



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di  
MEDICINA ANIMALE, PRODUZIONI E SALUTE

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE VETERINARIE  
CICLO XXIX

SIRINGOMIELIA CERVICALE SECONDARIA A SINGOLE MASSE  
INTRACRANICHE OCCUPANTI SPAZIO NEL CANE: CARATTERISTICHE DI  
RISONANZA MAGNETICA E FATTORI DI RISCHIO

Coordinatore: Ch.mo Prof. Alessandro Zotti  
Supervisore: Ch.mo Prof. Marco Bernardini

Dottorando : Sara Canal

# INDICE

## **SEZIONE 1            Il Sistema Nervoso Centrale**

- 1.1.    L'encefalo
- 1.2.    Il midollo spinale
- 1.3.    Il sistema ventricolare
- 1.4.    Le meningi

## **SEZIONE 2            Il liquido cerebrospinale**

- 2.1.    Composizione del liquido cerebrospinale
- 2.2.    Produzione, flusso e riassorbimento
- 2.3.    Le funzioni del liquido cerebrospinale

## **SEZIONE 3            La pressione intracranica**

- 3.1.    Concetti di fisiologia della pressione intracranica e la teoria di Monroe-Kellie
- 3.2.    Sequele di aumenti patologici della pressione intracranica
- 3.3.    Riscontri di risonanza magnetica in corso di aumento della pressione intracranica

## **SEZIONE 4            Le lesioni intracraniche occupanti spazio**

- 4.1.    Definizione di lesione intracranica occupante spazio
- 4.2.    Principali sequele delle lesioni intracraniche occupanti spazio
- 4.3.    Correlazioni tra lesioni intracraniche occupanti spazio e siringomielia

## **SEZIONE 5            La siringomielia**

- 5.1.    Definizione
- 5.2.    Teorie correnti sull'origine della siringomielia
- 5.3.    Ruolo della risonanza magnetica nella diagnosi della siringomielia

## **SEZIONE 6**

### **Lo studio**

- 6.1. Scopi dello studio
- 6.2. Materiali e metodi
  - 6.2.1. Selezione dei casi
  - 6.2.2. Criteri di valutazione degli studi di risonanza magnetica
  - 6.2.3. Analisi dei dati e principali ipotesi
  - 6.2.4. Analisi statistica
- 6.3. Risultati
- 6.4. Discussione
- 6.5. Limiti dello studio
- 6.6. Conclusioni

## **SEZIONE 7**

### **Bibliografia**

Il sistema nervoso di ciascun essere vivente è in grado di informare costantemente l'individuo sull'ambiente sia esterno che interno all'organismo e, conseguentemente, di produrre e promuovere adeguate risposte adattative. Gli organi e gli altri sistemi del corpo sono specializzati in peculiari funzioni vitali, come movimento, digestione, respirazione e circolazione; tali funzioni vengono regolate e coordinate adeguatamente dal sistema nervoso (Evans & de Lahunta 2013a). A tale scopo, le cellule del tessuto nervoso sono altamente specializzate nella ricezione di stimoli differenti mediante sistemi recettoriali ed organi di senso. Due categorie di cellule compongono il sistema nervoso: i neuroni, che ricevono e trasmettono gli impulsi nervosi, e le "cellule di supporto" (cellule gliali) che regolano la trasmissione nervosa assonale, supportano la corretta funzione e mantengono l'organizzazione spaziale neuronale, e prevengono la diffusione di impulsi nervosi tra neuroni non interconnessi da circuiti sinaptici (Evans & de Lahunta 2013a).

Il sistema nervoso può essere sommariamente suddiviso in due distretti: il sistema nervoso centrale (SNC), rappresentato dall'encefalo e dal midollo spinale, e il sistema nervoso periferico (SNP) composto dai nervi periferici, sia cranici che spinali (de Lahunta et al. 2015a). Tale distinzione, tuttavia, è meramente scolastica ed arbitraria essendo porzioni dello stesso neurone spesso contenute all'interno sia del SNC che del SNP (Evans & de Lahunta 2013a).

### **1.1. L'encefalo**

L'encefalo è la struttura nervosa allocata all'interno della scatola cranica, un involucro osseo rigido ed inestensibile. Può essere suddiviso in unità embriologicamente e funzionalmente distinte: il tronco encefalico, gli emisferi cerebrali e il cervelletto.

Il tronco encefalico è una struttura impari mediana ulteriormente suddivisibile in quattro unità: diencefalo, mesencefalo, ponte e midollo allungato. Esso occupa la fossa media e caudale del pavimento della cavità cranica, costituisce l'omologo funzionale intracranico del midollo spinale, rispetto al quale presenta un'organizzazione anatomica più complessa. Al suo interno i pirenofori, ovvero i corpi neuronali, sono organizzati in nuclei (anziché in colonne come nel midollo spinale), la cui localizzazione, estensione e forma sono molto variabili. Gli assoni non sono organizzati in funicoli ma costituiscono fasci irregolari in forma, definizione e localizzazione, sia lungo la superficie che all'interno del tronco encefalico. A livello di tronco encefalico la differenziazione tra sostanza grigia e bianca non è così netta come nel midollo spinale. Aggregati diffusi di neuroni sono interdipersi in un ammasso di fibre nervose, rendendo impossibile identificare aggregati nucleari discreti. Tale formazione è denominata per l'appunto *sostanza reticolare* e decorre longitudinalmente nel tronco encefalico, estendendosi dal mesencefalo al midollo allungato fino ai primi segmenti di midollo spinale cervicale. Tale formazione è essenzialmente deputata a ricevere informazioni sensoriali da proiettare alla corteccia cerebrale ed è sede di importanti centri di controllo per il tono muscolare, le frequenze cardiaca e respiratoria, il vomito e la minzione. Nel tronco encefalico si identificano inoltre i nuclei motori, autonomici e sensitivi dei nervi cranici (NNCC) dal III al XII.

Il diencefalo è la porzione più craniale del tronco encefalico e rappresenta una struttura di proiezione corticale, connessa agli emisferi cerebrali mediante una fitta rete di fibre nervose centripete e centrifughe collettivamente note come capsula interna. Il diencefalo è suddivisibile in 5 regioni (Fletcher & Beitz 2013):

- Talamo: struttura pari mediana, rappresenta la componente più estesa di questa regione. Nel cane si possono identificare istologicamente 18 coppie di nuclei

suddivisibili in nuclei mediali, anteriori e laterali, strettamente interconnessi con la corteccia cerebrale;

- Ipotalamo: struttura impari e mediana di grande importanza per la funzionalità endocrina;
- Metatalamo: sede di nuclei coinvolti nella funzionalità visiva ed uditiva;
- Subtalamo: sede di nuclei coinvolti nella regolazione del movimento e del bilancio idrico;
- Epitalamo: struttura a funzione olfattiva ma anche coinvolta nella regolazione dell'assunzione di cibo e acqua come nel controllo dei comportamenti ritmici e stagionali e in grado di influenzare l'attività cerebrale sulla base degli stati emotivi come stress, paura e dolore.

Il mesencefalo è riconoscibile, in sezione trasversa, per la presenza nella sua parte centrale dell'acquedotto mesencefalico. Dorsalmente ad esso si sviluppa il cosiddetto "tetto" formato in gran parte da sostanza grigia, sede di importanti connessioni con le vie visive e uditive. Ventralmente all'acquedotto si riconoscono i due peduncoli cerebrali ciascuno suddiviso ulteriormente in tegmento, in continuazione con il tetto, la sostanza nera e la crus cerebri. Infine, il midollo allungato, definito anche bulbo, e il ponte, continuazione caudale del mesencefalo, sono in stretta connessione con il cervelletto, posizionato dorsalmente ad essi. Nel loro insieme formano la metà caudale del tronco encefalico, danno impianto alle ultime otto paia di nervi cranici (V-XII) e si continuano caudalmente con il midollo spinale.

