefaliche che hanno preso parte allo studio, quali carlini, bulldog francesi, chihuahua. Proprio per questo risultato si è deciso di indagare il nostro campione in maniera simile, in quanto la marcata brachicefalia del CKCS è fattore di rischio per la deformazione dell'osso occipitale che caratterizza la malformazione simil-Chiari ed è quindi anche alla base del ridotto spazio disponibile per il tessuto nervoso in fossa cranica caudale, che porta all'alterazione del flusso del LCR e al possibile sviluppo delle siringi.

I parametri da loro ottenuti e anche da noi indagati sono:

1. CL, ovvero la lunghezza della scatola cranica dalla protuberanza occipitale al punto di giunzione della sutura nasofrontale destra e sinistra,
2. CB, ossia la massima ampiezza della scatola cranica,
3. SB, che è la massima distanza tra gli zigomi, quindi l'ampiezza della faccia;
4. CI, cioè il rapporto tra CB e CL, quindi l'ampiezza in relazione alla lunghezza della scatola cranica, sulla base di questa definizione si deduce che un CI elevato indica un cranio più largo che lungo,
5. LBI, che è il rapporto tra CL e SB, ossia la lunghezza della scatola cranica confrontata con l'ampiezza della faccia, in questo caso si verifica che ad un LBI maggiore corrisponde una scatola cranica più lunga dell'ampiezza della faccia.

Invece sono state da noi valutate senza fare riferimento ad alcun articolo:

1. ON, che rappresenta la lunghezza della scatola cranica misurata dall'osso occipitale deformato al punto di giunzione della sutura nasofrontale destra e sinistra;
2. OS, misurata sempre dalla porzione di osso occipitale deformato, ma che giunge fino al punto più craniale della sutura internasale,
3. SI_1 , ovvero il rapporto tra SB e CL, quindi l'inverso di LBI,
4. SI_2 , cioè il rapporto tra SB e ON, quindi l'ampiezza della faccia messa in relazione alla lunghezza della scatola cranica, in questo caso a valore maggiore corrisponde una faccia più ampia di quanto è lungo il cranio, quindi una maggiore brachicefalia,
5. SI_3 , ovvero il rapporto tra SB e OS, dove vale la stessa considerazione fatta per SI_2 .

Questi ultimi parametri sono stati scelti sulla base del fatto che ci sembravano anch'essi rappresentativi del grado di brachicefalia, il quale voleva essere valutato in relazione alla siringomielia come fattore di rischio.

È qui opportuno discutere solo gli indici calcolati, in quanto ottenuti dalle misurazioni e di conseguenza rappresentativi di queste e utili a confrontarle. Dalla media di CI, che in valore percentuale è pari a 77,844, possiamo dedurre che la lunghezza della scatola cranica nel CKCS è maggiore della sua massima larghezza, in accordo con quanto riportato dallo studio di riferimento. È risultato invece differente LBI; la nostra media è pari a 0,817, il che implica che la distanza tra gli zigomi è maggiore rispetto alla lunghezza della scatola cranica, il contrario si verifica in letteratura dove la media è pari a 1,35; questa differenza verrà successivamente discussa. SI_1 , come precedentemente definito, è semplicemente l'inverso di LBI, quindi non può che aver confermato quanto appena dichiarato. Le medie di SI_2 e SI_3 sono rispettivamente pari a 1,240 e 0,970 e anch'esse mostrano l'elevato brachicefalia di questa razza, nella quale l'ampiezza della faccia risulta essere quasi pari alla distanza tra osso occipitale e il punto più craniale della sutura internasale.

Le misurazioni nella pubblicazione citata sono state effettuate su ricostruzioni sagittali ottenute da immagini trasverse di spessore pari a 0,8 mm, utilizzando la TC. La TC è il mezzo d'indagine d'eccellenza per lo studio dei tessuti duri e conseguentemente è la migliore modalità di acquisizione di immagini mediche per ottenere misurazioni precise

che coinvolgono l'osso. Tutti i parametri precedentemente elencati sono stati da noi, invece, individuati su sequenze RM, in teoria meno precise per la non eccellente definizione dei tessuti duri di questa modalità. L'utilizzo della RM nel nostro studio non dovrebbe comunque costituire un fattore penalizzante, poiché nelle immagini pesate in T1 il segnale dell'osso contrasta egregiamente con quello dei tessuti molli circostanti. Gli unici problemi legati all'assenza di una valida definizione del segnale del tessuto osseo si verificano quando questo si trova in prossimità di strutture contenenti aria, quali le bolle timpaniche e i seni. Tuttavia, nel nostro studio le misurazioni effettuate non hanno mai coinvolto le bolle timpaniche; in più, tra le caratteristiche anatomiche del cranio del CKCS c'è la riduzione fino quasi alla scomparsa dei seni frontali.