I due emisferi cerebrali costituiscono la componente encefalica volumetrica più rilevante, occupando quasi interamente la fossa anteriore. Separati dalla fessura longitudinale, sono composti superficialmente da sostanza grigia (la corteccia cerebrale) e dalla sottostante sostanza bianca, che in profondità contiene accumuli di sostanza grigia conosciuti come nuclei basali. La sostanza bianca di ciascun emisfero è costituita

da fibre assonali mielinizzate classificabili come fibre associative, commessurali e di proiezione. Le fibre associative connettono regioni corticali all'interno di un singolo emisfero mentre le fibre commessurali attraversando la linea mediana connettono regioni differenti dei due emisferi attraverso il corpo calloso e la commissura rostrale (Fletcher & Beitz 2013). Le fibre di proiezione sono distinguibili in corticopediche o corticofugali: le prime originano da strutture sottocorticali (tipicamente il talamo) per dirigersi verso le differenti regioni della corteccia cerebrale; viceversa, le seconde originano dai neuroni piramidali corticali per connettersi coi nuclei della base, il tronco encefalico o il midollo spinale. Le fibre di proiezione si raggruppano nelle cosiddette capsula interna e capsula esterna (Fletcher & Beitz 2013).

Il cervelletto è separato dagli emisferi cerebrali dalla fessura trasversa cerebrale, occupata parzialmente dal tentorium cerebelli ed è situato dorsalmente al ponte e al midollo allungato (Fletcher & Beitz 2013). E' formato da una massa principale, il corpo cerebellare, divisa dalla fessura ovulonodulare dal lobo flocculonodulare. Il corpo è a sua volta diviso in un lobo craniale e in un lobo caudale (Fletcher & Beitz 2013). Esternamente si evidenzia una struttura mediana detta verme, con due formazioni laterali, detti emisferi cerebellari. Il cervelletto è connesso bilateralmente al tronco encefalico mediante i cosiddetti peduncoli cerebellari, formati interamente da fibre di connessione. La superficie del cervelletto è rivestita da una corteccia di sostanza grigia, mentre in profondità si trovano i nuclei cerebellari (Thomson & Hahn 2012).

Da un punto di vista clinico, le strutture endocraniche del SNC possono essere divise in un "encefalo anteriore", composto da emisferi cerebrali e diencefalo, e in un "encefalo posteriore", costituito dai rimanenti segmenti. Ci permette questa divisione una linea immaginaria che è la diretta continuazione del tentorium cerebelli.

## **1.2. Il midollo spinale**

Il midollo spinale, in diretta continuazione cranialmente con il midollo allungato del tronco encefalico, è una struttura parenchimatosa tubuliforme. Esso è alloggiato all'interno del canale vertebrale, formato dai corpi e dalla lamine delle vertebre; tra il periostio del canale vertebrale e la più esterna delle meningi che avvolgono il midollo spinale si apre lo spazio epidurale (de Lahunta et al. 2015a). Osservando una sezione trasversale del midollo spinale, si può notare come questo sia diviso in due metà simmetriche (destra e sinistra) da una fessura mediana ventrale, nella quale alloggiato i vasi sanguigni, e da un setto mediano dorsale.

Il midollo spinale è suddivisibile in segmenti ciascuno delimitato da una radice nervosa dorsale (a funzione sensitiva) e una ventrale (a funzione motoria) per ciascun lato del segmento stesso. Tali radici si fondono a livello di ciascun foramen intervertebrale, formando un nervo spinale, diretto verso la periferia (de Lahunta et al. 2015a).

Nel midollo spinale del cane si possono distinguere 8 segmenti cervicali, ognuno dei quali denominato con la lettera C e un numero progressivo (C1-C8). Similmente, abbiamo 13 segmenti toracici, denominati con la lettera T (T1-T13), 7 lombari, denominati con la lettera L (L1-L7), 3 sacrali, denominati con la lettera S (S1-S3), e 5 caudali, denominati con le lettere Cd (Cd1-Cd5).

Il midollo spinale non presenta dimensioni costanti: procedendo in senso cranio-caudale, è caratterizzato da una progressiva diminuzione di volume ed un appiattimento in senso dorso-ventrale. Tuttavia, nella regione cervicale caudale, grossomodo dalla quinta alla settima vertebrale cervicale, il midollo spinale presenta un rigonfiamento tale da occupare la quasi totalità del diametro del canale vertebrale. Questo rigonfiamento prende il nome di *intumescenza cervicotoracica* ed è composta dai segmenti midollari C6-T2. L'aumento dimensionale è giustificato da un incremento di sostanza bianca e grigia associato all'innervazione degli arti toracici. Un rigonfiamento analogo è presente anche nella regione lombare in corrispondenza dell'*intumescenza lombare* (costituita



dai segmenti spinali L4-S3). L'intumescenza lombare origina a livello del quarto segmento midollare lombare e gradualmente si restringe di diametro procedendo in senso caudale, sino a terminare grossomodo a livello dello spazio intervertebrale tra la sesta e la settima vertebra lombare. La porzione terminale del midollo spinale è nota col nome di *cono midollare*. Il midollo spinale termina nel cosiddetto *filum terminale*, un esile e sottile filamento costituito da meningi che ancora il cono midollare al pavimento delle vertebre caudali (de Lahunta et al. 2015a).

Lo sviluppo embrionale del rachide e del midollo spinale sono strettamente correlati. Tuttavia dopo la nascita, con la crescita dell'animale, il rachide va incontro ad uno sviluppo maggiore di quanto non accada al midollo spinale e ciò altera la normale relazione anatomo-topografica esistente, nei primi momenti dello sviluppo, fra le due strutture. Nel cane solamente i primi due segmenti midollari cervicali, gli ultimi due segmenti toracici e i primi due-tre segmenti lombari si trovano nel canale vertebrale in corrispondenza della vertebra relativa. I restanti segmenti midollari, invece, vengono a trovarsi spostati cranialmente rispetto ai corrispondenti segmenti vertebrali. Questo rapporto è maggiormente pronunciato per i segmenti lombari caudali, per quelli sacrali e caudali. I primi tre segmenti sacrali in generale sono alloggiati all'interno del canale vertebrale della quinta vertebra lombare mentre quelli caudali a livello della sesta vertebra lombare. All'interno della specie canina esiste, tuttavia, una variabilità di razza circa la lunghezza del midollo spinale. Nelle razze di piccola taglia esso si espande una vertebra più caudalmente mentre nelle razze di grossa taglia una vertebra più cranialmente (de Lahunta et al. 2015a).

Dal punto di vista strutturale, in una sezione trasversale di midollo spinale si può distinguere facilmente la sostanza grigia, contenuta internamente, dalla sostanza bianca, più esterna. La sostanza grigia assume la forma di una farfalla; ognuna delle due ali è formata da una componente superiore (corno dorsale) e una inferiore (corno ventrale),

connesse dalla sostanza intermedia laterale. Tale sostanza è connessa alla controlaterale tramite la commessura grigia, dorsalmente e ventralmente al canale centrale. Nei segmenti toracici e lombari è presente anche un corno laterale. La sostanza grigia è formata principalmente dai corpi neuronali, cellule gliali e brevi fibre mielinizzate e possiede un'irrorazione capillare importante. L'organizzazione anatomica dei corpi neuronali riflette la loro funzione: a livello del corno dorsale troviamo i pirenofori di neuroni spinali di proiezione che danno origine a tratti ascendenti e a collegamenti intersegmentali; nel corno laterale abbiamo neuroni appartenenti al sistema nervoso autonomo simpatico; infine, nel corno ventrale, troviamo principalmente i pirenofori di motoneuroni che danno origine ai nervi spinali.

La sostanza bianca è composta principalmente da assoni mielinizzati e, in ogni metà del midollo spinale, si può dividere in tre funicoli: il funicolo dorsale, comprendente per la quasi totalità fibre ascendenti; il funicolo ventrale, formato principalmente da fibre discendenti e il funicolo laterale, contenente sia fibre ascendenti che fibre discendenti. Ventralmente alla commessura grigia è presente la commessura bianca, che comprende assoni mielinizzati che decussano.

In genere, fibre che hanno origine e destino comune viaggiano nel midollo spinale assieme, dando origine ai cosiddetti tratti o fascicoli.

### **1.3. Il sistema ventricolare**

L'encefalo presenta al suo interno un insieme di cavità, derivanti embriologicamente dalla cavità centrale del tubo neurale, ripiene di un liquido chiamato liquido cerebrospinale (LCS). Tali cavità sono strettamente interconnesse sia tra di loro sia con lo spazio subaracnoideo, un interstizio presente tra i foglietti meningeali aracnoide e pia madre avvolgente esternamente l'intero SNC. A livello degli emisferi cerebrali sono contenuti i *ventricoli laterali* (uno per ciascun emisfero) i quali comunicano, mediante

aperture chiamate forami interventricolari, con il *terzo ventricolo*, una cavità a forma di anello che, lungo la linea mediana, circonda l'adesione intertalamica. Il terzo ventricolo si prolunga caudalmente in uno stretto canale che attraversa il mesencefalo e prende il nome di *acquedotto mesencefalico* che si apre caudalmente, a sua volta, nel *quarto ventricolo*, cavità ventricolare contenuta in fossa posteriore e posizionata tra il cervelletto e la superficie dorsale di ponte e midollo allungato (Klein 2012). Le cavità ventricolari cerebrali si continuano, a livello di foramen magno, nel canale centrale del midollo spinale, reminiscenza del canale centrale del tubo neurale.

Le cavità ventricolari e il canale centrale midollare sono rivestite da un epitelio, denominato *epitelio ependimale*, costituito da un singolo strato di cellule cuboidali. Tali cellule (ependimociti) presentano, sulla superficie apicale, ciglia mobili che contribuiscono al flusso del LCS all'interno del sistema ventricolare (Klein 2012; Evans & de Lahunta 2013b).

#### **1.4. Le meningi**

L'interno SNC è avvolto da tre strati connettivali membranosi denominati, a partire dall'esterno verso l'interno, dura madre, aracnoide e pia madre. La dura madre, il rivestimento più esterno, è anche denominata *pachimeninge*, mentre l'aracnoide e la pia madre sono denominate *leptomeningi*. Le meningi hanno origine dalla cresta neurale principalmente e in minor parte dal mesoderma.

**DURA MADRE:** Questa membrana è costituita da fibroblasti e da una notevole componente di collagene extracellulare, le cui fibre sono orientate in differenti direzioni. Microfibrille e fibre elastiche sono presenti in quantitativi minori. Tale composizione conferisce alla dura madre le caratteristiche resistenza, spessore e scarsa elasticità. La dura madre può essere suddivisa in due strati: uno esterno detto "periostale" e uno strato interno che si interfaccia con l'aracnoide detto "meningeo". A livello intracranico la

dura periostale è saldamente adesa alla superficie periostale interna delle ossa della cavità cranica. Essa forma due setti che si approfondiscono all'interno della cavità cranica: la *falx cerebri*, che suddivide le porzioni dorsomediali dei due emisferi cerebrali lungo la fessura interemisferica, e la *porzione membranosa del tentorio cerebellare* che separa il cervelletto dalla corteccia occipitale (Kornegay et al. 1983). Quest'ultimo setto si unisce dorsalmente alla porzione ossea del tentorio cerebellare e ventralmente alla porzione petrosa dell'osso temporale. Il suo margine ventrale forma l'incisura tentoriale, che suddivide la cavità cranica in una porzione anteriore, il compartimento rostrotentoriale, e una loggia posteriore, il compartimento caudotentoriale (Kornegay et al. 1983). A livello del canale vertebrale, invece, la dura madre è separata dal periostio interno delle vertebre ad eccezione del pavimento dell'atlante e dell'epistrofeo, le prime due vertebre cervicali. Lo spazio che si viene a delimitare tra la dura madre e il canale vertebrale è denominato spazio epidurale e contiene strutture vascolari, tessuto connettivo e una variabile quantità di tessuto adiposo, il grasso epidurale (Haines et al. 1993; Evans & de Lahunta 2013b).

**ARACNOIDE:** Questo foglietto meningeale è lassamente adeso alla dura tanto che, dopo la morte, a seguito della perdita del LCS, questa connessione si perde e l'aracnoide collassa sulla pia madre separandosi dalla dura. L'aracnoide è composta da uno strato esterno chiamato "barriera aracnoideale" costituito da uno strato di cellule saldamente adese e una matrice extracellulare quasi inesistente. Le cellule di tale strato sono unite da giunzioni occludenti ("tight junctions") e questa peculiare caratteristica conferisce a tale strato la funzione di barriera al passaggio di sostanze ad alto peso molecolare ma anche a molecole di acqua e ioni (Haines et al. 1993). Internamente a tale strato si rinvengono fibroblasti lussamente organizzati che formano dei prolungamenti associati a sottili estensioni di collagene, chiamate trabecole aracnoidee, che connettono la barriera aracnoideale con la pia madre. Tali trabecole attraversano lo

spazio subaracnoideo riempito dal LCS, vasi sanguigni e radici dei nervi spinali (de Lahunta et al. 2015b).

**PIA MADRE:** La pia madre è lo strato meningeale più interno a contatto con il parenchima nervoso previa apposizione di una membrana basale. Questo strato meningeale è costituito da un singolo o molteplici strati di fibroblasti allungati e scarse fibre collagene (Evans & de Lahunta 2013b). La pia madre è saldamente adesa alla superficie esterna del SNC e si estende all'interno del parenchima stesso a livello dei vari solchi, scissure e fessure del SNC (Evans & de Lahunta 2013b).

**2.1. Caratteristiche e composizione del liquido cerebrospinale**

Il LCS è un fluido limpido, trasparente e incolore che avvolge e permea l'intero SNC (de Lahunta et al. 2015b). Viene prodotto principalmente mediante ultrafiltrazione del plasma e, secondariamente, per secrezione dalle membrane cellulari. Conseguentemente, la sua composizione chimico-fisica risulta differente da quella plasmatica (Di Terlizzi & Platt 2006).

Rispetto al plasma, il LCS presenta un minor contenuto di ioni calcio e potassio, e una maggiore quantità di ioni cloro, sodio e magnesio. Il sodio è lo ione più importante e rappresentato nel LCS, essenziale sia per i meccanismi di trasporto che di osmoregolazione. Le concentrazioni sieriche e liquorali di tale ione sono strettamente interdipendenti. Il contenuto liquorale di potassio, invece, è fondamentale sia per la funzionalità neuronale che per il rilascio e trasporto dei neurotrasmettitori. A differenza degli ioni sodio, le concentrazioni sieriche di potassio hanno scarsa influenza sulle concentrazioni liquorali di tale ione: anche in presenza di alte concentrazioni plasmatiche di potassio, la concentrazione liquorale rimane pressoché costante in quanto il suo trasporto attraverso la barriera ematoencefalica è limitato.