Le uniche misurazioni non effettuate in immagini pesate in T1 sono quelle relative all'asse CL, per la frequente assenza di immagini pesate in T1 sul piano sagittale. Infatti, nella routine diagnostica le immagini sul piano sagittale vengono solitamente acquisite in T2 per la necessità di rilevare prontamente erniazioni transforaminali del cervelletto e la presenza di eventuali cavità intramidollari. Tuttavia, in un campione di studi in cui erano presenti sequenze sagittali sia pesate in T1 che in T2, le misurazioni della distanza CL sono state effettuate in ambedue le modalità ed è stato riscontrato che la differenza tra di esse era modesta ($\leq 3\%$ tra eseguire la misurazione in T1 o T2), ovvero in sequenze nelle quali il dettaglio anatomico è maggiore e nelle quali l'osso corticale è ipointenso e facilmente distinguibile rispetto ai tessuti molli. D'altra parte, l'utilizzo di immagini RM invece che TC è da considerare quasi inevitabile nella pratica clinica di tutti i giorni. Per la diagnosi di sindrome simil-Chiari e della siringomielia ad essa associata la RM è considerata l'esame di elezione perché fornisce una miglior definizione del parenchima nervoso.

La RM presenta un altro vantaggio rispetto alla TC; con l'RM infatti non sono necessarie ricostruzioni poiché le immagini vengono acquisite secondo i tre piani dello spazio (trasversale, dorsale e sagittale), mentre con la TC sono necessarie le ricostruzioni poiché l'acquisizione avviene unicamente su un piano di scansione trasverso. Inoltre con la RM, se dovessero servire, si possono aggiungere altri piani "personalizzati" di scansione: questa possibilità viene sfruttata soprattutto quando si indaga la fossa cranica posteriore e il midollo spinale.

L'unico vero limite all'utilizzo della RM rispetto a quello della TC può essere rappresentato dal fatto che lo spessore delle scansioni ottenute con la RM è maggiore rispetto a quello della TC e ciò potrebbe aver portato a non individuare con precisione i punti ossei da utilizzarsi per effettuare le misurazioni. Infatti tanto minore è lo spessore delle scansioni, tanto più la risoluzione sarà elevata, e perciò tanto più sarà possibile distinguere due punti vicini tra loro.

Le altre misurazioni effettuate in questo studio, ovvero quelle del tessuto nervoso alla giunzione cranio-cervicale, sono anch'esse state eseguite come descritto in una pubblicazione. L'articolo di riferimento è del 2015 ed intitolato *Medullary position at the craniocervical junction in mature Cavalier King Charles Spaniel: relationship with neurologic signs and syringomyelia* (Cerda-Gonzalez et al.).

In questo studio venivano indagati:

1. MKI, ovvero l'entità del sollevamento del midollo allungato che è tipicamente riscontrabile in RM in soggetti affetti da malformazione simil-Chiari,
2. MEA, ossia un angolo anch'esso indicativo del sollevamento del midollo allungato alla giunzione cervico-midollare,
3. OI, che permette di valutare la posizione del tronco encefalico rispetto al forame magno, misurando la distanza tra l'obex, ovvero il margine più caudale del quarto ventricolo, e il forame magno.

Questi parametri venivano indagati in un piccolo campione di 36 CKCS per la ricerca di una correlazione con la presenza di segni clinici e con la presenza e la gravità della siringomielia, sulla base del fatto che il sollevamento del midollo allungato sembrerebbe giocare un ruolo nel determinare tanto la sintomatologia, quanto le siringi intramidollari in CKCS affetti da malformazione simil-Chiari. D'altro canto, anche l'allungamento del midollo allungato e la sua erniazione attraverso il forame magno, la cui entità è rappresentata da OI, sono possibili cofattori, il cui ruolo non è tuttavia mai stato pienamente indagato prima dello studio da noi preso come riferimento. I risultati ottenuti in letteratura mostrano una correlazione tra MKI e la presenza di segni clinici e tra OI e la presenza e la gravità della siringomielia. Sulla base di queste scoperte incoraggianti si è deciso di effettuare le stesse misurazioni, nella speranza di confermare quanto rilevato nello studio pubblicato in un campione ben più ampio. Questo permetterebbe di stabilire con maggior chiarezza l'effettivo ruolo della posizione del midollo allungato nel

determinare segni clinici e presenza di siringomielia, che nel nostro campione ha una prevalenza del 66%. Tale percentuale sembra parecchio elevata, ma in realtà non è confrontabile con dati in letteratura, a causa della mancanza di studi che comprendano campioni sufficientemente ampi (Thøfner, 2015). Comunque, il confronto tra i risultati nel nostro campione e in quello dell'articolo appena citato verranno presi in considerazione più avanti nel paragrafo dell'analisi statistica.