Il contenuto di glucosio è leggermente inferiore rispetto al glucosio ematico (circa l'80%), riflesso in parte di quello che è l'alto tasso metabolico del SNC. Le molecole di glucosio vengono veicolate dal plasma al LCS tramite trasporto facilitato o, in esigue quantità, per diffusione. La concentrazione di glucosio nel LCS dipende fortemente dalle concentrazioni sieriche di tale molecola ma anche dal tasso di saturazione delle molecole carrier per il trasporto all'interno del LCS e dalle richieste metaboliche del tessuto nervoso centrale.

Il fisiologico contenuto proteico liquorale è inferiore rispetto al contenuto ematico: le proteine plasmatiche vengono normalmente quantificate in grammi per decilitro (g/dL), mentre nel LCS vengono espresse in milligrammi per decilitro (mg/dL). Nel cane il contenuto proteico non supera normalmente i 30-40 mg/dL. Le albumine rappresentano la maggior parte della quota proteica liquorale (50-70%) mentre la quota di ©-globuline è generalmente bassa (5-12%) (Di Terlizzi & Platt 2006).

Il LCS è un fluido quasi acellulare; normalmente non sono presenti globuli rossi al suo interno e il fisiologico numero di cellule nucleate è basso, sebbene variabile a seconda della specie animale. Nel cane il fisiologico range di cellule nucleate è riportato essere 0-5 cellule/ $\mu$ L.

Il LCS contiene numerosi enzimi la cui origine è triplice (1) ematica, (2) dal tessuto nervoso, (3) da cellule contenute nel LCS. Creatinchinasi (CK), aspartato transaminasi (AST) e deidrogenasi lattica (LDH) sono alcuni degli enzimi che possono essere tracciati nel LCS e l'incremento della loro attività è generalmente correlabile a processi patologici del SNC.

Infine, il LCS contiene anche neurotrasmettitori. La titolazione liquorale di tali molecole e dei loro metaboliti nel corso di differenti patologie neurologiche rappresenta un importante campo di ricerca, sia in campo umano che veterinario. L'acido gamma amino-butirrico (GABA) è il maggior neurotrasmettitore inibitore del SNC (sia a livello encefalico che di midollo spinale). Bassi livelli liquorali di GABA sono stati riscontrati in cani epilettici (Ellenberger et al. 2004). Il glutamato (GLU), al contrario, è il principale neurotrasmettitore eccitatore del SNC. E' stato riscontrato che il rapporto tra le concentrazioni liquorali di GLU e GABA è significativamente più elevato in Labrador epilettici quando confrontato con soggetti non epilettici appartenenti alla stessa razza (Ellenberger et al. 2004). Il GLU inoltre è considerato come mediatore di danni tessutali secondari e i suoi livelli liquorali sono aumentati in corso di differenti

patologie del SNC, tra cui mielopatie compressive da paratopie discali, sia acute che croniche (Olby et al. 1999).

## **2.2. Produzione, flusso e riassorbimento**

**PRODUZIONE:** Il LCS è prodotto, per la maggior parte, mediante un processo di ultrafiltrazione del plasma che ha sede a livello dei capillari distribuiti lungo tutto il SNC e nelle leptomeningi. Uno dei maggiori siti di produzione del LCS sono i plessi corioidei localizzati nei ventricoli laterali, nel terzo e nel quarto ventricolo. Il LCS viene prodotto anche a livello dei capillari leptomeningeali localizzati nello spazio subaracnoideo e, in minor misura, a livello dei capillari all'interno del parenchima del SNC, raggiungendo il sistema ventricolare attraverso lo spazio interstiziale e la barriera endimale. Studi sulla produzione del LCS hanno determinato che il 35% del liquido proviene dal terzo ventricolo e dai ventricoli laterali, il 23% dal quarto ventricolo e il 42% circa dallo spazio subaracnoideo (de Lahunta et al. 2015b; Di Terlizzi & Platt 2006). I plessi corioidei consistono in fronde di numerosi processi villosi che proiettano dalla superficie interna del sistema ventricolare. Tali villi sono costituiti da agglomerati di capillari rivestiti da un epitelio cuboidale semplice esterno in diretta continuazione con l'epitelio endimale, rivestimento del sistema ventricolare. La peculiarità di tali capillari è che, a differenza di quello che avviene per la rete capillare nel restante parenchima del SNC, l'endotelio è fenestrato. L'endotelio vascolare è separato dal rivestimento epiteliale cuboidale esterno mediante una sottile membrana basale e da cellule piali meningeali.

Il tasso di produzione del LCS è variabile a seconda della specie animale e del metodo analitico utilizzato per la misurazione. Nel cane si stima che tale tasso sia circa 0,047 ml/min. La velocità di produzione del LCS dipende strettamente dal volume dei plessi corioidei, perciò esistono, all'interno della specie canina, fluttuazioni legate alla taglia



dell'animale (Di Terlizzi & Platt 2006). Il turnover del LCS è continuo e la velocità di produzione è pressoché costante, indipendentemente da variazioni della pressione del LCS stesso, della pressione ematica sistemica e della pressione intracranica. Il tasso di produzione liquorale, invece, è strettamente correlato e influenzato alla pressione osmotica ematica: ecco perché la somministrazione endovenosa di diuretici osmotici o soluzioni ipertoniche è in grado di ridurre la produzione del LCS (de Lahunta et al. 2015b).

La produzione del LCS avviene sia mediante un processo di ultrafiltrazione del plasma attraverso l'endotelio capillare dei plessi corioidei e dei capillari leptomeningeali, sia attraverso un processo di trasporto attivo a livello delle cellule dell'epitelio corioideale ed endimale. Riguardo quest'ultimo meccanismo, la secrezione di LCS dipende primariamente da un trasporto attivo di ioni sodio all'interno delle cavità ventricolari. Le pompe sodio/potassio ATP-dipendenti a livello delle membrane cellulari dell'epitelio corioideale ed endimale sono le principali responsabili di questo flusso di ioni che si associa al contestuale passaggio, mediante trasporto facilitato, di molecole di acqua, ioni cloro e bicarbonato. Anche l'enzima anidrasi carbonica, che catalizza la reazione di interconversione di diossido di carbonio e acqua in acido carbonico a sua volta dissociantesi in ioni idrogeno e bicarbonato, sembra essere coinvolto nel processo di formazione del LCS a livello dell'epitelio corioideale (Di Terlizzi & Platt 2006).

**FLUSSO:** Il LCS circola dall'interno del sistema ventricolare, dove viene prodotto, verso lo spazio subaracnoideo a livello delle aperture laterali del quarto ventricolo. In alcuni animali un passaggio simile esiste dal canale centrale midollare allo spazio subaracnoideo, a livello del cono midollare. Il LCS ricopre quindi la superficie esterna dell'intero SNC (sia a livello encefalico che midollare) e, dallo spazio subaracnoideo, può penetrare nel parenchima nervoso attraverso gli spazi perivascolari dei principali vasi arteriosi che irrorano il tessuto nervoso. Questi spazi rappresentano estensioni dello

spazio subaracnoideo all'interno del parenchima nervoso stesso, sino al punto in cui la pia madre si fonde con l'avventizia dei vasi. A questo livello, il LCS raggiunge lo spazio interstiziale del parenchima nervoso (Di Terlizzi & Platt 2006).

Il flusso del LCS all'interno del sistema ventricolare è imputabile primariamente all'effetto delle onde pulsatili ematiche all'interno dei capillari dei plessi corioidei congiuntamente al movimento delle ciglia sulla superficie esterna dell'epitelio ependimale. Ad ogni picco sistolico si crea un'onda pressoria all'interno del sistema ventricolare che porta ad un aumento temporaneo della pressione del LCS e conseguentemente un movimento dello stesso fluido sia in senso cranio-caudale all'interno del sistema ventricolare verso il canale midollare centrale, sia attraverso le aperture laterali verso lo spazio subaracnoideo. L'alternanza di sistole e diastole incide, quindi, sul flusso del LCS causandone un movimento sia in senso craniale che caudale, sebbene quest'ultimo predomini.

**ASSORBIMENTO:** Il LCS viene assorbito per la maggior parte a livello dei villi aracnoidei situati a livello sia dei seni venosi che delle vene cerebrali. Gli agglomerati di villi aracnoidei a livello dei seni venosi prendono il nome di granulazioni aracnoidee.

I villi aracnoidei rappresentano evaginazioni della membrana aracnoidea e del relativo spazio subaracnoideo all'interno dei seni venosi, ricoperti dall'endotelio della struttura vascolare stessa. A tale livello, quindi, la barriera esistente tra il LCS e il sangue venoso è rappresentata da un singolo strato di cellule endoteliali. Tali strutture funzionano come valvole ad unica via, permettendo al LCS di fluire all'interno del lume della struttura venosa unicamente quando la pressione del LCS è superiore alla pressione venosa. Viceversa, nel caso in cui la pressione ematica sia superiore a quella del LCS, il villo collassa bloccando un eventuale flusso ematico all'interno dello spazio subaracnoideo.

Altri siti di assorbimento del LCS sono rappresentati dai vasi venosi e linfatici attorno alle radici nervose e alle emergenze dei nervi spinali a livello dei foramina

intervertebrali, e a livello delle emergenze dei nervi cranici I, II e VIII. Il LCS può inoltre attraversare la lamina cribrosa dell'etmoide ed essere assorbito a livello della cavità nasale. Infine una piccola quota di LCS viene riassorbita dallo spazio interstiziale attraverso i vasi ematici parenchimali. L'assorbimento del LCS rappresenta uno dei principali meccanismi omeostatici per il controllo della pressione intracranica (Di Terlizzi & Platt 2006).

### **2.3. Le funzioni del liquido cerebrospinale**

Il LCS possiede molteplici funzioni: assume un ruolo fondamentale nei meccanismi di regolazione della pressione intracranica, possiede la capacità di mantenere e regolare un ambiente elettrochimico ideale per il corretto funzionamento neuronale, contribuisce al trasporto di sostanze attive e nutrienti all'interno del SNC, ed infine svolge un ruolo di protezione per il parenchima nervoso (de Lahunta et al. 2015b; Di Terlizzi & Platt 2006).

Il LCS protegge il SNC e in particolar modo le strutture encefaliche da fluttuazioni fisiologiche della pressione arteriosa e venosa centrale associate alla postura, alla respirazione e all'attività fisica. Il LCS in questo modo contribuisce alla regolazione della pressione intracranica mantenendo i suoi valori all'interno del range fisiologico ed evitando danni al parenchima cerebrale. La scatola cranica rappresenta un involucro rigido, dal volume fisso, contenente tre componenti fondamentali: il parenchima cerebrale, il volume intracranico di LCS e il volume ematico cerebrale. Il LCS e il sangue possono essere veicolati e dislocati all'interno e all'esterno della scatola cranica per bilanciare e mantenere costante, più o meno rapidamente, il volume intracranico senza causare danni al tessuto cerebrale. In condizioni fisiologiche infatti il volume liquorale e quello ematico variano inversamente allo scopo di mantenere costanti i valori di pressione intracranica. Fisiologiche fluttuazioni della pressione del LCS si

verificano ciclicamente in congiunzione con l'attività cardiaca e respiratoria. Ad esempio, durante l'inspirazione la pressione liquorale subisce un decremento mentre durante l'espiazione tende ad aumentare, probabilmente in concerto con le variazioni della pressione venosa cerebrale associate alla respirazione.

Un'altra funzione del LCS è quella di mantenere costante la fisiologica composizione chimica dell'ambiente extracellulare, essenziale per il corretto funzionamento delle cellule nervose (Di Terlizzi & Platt 2006). In quest'ottica il LCS si comporta come un sistema tampone: grazie alla sua stretta relazione con lo spazio interstiziale, il LCS mantiene una composizione ionica interstiziale costante indispensabile per l'attività elettrica cellulare. Il LCS, ponendosi come interfaccia tra il comparto ematico e il parenchima nervoso, assume un ruolo di mezzo di trasporto e di veicolo di sostanze nutrienti e metaboliti fondamentali per l'attività neuronale. Prodotti tossici della degradazione cellulare e altri prodotti del metabolismo tissutale vengono allontanati dal parenchima nervoso mediante il LCS. Il SNC non presenta un sistema linfatico proprio, a differenza degli altri organi corporei, perciò le diverse sostanze tra cui le proteine vengono allontanate del tessuto nervoso mediante il raggiungimento dello spazio perivascolare o mediante diffusione diretta attraverso la pia madre verso lo spazio subaracnoideo. Al raggiungimento di tale spazio, tali sostanze fluiscono nel LCS raggiungendo i villi aracnoidei e venendo infine riassorbite nella circolazione sistemica. Alla stessa stregua dei fluidi e delle proteine, anche elementi cellulari e microorganismi come batteri vengono allontanati dal tessuto nervoso attraverso il raggiungimento degli spazi perivascolari e del LCS (Di Terlizzi & Platt 2006).

Infine il LCS gioca un ruolo fondamentale come veicolo di trasporto intracerebrale di sostanze biologicamente attive quali fattori di rilascio ormonale prodotti a livello ipotalamico e riversati all'interno del terzo ventricolo. Oppioidi e altre sostanze

neuroattive di derivazione ematica, così come neurotrasmettitori e neuropeptidi possono essere veicolate dal LCS lungo tutto il SNC (Di Terlizzi & Platt 2006).

### **3.1. Concetti di fisiologia della pressione intracranica e la teoria di Monroe-Kellie**

L'encefalo è contenuto e protetto all'interno della scatola cranica, un rigido involucro non soggetto a variazioni volumetriche. Essendo la scatola cranica incompressibile, il volume all'interno del cranio è un volume fisso, scarsamente variabile. All'interno della cavità cranica, quindi, il parenchima encefalico, il volume ematico cerebrale (sia venoso che arterioso) e quello liquorale sono in rapporto di stretto equilibrio; tale relazione è conosciuta anche come teoria di Monroe-Kellie (Min et al. 2011). La pressione che si genera all'interno di tale involucro, la pressione intracranica, normalmente si mantiene tra i 5-12 mmHg nel cane e nel gatto (Platt & Garosi 2012). Si evince che l'aumento di volume di ciascuna di queste tre componenti deve essere compensato da una diminuzione del volume di un altro. Gli elementi che fungono da principali compensatori sono il LCS e, in misura minore, il sangue. A titolo esemplificativo, lo sviluppo di una lesione neoplastica cerebrale comporta un aumento del volume della componente parenchimatosa, per un combinazione di tessuto di nuova formazione, edema perilesionale ed eventuale accumulo di LCS, con un conseguente aumento della pressione intracranica (Freeman & Platt 2012). L'encefalo ha la capacità di tollerare piccole variazioni di volume grazie alla modifica del volume delle altre due componenti intracraniche, principalmente il LCS, senza che la pressione intracranica si discosti dal fisiologico range. Lo spostamento di porzioni di volume liquorale dalle cavità ventricolari verso lo spazio subaracnoideo, la riduzione della produzione e un aumento dell'assorbimento del LCS possono rapidamente portare a una riduzione del volume intracranico liquorale. In aggiunta il sangue venoso può essere reindirizzato al di fuori della cavità cranica e il flusso arterioso cerebrale può subire una momentanea riduzione

allo scopo di diminuire ulteriormente il volume ematico cerebrale complessivo, controilanciando anch'esso l'incremento della pressione intracranica. L'abilità del cervello di compensare e aggiustare gli aumenti della pressione intracranica è chiamata "compliance". Sino a che i meccanismi compensatori sono funzionali al mantenimento della pressione intracranica entro i range fisiologici, il paziente non presenterà eclatanti segni clinici (Freeman & Platt 2012). In generale tanto più la variazione volumetrica è lenta e graduale quanto l'abilità compensatoria cerebrale è efficace (Freeman & Platt 2012).