Relativamente a questi parametri, va sottolineato che sono stati acquisiti su immagini RM ed elaborati con il software medico OsiriX anche nell'articolo di confronto. La sovrapposibilità della metodica nel nostro studio con quella utilizzata nell'articolo di riferimento rende i risultati il più possibile confrontabili.

4.4. ANALISI STATISTICA

4.4.1. DISTRIBUZIONE DEI DATI

La verifica dell'ipotesi di normalità ci ha permesso di proseguire con l'esecuzione dell'Anova.

4.4.2. ANOVA

L'applicazione dell'Anova per la valutazione delle misurazioni in relazione alla sintomatologia non ha mostrato alcuna correlazione. Un risultato simile viene giustificato dal fatto che un soggetto con segni clinici potrebbe non essere siringomielico, dal momento che anche la malformazione di Chiari da sola è in grado di determinare sintomatologia; allo stesso modo ci sono soggetti clinicamente silenti che presentano la patologia (Thøfner, 2015), che di conseguenza può essere un reperto casuale nel corso dell'indagine mirata alla valutazione di altri problemi neurologici.

Tuttavia nella pubblicazione presa come riferimento per l'effettuazione delle misurazioni alla giunzione cranio-cervicale, l'MKI è risultato significativamente correlato alla presenza di sintomi clinici. Nello specifico, in soggetti sintomatici si è riscontrato un maggior sollevamento del midollo allungato, suggerendo un possibile ruolo della compressione di questa struttura nella patogenesi del dolore neuropatico associato a malformazione simil-Chiari. Nel nostro campione non si è, invece, trovata alcuna correlazione tra questa misurazione e i sintomi manifestati dall'animale. Bisogna però

precisare che il campione della pubblicazione di riferimento è di 36 soggetti, mentre il nostro campione è di 126: questo dato potrebbe rendere il nostro risultato più attendibile del loro. La classificazione dei sintomi da loro effettuata appare tuttavia più completa e accurata, in quanto prevede una suddivisione in 5 gradi neurologici attribuiti sulla base della visita neurologica e di un questionario completato dal proprietario e preparato in funzione dello studio. Diversamente la nostra classificazione si basa su tre gradi e non è stata raccolta un'anamnesi o eseguita una visita mirata agli scopi della nostra ricerca, né tantomeno è stato consegnato un questionario al proprietario: tali differenze rendono difficile confrontare i nostri risultati relativi alla sintomatologia con quelli di riferimento. Inoltre, il range di età considerata nello studio di riferimento è tra i 5 e i 12 anni, con una media di 8,8 anni; come precisato dagli stessi Autori, l'età avanzata dei soggetti presi in esame potrebbe aver influenzato gli esiti dello studio, dal momento che, come già precisato, la sintomatologia di CKCS con malformazione simil-Chiari associata a siringomielia peggiora nel corso del tempo. Nel nostro campione, invece, c'è una certa variabilità in termini di età degli animali, in quanto il range varia da 1 a quasi 11 anni; questo è un altro fattore che potrebbe rendere il nostro risultato più attendibile del loro. L'applicazione dell'Anova in relazione al grado di siringomielia ha, invece, prodotto alcuni risultati. Il primo è relativo a CB che sembra essere maggiore in CKCS con grado di siringomielia pari a 2 con p pari a 0,088 tra grado 2 e 1 e pari a 0,0714 tra grado 2 e 0. Dal valore di p emerge come la differenza non sia significativa: possiamo quindi solo ipotizzare una tendenza, che necessiterebbe di ulteriori indagini per essere verificata. Comunque questo risultato può essere interpretato alla luce del fatto che ad un accorciamento lineare della volta cranica, tipica delle razze brachicefale, è associato un aumento dell'ampiezza della scatola cranica stessa, evento che si verifica in modo più accentuato nel CKCS che in altre razze brachicefale (Schmidt et al., 2011). Di conseguenza, se consideriamo un aumento di CB come indicativo di una maggiore brachicefalia, confermiamo con il nostro risultato che la brachicefalia potrebbe effettivamente essere un fattore di rischio nello sviluppo non solo della malformazione simil-Chiari, ma anche della siringomielia, come ampiamente riconosciuto in letteratura. Infine è doveroso specificare che non bisogna confondere un aumento della lunghezza di CB con un aumento del volume in fossa cranica caudale, in primo luogo perché la sua misurazione viene effettuata oralmente alla fossa cranica caudale, in secondo luogo