### **3.2. Sequele di aumenti patologici della pressione intracranica**

Una volta esaurita la compliance cerebrale, ulteriori piccoli aumenti di volume di una delle tre componenti intracraniche risulta in un drammatico aumento della pressione intracranica. A ciò, invariabilmente, consegue un rapido declino delle condizioni cliniche e dello stato neurologico del paziente. Un aumento della pressione intracranica al di sopra dei valori fisiologici comporta danni al parenchima cerebrale (compressione e distorsione del parenchima stesso) fino a risultare nell'erniazione cerebrale ovvero la dislocazione di una porzione di parenchima cerebrale dal sito di fisiologica appartenenza (Walmsley et al. 2006). Esistono cinque tipi di erniazioni cerebrali (Kornegay et al. 1983):

1. *Erniazione subfalcina*: il giro cingolato viene dislocato ventralmente alla falx cerebri, provocando compressione e dislocazione dell'omonimo giro controlaterale e delle relative porzioni dei ventricoli laterali;
2. *Ernia transtentoriale*, distinguibile ulteriormente in *craniale* e *caudale*. Nell'*erniazione transtentoriale caudale*, porzioni caudomediali di corteccia temporale, più frequentemente il giro paraippocampale, vengono dislocate

caudalmente, superando ventralmente il tentorium cerebelli. Tale dislocazione può essere unilaterale o bilaterale, causa compressione in senso dorsoventrale delle strutture mesencefaliche a livello dei collicoli rostrali e parziale occlusione dell'acquedotto mesencefalico. Segni clinici più frequentemente associati a tale erniazione sono alterazioni dello stato mentale (depressione del sensorio sino allo stato comatoso), per effetto dell'interessamento della sostanza reticolare, e alterazioni pupillari (riduzione del riflesso pupillare sino a midriasi arespensiva alla luce), per coinvolgimento dei nuclei e delle fibre nervose del terzo nervo cranico (oculomotore). Nell'*erniazione transtentoriale craniale* la porzione craniale del verme cerebellare si appiattisce e si disloca cranialmente al di sotto dell'incisura tentoriale provocando eventuale compressione e dislocazione dei lobi temporali. Tale erniazione può essere associata anche a marcata compressione e dislocazione craniale del tronco encefalico;

3. *Erniazione transforaminale*: la porzione caudoventrale del verme cerebellare viene spinta caudalmente attraverso il foramen magno causando compressione del sottostante tratto di midollo allungato ed ostruzione del passaggio di LCS a livello di spazio subaracnoideo dorsale. In casi severi questo tipo di erniazione può essere fatale comportando un arresto respiratorio per diretta compressione dei centri respiratori nel midollo allungato;
4. Erniazione di porzioni di parenchima cerebrale attraverso limitrofi difetti della scatola cranica (fratture ossee o conseguenze di craniectomie).

In caso di aumento patologico della pressione intracranica, tali tipi di erniazione possono presentarsi singolarmente o in combinazione nello stesso soggetto. I tipi di erniazione più frequentemente significativi dal punto di vista clinico sono l'erniazione transtentoriale caudale e l'erniazione transforaminale (Kornegay et al. 1983; Lewis et al. 2016).



### **3.3. Riscontri di risonanza magnetica in corso di aumento della pressione intracranica**

Storicamente la diagnosi di erniazione cerebrale si è basata principalmente su riscontri necroscopici all'esame delle strutture intracraniche e, in misura meno affidabile, sui segni clinici all'esame neurologico. In certi casi l'erniazione cerebrale può non essere clinicamente manifesta o i segni clinici relativi possono non essere facilmente distinguibili da quelli correlati alla patologia cerebrale primaria. Ciò rende la diagnosi clinica di erniazione cerebrale non così immediata e di facile realizzazione (Lewis et al. 2016). Tuttavia, una tempestiva diagnosi di aumento della pressione intracranica è fondamentale per impostare adeguati piani terapeutici che aiutino a ridurre i valori pressori, evitando così danni cerebrali permanenti e disastrose conseguenze cliniche, tra cui il decesso del paziente. La misura diretta della pressione intracranica richiede tecniche invasive e in campo veterinario tali procedure sono spesso impraticabili (Scrivani et al. 2013; Ilie et al. 2015). Risulta quindi fondamentale, per il neurologo, individuare dei parametri indiretti per la diagnosi di aumento della pressione intracranica. La risonanza magnetica (RM), con la sua rapida diffusione e applicazione, è sicuramente una delle metodiche di diagnostica per immagini più impiegata, sia in campo umano che veterinario, per individuare reperti suggestivi di aumento della pressione intracranica. In particolare segni di compressione o dislocazione del parenchima cerebrale in corso di patologie intracraniche quali tumori, traumi, processi infiammatori, possono essere suggestivi di tale aumento (Bittermann et al. 2014; Lewis et al. 2016). Come precedentemente ricordato, la presenza di erniazione cerebrale è un segno inequivocabile di aumento della pressione intracranica. Nell'uomo altri reperti particolarmente utili nella diagnosi di ipertensione intracranica idiopatica sono la riduzione volumetrica dei seni venosi intracranici, soprattutto il seno sagittale superiore,

un aumento del diametro della guaina del nervo ottico e la protrusione della papilla ottica. Segni di aumento cronico della pressione intracranica, invece, includono una riduzione del volume dell'ipofisi o una sella vuota (Bittermann et al. 2014). Nel cane reperti RM strettamente correlati all'aumento della pressione intracranica sono presenza di effetto massa, distorsioni parenchimali con shift della linea mediana ed erniazione cerebrale, distorsione dei compartimenti ventricolari, assottigliamento fino a scomparsa dei solchi cerebrali, presenza di edema attorno alla lesione cerebrale e compressione/distorsione della lamina quadrigemina (Bittermann et al. 2014). Infine, nell'uomo la periorbita è un'ulteriore regione da valutare in RM per il riscontro di reperti suggestivi di aumento della pressione intracranica. Studi clinici e sperimentali nell'uomo e nelle scimmie hanno dimostrato come l'aumento della pressione intracranica sia associato a un aumento del diametro della guaina del nervo ottico. La RM è uno strumento utile e affidabile per effettuare misurazioni di tale diametro ed è stato stimato che valori superiori a 5,82 mm nell'adulto sono predittivi di aumento della pressione intracranica con una sensibilità del 90% e una specificità del 97%. Anche nel cane, recentemente è stata dimostrata una correlazione tra l'aumento della pressione intracranica e il valore relativo del diametro della guaina del nervo ottico confermando un valore maggiore nei cani con aumento della pressione intracranica rispetto ai cani con pressioni intracraniche nei limiti fisiologici (Scrivani et al. 2013).

**4.1. Definizione di lesione intracranica occupante spazio**

Le lesioni espansive endocraniche prendono il nome di lesioni occupanti spazio ed inducono modificazioni della topografia neuroanatomica dovute all'aumento della pressione intracranica. Esempi di tali tipi di lesioni sono le neoplasie del SNC, sia primarie che secondarie, le lesioni infiammatorie come ascessi o granulomi e gli ematomi.