perché è ovvio che per ottenere una stima del volume disponibile non sia sufficiente una singola misurazione lineare. Questa precisazione è importante perché potrebbe venire spontaneo pensare che un aumento di CB corrisponda ad un aumento del volume disponibile per il parenchima encefalico, in contrasto con quanto ampiamente riconosciuto in letteratura, ovvero che alla base dello sviluppo della siringomielia vi è proprio una riduzione dello spazio disponibile per il tessuto nervoso in fossa cranica caudale.

Il parametro OI è significativamente correlato alla presenza di siringomielia, con p pari a 0,0035 tra grado 0 e 1, $p < 0,0001$ tra grado 0 e 2 e valori inferiori associati alla presenza della siringomielia. Ciò significa che è più probabile riscontrare la siringomielia in soggetti con un obex più vicino al forame magno, congruo con il fatto che in cani affetti si verifichi uno scivolamento e un allungamento sia del cervelletto che del midollo allungato in senso aborale e, di conseguenza, anche della porzione posteriore del quarto ventricolo. Si pensi infatti che in corso di siringomielia si verifica una compressione del parenchima in fossa cranica posteriore che viene quindi schiacciato in senso dorso ventrale per il poco spazio ivi presente, ed è verosimile che questi cambiamenti siano visibili anche come un allungamento del quarto ventricolo e quindi come uno spostamento dell'obex in prossimità del forame magno. I nostri risultati sono in accordo e quindi confermano quanto dichiarato nello studio del 2015, dove a valori di OI inferiori corrisponde la presenza di siringomielia. Il parametro OI dovrebbe per questo essere valutato quando, per qualsiasi motivo, si indagherà con l'RM il cranio di CKCS perché potrebbe essere d'aiuto nell'individuare soggetti a rischio di sviluppare siringomielia, anche se al momento non siringomielici.

4.4.3. COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE DI PEARSON E EQUAZIONE DELLA REGRESSIONE LINEARE

È stata effettuata la ricerca di un coefficiente di correlazione che potesse essere indicativo di una dipendenza di SB da CB e di un'equazione della regressione lineare in quanto sarebbe vantaggioso, sulla base di SB (distanza interzigomatica), misurazione effettuabile anche senza l'ausilio della RM, poter predire CB (massima larghezza del cranio). Infatti, come si è già visto, CB tende ad avere una certa correlazione, seppur non significativa, con la siringomielia, ma è una misurazione effettuabile solo con l'ausilio della RM. È

risaputo che la RM sia essenziale per la diagnosi di siringomielia, tuttavia è uno strumento costoso, la sua esecuzione richiede molto tempo, è necessario anestetizzare l'animale sottoposto ad esame e ciò può essere rischioso in pazienti critici. Ovviamente, poter prevedere CB sulla base di SB non avrebbe implicato la possibilità di fare diagnosi di siringomielia esclusivamente misurando la distanza tra gli zigomi nel corso della visita clinica senza programmare anche una RM; in primo luogo perché seppure CB tenda ad avere una correlazione con la siringomielia, come già discusso, questa non è significativa, in secondo luogo perché al massimo avremmo potuto avere un sospetto di presenza o assenza di siringomielia, ma senza aver la pretesa di fare diagnosi certa. Tuttavia avremmo potuto disporre di uno strumento aggiuntivo per indagare questa complessa patologia. In ogni caso, considerato che solo per valori del coefficiente di Pearson $>0,7$ la correlazione risulta forte e che il valore da noi individuato è pari a 0,22683, la correlazione trovata tra CB e SB è, di fatto, debole e l'equazione non utilizzabile nella pratica.

4.4.4. ANALISI ROC

L'accuratezza diagnostica del test individuato appare molto scarsa, infatti l'area sotto la curva (AUC) è pari a 0,517647 e, considerato che un test di questo tipo è considerato moderatamente accurato quando $0,7 < AUC \leq 0,9$, l'utilizzo del cut off individuato per discriminare tra soggetti siringomielici e non siringomielici è poco utile. Inoltre la sensibilità, che indica probabilità di individuare i pazienti realmente patologici, è molto bassa e pari al 36%; perciò, in virtù di queste considerazioni riteniamo non utilizzabile il cut off di 9,026 individuato per SB. D'altra parte confidavamo poco nel fatto che la misurazione dell'ampiezza degli zigomi, seppur dia un'indicazione della brachicefalia dell'animale, che è un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia, potesse essere sfruttata per discriminare CKCS affetti dai non affetti, seppur chiaramente lo sperassimo, e questo test non ha fatto altro che confermare questa supposizione.

4.4.5. IL KAPPA DI CHOEN

Non è stata trovata alcuna correlazione tra la classificazione sintomatologica e il grado di siringomielia, né in base alle notizie anamnestiche fornite dal proprietario, né in base all'esito della visita neurologica. Tale risultato non meraviglia, in base a quanto riportato

in letteratura, come si è già visto nella discussione dell'Anova applicata ai sintomi. Si ribadisce così il concetto, secondo cui la presentazione clinica del paziente spesso non è indicativa della sua reale condizione e che, proprio per questo, un sospetto di siringomielia va indagato e classificato in RM. Questa infatti si conferma ancora una volta come unico strumento diagnostico attraverso il quale è possibile definire con certezza il grado di siringomielia. La pratica clinica di tutti i giorni, pesantemente condizionata dal fattore economico, rende quasi sempre infattibile una RM come semplice esame di check up. Tuttavia, sapere che l'assenza di sintomi clinici è frequente, per periodi anche di mesi o di anni, in pazienti portatori del complesso malformazione simil-Chiari / siringomielia, dovrebbe spingere i Veterinari ad operare una corretta informazione verso i proprietari di CKCS. Un proprietario bene informato ha maggiori possibilità di cogliere i primi segni della malattia, in particolare quelli che potrebbero essere sottovalutati, come per esempio il grattamento fantasma, in modo da individuare precocemente la patologia nel caso dovesse presentarsi nella sua forma clinicamente evidente. In secondo luogo è caldamente consigliato effettuare uno screening sui possibili futuri riproduttori, come è già uso in vari paesi europei, dal momento che la patologia sembra avere una base ereditaria e, quindi, una selezione contro la patologia sembra attuabile (Lewis, 2010). In Inghilterra esiste uno schema (tabella 1) elaborato dalla *British Veterinary Association* che, sulla base della presenza della malformazione di Chiari, del grado di siringomielia, dei sintomi e dell'età, stabilisce la possibilità di utilizzare un soggetto come riproduttore o meno. Fortunatamente anche nel nostro Paese qualche allevatore comincia a sottoporre i propri animali alla RM a scopo di diagnosticare precocemente la patologia e eliminare dalla riproduzione giovani positivi: anche in questo studio sono infatti stati inclusi alcuni di questi CKCS. Purtroppo, tale pratica è ancora scarsamente diffusa in Italia ed è difficile prevedere una riduzione dell'incidenza della siringomielia nei CKCS nei prossimi anni. Infine, la concordanza tra sintomi riferiti da proprietario e esiti della visita neurologica c'è, ma non è particolarmente forte ed i motivi sono già stati spiegati nel paragrafo 4.2.

Age	SM Grade	2006 GRADE equivalent	Normal			CCD			SM			
			0a	0b	0c	1a	1b	1c	2a	2b	2c	
			*A no CCD	A no CCD	C	*A with CCD	A with CCD	#	D	D	E	
over 5 yrs	0a	*A no CCD									do not breed	
3-5yrs	0b	A no CCD										
1-3 yrs	0c	C										
over 5 yrs	1a	*A with CCD										
3-5yrs	1b	A with CCD										
1-3 yrs	1c	#										
over 5 yrs	2a	D										
3-5yrs	2b	D										
1-3 yrs	2c	E	do not breed									
Dog with clinical signs CM&/or SM any age		F	do not breed									

Tabella 16. Linee guide del 2012 per la riproduzione di CKCS. Legenda: CM=malformazione simil-Chiari, SM=siringomielia, CCD=dilatazione del canale centrale. a=sopra ai 5 anni, b=dai 3 ai 5 anni, c=sotto i 3 anni. Verde=riproduci, rosso=non riprodurre. *A=sopra i 5 anni, senza siringomielia. #= cani con dilatazione del canale centrale, con meno di 2 anni e mezzo a cui nello schema del 2006 spesso si attribuiva il grado D.