**4.2. Principali sequele delle lesioni intracraniche occupanti spazio**

La sintomatologia clinica delle lesioni intracraniche occupanti spazio dipende principalmente dalla localizzazione e dal comportamento biologico oltre che dalla velocità di formazione/crescita della lesione stessa. Le conseguenze cliniche di tali lesioni possono essere attribuite a uno o più dei seguenti meccanismi patofisiologici: (1) disfunzione neuronale indotta dalla presenza della lesione stessa; (2) aumento della pressione intracranica oltre valori fisiologici; (3) eventuali lesioni metastatiche.

Un danno a carico della componente neuronale, gliale e degli elementi vascolari si realizza sia per effetto meccanico diretto conseguente alla crescita espansiva della lesione, sia per una risposta infiammatoria generata e indotta dal tessuto neoprodotto. I neuroni e le cellule gliali in prossimità della lesione perdono la loro normale funzionalità come risultato sia di un processo distruttivo fisico diretto sia per effetto indiretto dovuto al danneggiamento della rete vascolare e alla liberazione di neurotrasmettitori o molecole segnale (Rossmeisl et al. 2012).

Nelle fasi iniziali della crescita della lesione occupante spazio, i meccanismi compensatori di compliance (in primis dislocazione del LCS nello spazio subaracnoideo e riduzione della produzione del liquor stesso) mantengono la pressione intracranica

entro i range fisiologici secondo la teoria di Monro-Kellie precedentemente citata. Soprattutto in caso di lesioni a lenta crescita, tali meccanismi consentono di mantenere l'omeostasi anche in presenza di masse particolarmente voluminose e causanti imponente effetto massa. In questi casi la sintomatologia clinica risulta essere focale, riferita alla localizzazione neuroanatomica della lesione stessa (Rossmeisl et al. 2012).. Con l'aumento progressivo delle dimensioni della lesione, i meccanismi di autoregolazione si esauriscono; ne consegue un rapido aumento della pressione intracranica e un deleterio decremento della pressione di perfusione cerebrale. L'ipertensione intracranica è il comun denominatore patofisiologico terminale sottostante al danno cerebrale indotto dalla presenza di lesioni occupanti spazio (Rossmeisl et al. 2012). Un deterioramento clinico acuto dovuto all'ipertensione intracranica si realizza come conseguenza di diversi fattori come l'incremento dell'edema perilesionale, un idrocefalo ostruttivo, danni ischemici o emorragici conseguenti ad alterazioni del flusso ematico cerebrale, erniazione cerebrale, compressione e deformazione delle strutture parenchimali perilesionali o dalla combinazione di due o più di questi fattori (Rossmeisl et al. 2012).

Una delle sequele più frequenti delle lesioni occupanti spazio è la formazione di edema perilesionale. Esistono tre tipi di edema cerebrale: vasogenico, citotossico e interstiziale. L'edema vasogenico è secondario alla rottura delle giunzioni occludenti endoteliali che costituiscono la barriera emato-encefalica. La rottura di queste giunzioni provoca lo stravasamento delle proteine intracellulari e del plasma nello spazio extracellulare del parenchima cerebrale circostante. Questo tipo di edema è generalmente limitato alla sostanza bianca cerebrale. Nell'edema citotossico la barriera emato-encefalica è fisicamente integra ma non è altrettanto per quanto riguarda il metabolismo cellulare: la riduzione nell'apporto di ossigeno e glucosio porta all'inefficienza della pompa sodio-potassio con conseguente accumulo di acqua, sodio e calcio nel comparto intracellulare

sia nella sostanza bianca che nella sostanza grigia. Infine l'edema interstiziale si forma in seguito allo spostamento di liquor negli spazi extracellulari periventricolari. Questo tipo di edema è spesso associato a idrocefalo ostruttivo, si forma per rottura dell'ependima e differisce dall'edema vasogenico per la pressoché assenza di proteine. Il danno ischemico conseguente all'edema, in particolare citotossico e vasogenico, ulteriormente esacerba l'incremento della pressione intracranica (Rossmeisl et al. 2012). Inoltre, l'effetto compressivo o erosivo delle lesioni occupanti spazio sulla rete vascolare adiacente la lesione o intralesionale può comportare la rottura della parete dei vasi con sviluppo di emorragie, embolismi o ulteriore danno ischemico. Ad esempio, i tumori maligni come gliomi ad alto grado o carcinomi dei plessi corioidei, caratterizzati istologicamente da una significativa neovascolarizzazione, possono sviluppare emorragie a sede intraventricolare, intraparenchimale o subaracnoidea. Tali emorragie possono essere responsabili di un deterioramento improvviso della condizione clinica conseguente all'effetto massa o a idrocefalo ostruttivo dovuto all'ematoma stesso (Rossmeisl et al. 2012).

L'erniazione cerebrale, nelle forme precedentemente descritte, rappresenta, infine, l'effetto ultimo, terminale di un incremento della pressione intracranica con conseguenze cliniche che possono includere anche il decesso del paziente (Kornegay et al. 1983; Bittermann et al. 2014).

#### **4.3. Correlazioni tra lesioni intracraniche occupanti spazio e siringomielia**

In letteratura, la SM secondaria a masse intracraniche è stata documentata sia nell'uomo che nel cane. La localizzazione della lesione intracranica sembra essere un importante fattore predisponente per lo sviluppo di SM cervicale. Nell'uomo, la SM cervicale si associa spesso a masse infratentoriali (Klekamp et al. 1995; Tachibana et al. 1995; D'Osvaldo et al. 2002; Karttunen et al. 2002; Fox et al. 2005; Bouras et al. 2006; Raja

& Adada 2007; Suyama et al. 2009), mentre sono in numero inferiore i casi documentati con masse sopratentoriali (Kaelber 1952; Kosary et al. 1969; Morioka et al. 1995; Sheehan et al. 2000; Tureyen 2005). Nel cane esistono poche segnalazioni di SM secondaria a lesioni intracraniche, per la maggior parte lesioni di tipo neoplastico. Si tratta di singoli case report di lesioni occupanti spazio localizzate principalmente a livello di fossa posteriore (da Costa et al. 2004; Jung et al. 2006; MacKillop et al. 2006), mentre solo in un caso la lesione era localizzata in fossa anteriore (Szabo et al. 2012). Oltre a queste isolate segnalazioni è stato recentemente presentato un poster riguardante uno studio di 19 cani con SM cervicale verosimilmente secondaria a masse intracraniche (Rodenas et al. 2014). Da queste segnalazioni sembra che un ruolo patogenetico fondamentale per lo sviluppo di SM sia la presenza di erniazione cerebellare transforaminale indotta dall'effetto massa provocato dalla lesione e dalla conseguente ostruzione e obliterazione dello spazio subaracnoideo dorsale a livello di foramen magno. Nello studio di Rodenas et al., inoltre, si evidenzia come la dilatazione del terzo ventricolo possa essere un ulteriore fattore predisponente allo sviluppo di SM.

## **SEZIONE 5            La siringomielia**

### **5.1.    Definizione**

Con il termine siringomielia (SM) viene indicata una condizione patologica caratterizzata dalla presenza di una o più cavità neoformate (siringe) ripiene di fluido simile, ma non identico, al LCS, all'interno di uno o più segmenti del midollo spinale (C.J. Driver et al. 2013; Elliott et al. 2013; Levine 2004). Tale condizione va distinta dall'idromielia, che indica una dilatazione del canale centrale, delimitato da cellule ependimali. La presenza o meno del rivestimento di cellule ependimali permette di distinguere le due lesioni dal punto di vista istologico. Poiché le due patologie causano una sintomatologia simile ed è difficile differenziarle in vita, anche con i metodi diagnostici più avanzati, i due termini vengono usati intercambiabilmente o, più spesso, associandoli ("idrosiringomielia"). Il graduale accumulo di fluido all'interno della siringe è causa di un danno neurologico progressivo attraverso la combinazione di un effetto diretto di compressione delle circostanti strutture parenchimali e di un danno ischemico (Elliott et al. 2013). La sintomatologia clinica conseguente è riflesso del sito di sviluppo della siringe.