4.4.6. TEST DI STUDENT

I parametri CI, MKI, MEA, OI misurati nel nostro campione sono sovrapponibili a quelli dei campioni di riferimento. Il risultato è quello che ci aspettavamo dal momento che il CKCS, originario della Gran Bretagna, è una razza le cui caratteristiche sono state standardizzate da tempo dalla Federazione Cinofila Internazionale (FCI). Ci sarebbe, quindi, parea poco verosimile una diversità nelle nostre misurazioni, sebbene non siano direttamente interessate dalla standardizzazione, ma comunque strettamente dipendenti dalle caratteristiche del cranio valutate dall'FCI. Inoltre il CKCS è stato poco incrociato con altre razze in passato e gli standard sono stati ufficialmente riconosciuti dal *kennel club* inglese più di 70 anni fa, nel 1945. Considerando inoltre che la razza è comunque presente da molto più tempo, se ne deduce che si tratta di una tipologia morfologica le

cui caratteristiche sono ormai parecchio consolidate. Infine, come nota più importante, è doveroso precisare sia che il pool genetico disponibile per questa razza è molto piccolo, e quindi lo è anche la variabilità delle caratteristiche morfologiche interne alla razza, sia che questo pool si sta sempre più riducendo. Questo a causa della popolarità di alcuni campioni di mostre cinofile e delle linee guida fornite agli allevatori per la riduzione dell'incidenza di altre patologie sicuramente ereditabili, tipiche di questa razza, il più delle quali cardiache e oftalmiche (Rusbridge, 2005).

Vorremmo poter concludere che i risultati da noi ottenuti dovrebbero essere utilizzabili anche in altri campioni di popolazione, vista l'omogeneità degli esiti delle misurazioni sopra citate tra i vari campioni. Tuttavia un dato stona ed è l'LBI, che risulta essere significativamente ($p < 0,0001$) diverso in letteratura, dove è pari a 1,35, rispetto a quello italiano, in cui la media è pari a 0,82. Dal momento che LBI è pari al rapporto CL/SB è evidente come nel campione estero CL, ovvero la lunghezza del cranio, sia maggiore a SB, cioè la massima distanza tra gli zigomi; il contrario avviene nel campione italiano. Questa differenza è difficile da giustificare e possono essere avanzate delle ipotesi. Dal momento che il cranial index (CI), pari a CB/CL, è sovrapponibile nei due campioni, possiamo pensare che CB e CL siano effettivamente gli stessi nei due gruppi, e che quindi la reale differenza stia in una distanza interzigomatica (SB) maggiore nel nostro campione. Un'altra possibilità è che, nonostante il rapporto venga mantenuto, la lunghezza del cranio (CL) e la sua larghezza (CB) siano entrambi proporzionalmente inferiori nel nostro campione e che SB sia più simile a quello di riferimento: questo implicherebbe un maggior brachicefalia dei soggetti italiani. Infine possiamo pensare che CL e CB italiani siano proporzionalmente maggiori e che quindi SB sia molto più grande nel nostro campione. In realtà, tutte queste ipotesi sono mere speculazioni, che ci sembrano molto poco verosimili. Personalmente, abbiamo controllato più volte questo parametro e siamo convinti dei nostri dati, per cui dobbiamo ipotizzare la possibilità di un errore nei dati presenti in letteratura, come riscontrato, d'altra parte, anche in un'altra occasione.

5. CONCLUSIONI

La ricerca da noi effettuata si proponeva di aggiungere qualche conoscenza in più circa la malformazione simil-Chiari associata a siringomielia in quanto, nonostante esista un gran numero di articoli pubblicati in merito, è una patologia di cui ancora poco di certo si conosce. Molti studi sono stati effettuati nel corso del tempo, soprattutto in Inghilterra dove il CKCS è una razza molto diffusa e amata, ma purtroppo non sono ancora stati chiariti quali sono i fattori su cui intervenire per ridurre drasticamente l'incidenza, non sembra esserci un elemento che ci permetta di individuarla precocemente o addirittura di prevederla e tanto altro di questa patologia è ancora sconosciuto. Tuttavia, seppur lentamente, col passare degli anni si stanno facendo passi avanti in favore di una più completa conoscenza di questa sindrome. Inoltre, ci sembrava interessante indagare l'attuale situazione di questa patologia in un campione italiano, per valutare se esistessero differenze con quanto viene riscontrato in altri paesi.

Il nostro studio ha quindi contribuito a questo processo di ampliamento delle conoscenze e in breve si può concludere che:

1. C'è una mancanza di una correlazione tra la sintomatologia e la siringomielia; nonostante ciò, un'attenta osservazione di eventuali sintomi manifestati in ambiente familiare deve essere presa in grande considerazione dal Veterinario, che dal suo canto deve educare il proprietario a individuare tali sintomi.
2. L'elevata brachicefalia del CKCS, valutato grazie a vari indici morfometrici per i quali non è sempre strettamente necessario far ricorso all'RM, è un fattore di rischio per lo sviluppo della siringomielia, ma nessun indice finora indagato dalla comunità scientifica può prevederne lo sviluppo.
3. Come conseguenza di quanto appena affermato nei punti 1 e 2, un'individuazione precoce della siringomielia, soprattutto in soggetti asintomatici e senza l'utilizzo dell'RM, è improbabile; bisognerebbe quindi che su tutti i riproduttori venisse fatto uno screening RM, vista l'ereditabilità della patologia.
4. L'RM è uno strumento diagnostico che continua a ricoprire un ruolo fondamentale e insostituibile nella diagnosi della siringomielia.
5. La valutazione della giunzione cranio-cervicale è utile a meglio comprendere la situazione del paziente; in particolare, dei parametri indagati in questo studio, si è confermato che la vicinanza dell'obex al forame magno, quantificata con l'RM,

è significativamente correlata allairingomielia, quindi ulteriori indagini che confermino il risultato sarebbero auspicabili.

6. Probabilmente c'è una certa omogeneità di caratteristiche morfologiche all'interno della razza, ma non possiamo dare per scontato che le linee di CKCS presenti nei differenti paesi siano omogenee.

6. BIBLIOGRAFIA

6.1. TESTI CONSULTATI

Bernardini M. 2010. Neurologia del cane e del gatto. Seconda edizione Milano: Poletto Editore.

Cozzi B., Granato A., Merighi A. 2009. Neuroanatomia dell'uomo. Roma: Antonio Delfino Editore.

Dewey C.W., da Costa R.C. 2016. A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. Third edition. Ames: Wiley- Blackwell.

Ellenbogen R.G., Abdulrauf S.I., Sekhar L.M. 2012. Principles of neurological surgery. Philadelphia: Elsevier Saunders.

Evans H.E. 2013. Miller's Anatomy of the Dog. Fourth edition. St. Louis: Elsevier Saunders.

Gavin P.R. e Bagley R.S. 2009. Practical small animal MRI. Ames:Wiley-Blackwell.

Liebich H.-G. König H.E. 2005. Anatomia dei mammiferi domestici, volume I. Padova: Piccin Nuova Librai S.p.a.

6.2. BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

Botelho R.V., Ferreira E.D. 2013. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurgical Review*, 36: 603-610

Bynevelt M., Rusbridge C., Britton J. 2000. Dorsal dens angulation and Chiari type malformation in a Cavalier King Charles spaniel. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 41 (6): 521-4

Carrera I., Dennis R., Mellor D.J. Penderis J., Sullivan M. 2009. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles spaniels. *American Journal of Veterinary Research*, 70 (3): 340-5

Cerda-Gonzalez S., Olby N.J., McCulloch S., Pease A.P., Broadstone R., Osborne J.A. 2009. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 50 (1): 37-46

Cerda-Gonzalez S., Olby N.J., Griffith E.H. 2015. Medullary position at the craniocervical junction in mature Cavalier King Charles spaniels: Relationship with neurologic signs and syringomyelia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (3): 882-886

Cerda-Gonzalez S., Olby N.J., Griffith E.H. 2016. Longitudinal study of the relationship among craniocervical morphology, clinical progression, and syringomyelia in a cohort of Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (4): 1090-8

Cinalli G., Spennato P., Sainte-Rose C., Arnaud E., Aliberti F., Brunelle F., Cianciulli E., Renier D. 2005. Chiari malformation in craniosynostosis. *Child's Nervous System*, 21 (10) 889-901

Clarke E.C., Stoodley M.A., Bliston L.E. 2013. Changes in temporal flow characteristics of CSF in Chiari malformation Type I with and without syringomyelia: implications for theory of syrinx development. *Journal of Neurosurgery*, 118 (5): 1135-40

Di Terlizzi R., Platt S. 2006. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part I – Function and composition. *The Veterinary Journal*, 172 (3): 422-431

Driver C.J., De Risio L., Hamilton S., Rusbridge C., Dennis R., McGonnell I.M., Volk H.A. 2012. Changes over time in craniocerebral morphology and syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels with chiari-like malformation. *BMC Veterinary Research*, 8: 215-222

Driver C.J., Volk H.A., Rusbridge C., Van Ham L.M. 2013. An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *The Veterinary Journal*, 198 (3): 551-559

Hemley S.J., Bilston L.E., Cheng S., Stoodley M.A. 2012. Aquaporin-4 expression and blood-spinal cord barrier permeability in canalicular syringomyelia. *Journal of Neurosurgery Spine*, 17 (6): 602-12

Koyanagi I., Houkin K. 2010. Pathogenesis of syringomyelia associated with Chiari type 1 malformation: review of evidences and proposal of a new hypothesis. *Neurosurgical Review*, 33 (3): 271-84

Lewis T., Rusbridge C., Knowler P, Blott S., Woolliams J.A. 2010. Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal*, 183 (3): 345-347

Loderstedt S., Benigni L., Chandler K., Cardwell J.M., Rusbridge C., Lamb C.R., Volk H.A. 2011. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal*, 190 (3): 359-63

Loughin C.A. 2015. Chiari-like Malformation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46 (2): 231-42

Matiasek L.A., Platt S.R., Shaw S., Dennis R. 2007. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of quadrigeminal cysts in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (5): 1021-6

Parker J.E., Knowler S.P., Rusbridge C., Noorman E., Jeffery N.D. 2011. Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Record*, 168 (25): 667

Plessas I.N., Rusbridge C., Driver C.J., Chandler K.E., Craig E., McGonnel I.M., Brodbelt D.C., Volk H.A. 2012. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record*, 171 (20): 501-505

Rusbridge C., Knowler S.P. 2004. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari Type I Malformation) in Cavalier King Charles spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18 (5): 673-678.

Rusbridge C. 2005. Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. *Journal of Small Animal Practice*, 46 (6): 265-272

Rusbridge C., Greitz D., Iskandar B.J. 2006. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20 (3): 469-79

Rusbridge C., Knowler S.P. 2006. Coexistence of occipital dysplasia and occipital hypoplasia/syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel. *The Journal of Small Animal Practice*, 47 (10): 603-6

Rusbridge C., Carruthers H., Dube M.P., Holmes M., Jefferey N.D. 2007. Syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *The Journal of Small Animal Practice*, 48 (8): 432-6

Rusbridge C., Knowler S.P., Pietrese L., McFadyen A.K. 2009. Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *The Journal of Small Animal Practice*, 50 (8): 386-93

Schmidt M.J., Neumann A.C., Amort H., Failing K., Kramer M. 2011. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles spaniel. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52 (4): 436-440.

Stoodley M.A., Jones N.R., Brown C.J. 1996. Evidence for rapid fluid flow from the subarachnoid space into the spinal cord central canal in the rat. *Brain Research*, 707 (2) 155-64

Thøfner M.S., Stougaard C.L., Westrup U., Madry A.A., Knudsen C.S., Berg H., Jensen C.S.E.,

Handby R.M.L., Gredal H., Fredholm M., Berendt M. 2015. Prevalence and heritability of symptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels and long-term outcome

in symptomatic and asymptomatic littermates. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (1): 243-250.

Whittaker D.E., English K., McGonnell I.M., Volk H.A. 2011. Evaluation of cerebrospinal fluid in Cavalier King Charles Spaniel dogs diagnosed with Chiari-like malformation with or without concurrent syringomyelia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23 (2): 302-7

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato nella stesura della tesi con suggerimenti, consigli e critiche. In particolar modo vorrei ringraziare il mio relatore, il professor Marco Bernardini, che mi ha guidata in tutto il percorso di ricerca e stesura della tesi, che ha dato risposta ad ogni mio dubbio e che ha fatto crescere in me la passione per la Neurologia. Un grande ringraziamento è destinato anche ad Alessia, che è sempre stata disponibile ad aiutarmi e insegnarmi la professione.

Vorrei ringraziare i miei genitori che mi hanno sempre spronata a coltivare le mie passioni e a impegnarmi con tutta me stessa per raggiungere i miei obiettivi. Li ringrazio perché mi sono sempre stati vicini, hanno appoggiato le mie scelte e non mi hanno mai fatto mancare nulla.

Ringrazio il mio fidanzato, Manfredi, che per tutti questi anni di università mi è sempre stato accanto, facendomi ridere e divertire, ascoltandomi e aiutandomi nei momenti di bisogno.

Ringrazio mio fratello Alessandro, che è sempre stato un modello per me e che ha affrontato l'università prima di me dandomi utili suggerimenti a riguardo.

Ci tengo a ringraziare le mie amiche di Treviso, in particolare Marina, Elena, Anna e Silvia con le quali sono cresciuta e non mi sono persa mai di vista, i miei primi coinquilini nonché compagni di classe delle superiori Cristian ed Elisa, e le nuove amicizie fatte all'università, soprattutto Caterina, Giulia e Federica, mia compagna di studio, viaggio e passioni, con cui tanto ho condiviso in questi cinque anni.

Infine voglio ringraziare tutti i miei animali, il mio compagno del passato Oliver, amatissimo cane, e le mie compagne feline del presente, la dolce e paziente Ginger e la tenera e vivace Ula, che hanno sopportato le mie prime prove pratiche.