### **5.2.    Teorie correnti sull'origine della siringomielia**

La SM in medicina umana può essere conseguente a diversi tipi di patologie, sia intracraniche che spinali. In base alla patogenesi di tale disturbo, in umana si è proposto di distinguere tale condizione in tre sottogruppi: 1) SM conseguenti a modificazioni della dinamica di flusso del LCS correlato a disturbi in cavità cranica posteriore (e.g. Malformazione di Chiari, sindrome di Dandy-Walker); 2) SM conseguenti a patologie intramidollari come tumori ed emorragie; 3) SM conseguente a tumori spinali secernenti. Il primo sottogruppo è il più rappresentato; circa il 70% dei casi di SM rientra in questa categoria (Blegvad et al. 2014). L'anomalia più frequentemente associata a SM

nell'uomo è la malformazione di Chiari (CM), una patologia malformativa congenita della base del cranio e della fossa cranica posteriore che, combinate, portano a ostruzione del normale passaggio di LCS nello spazio subaracnoideo a livello di foramen magno (Elliott et al. 2013).

La SM è una condizione descritta anche nel cane e secondaria a disordini neurologici sia congeniti che acquisiti come malformazioni della giunzione cranio-occipitale, diverticoli subaracnoidei, paratopie discali, neoplasie intracraniche (C.J. Driver et al. 2013). Anche nel cane come nell'uomo, la SM è più frequentemente descritta secondaria a patologie congenite della fossa posteriore. Negli ultimi decenni particolare interesse è stato riversato sullo studio della CM nel Cavalier King Charles Spaniel, una razza divenuta molto popolare sia per le caratteristiche morfologiche (taglia media) che per quelle caratteriali (comportamento mite ed affabile). Numerosissimi studi sono stati pubblicati per dimostrare una correlazione eziologica tra differenti caratteristiche morfometriche craniche e cerebrali e lo sviluppo di SM col fine ultimo di poter eradicare, mediante accurati piani riproduttivi, questa delicata patologia (Driver et al. 2013; Loughin 2016). Negli ultimi anni, inoltre, l'aumento delle conoscenze sulla diagnosi radiologica della CM/SM, in particolar modo l'impiego della RM, ha reso possibile la diagnosi di questa condizione anche in razze diverse dal CKCS, come Griffoni di Bruxelles, Chihuahua, Yorkshire, Bulldog francesi, Maltesi, Pinscher, Papillon, Boston terrier, ed altre razze brachicefaliche (Kiviranta et al. 2017; Sanchis-Mora et al. 2016).

Indipendentemente dalla patologia neurologica primaria cui la SM si associa, i meccanismi patogenetici che portano alla sua formazione rimangono incerti e a tutt'oggi molto dibattuti, sia in campo umano che veterinario (Driver et al. 2013; Elliott et al. 2013; Levine 2004). Alla base della formazione della SM giocano un ruolo fondamentale il restringimento dello spazio subaracnoideo e le alterazioni



dell'idrodinamica del LCS, principali responsabili del successivo accumulo di fluidi all'interno del canale centrale midollare e del parenchima midollare stesso fino alla formazione di distinte cavità, le siringi (Driver et al. 2013). Esistono numerose teorie che cercano di spiegare l'origine e la progressione della SM. Gardner fu uno dei primi autori che riconobbe la frequente associazione della SM con la CM. Egli ipotizzò che la SM derivasse da una mancata perforazione del tetto del rombencefalo, venendo a mancare la comunicazione tra quarto ventricolo e spazio subaracnoideo. Come conseguenza, le pulsazioni del LCS all'interno della cavità ventricolare non sono attenuate dal passaggio del liquor stesso verso lo spazio subaracnoideo ma vengono direttamente convogliate verso il canale midollare centrale causandone inizialmente dilatazione (idromielia) e, alla lunga, SM per rottura traumatica della parete del canale stesso (Gardner 1965). Alcuni anni dopo, Williams criticò la teoria proposta da Gardner ritenendo che la mancata formazione delle aperture del quarto ventricolo verso lo spazio subaracnoideo avrebbe dovuto comportare anche la conseguente formazione di idrocefalo, anomalia non così costantemente riscontrata nei pazienti affetti da CM. Williams, invece, concentrò la sua attenzione sugli effetti dell'ostruzione dello spazio subaracnoideo a livello del foramen magno. Egli postulò che tale restringimento poteva agire come una valvola permettendo il flusso di LCS, attraverso il foramen stesso, più efficacemente in senso rostrale che caudale. Attività come il tossire o lo sforzo fisico, comportando transitoria congestione dei seni venosi epidurali spinali e conseguente spostamento del LCS verso la cavità intracranica, possono causare un incremento della pressione liquorale intracranica relativamente a quella spinale. Tale gradiente pressorio porterebbe il LCS ad essere "risucchiato" dal quarto ventricolo all'interno del canale centrale midollare, causandone inizialmente dilatazione e successivamente formazione della SM (Williams 1969). Il principale punto critico di entrambe le teorie idrodinamiche è l'assunzione che la siringe sia in stretta e diretta comunicazione con il

quarto ventricolo e che il fluido contenuto nella siringe sia LCS proveniente dal quarto ventricolo stesso. Accurate indagini neuropatologiche hanno potuto confermare che, nella maggior parte dei casi di SM, la siringe non risulta in effettiva diretta comunicazione con il quarto ventricolo (Levine 2004). Alcuni anni dopo, Ball et al. proposero un'ulteriore teoria, ipotizzando che il fluido accumulato all'interno delle siringi fosse LCS di provenienza dallo spazio subaracnoideo forzato da squilibri pressori all'interno degli spazi perivascolari (Ball & Dayan 1972). Più recentemente Oldfield et al., e successivamente Heiss et al. e Levy et al., proposero una nuova interessante ipotesi, rinominata come teoria del pistone, secondo cui la formazione della SM sia legata all'effetto del ciclo cardiaco sulle pressioni pulsatili del LCS. La teoria si basa sul concetto fisiologico che durante la sistole, a livello intracranico si registra un temporaneo aumento del contenuto ematico che disloca il LCS caudalmente, dall'interno della volta cranica verso il canale vertebrale, attraverso il foramen magno. Durante la diastole, il movimento del LCS si inverte, ritornando verso l'interno della cavità cranica. In presenza di restringimento dello spazio subaracnoideo dorsale a livello di foramen magno, come nel caso di CM, la quantità di LCS che fluisce attraverso il foramen stesso sensibilmente si riduce. Le tonsille cerebellari (corrispondente alla porzione ventrocaudale del verme cerebellare nei piccoli animali) occupano parzialmente il foramen magno e sono anch'esse soggette a movimento nelle varie fasi del ciclo cardiaco: in sistole si registra un movimento in senso caudale mentre in diastole un movimento in senso craniale. In questo modo le porzioni cerebellari caudali muovendosi a cavallo del foramen magno agiscono come dei pistoni sul LCS occupante lo spazio subaracnoideo, inducendo delle pressioni pulsatorie eccessive che spingono il LCS dallo spazio subaracnoideo stesso verso il parenchima midollare lungo gli spazi perivascolari (Levy et al. 2000; Heiss et al. 1999; Oldfield et al. 1994). Esistono tuttavia degli elementi emersi da recenti studi sulla SM che confuterebbero la

validità delle precedenti teorie idrodinamiche. Un'obiezione deriverebbe dalla scoperta che la pressione media all'interno della siringe è pari o addirittura superiore a quella dello spazio subaracnoideo rendendo quindi poco verosimile un passaggio diretto di LCS dallo spazio subaracnoideo alla siringe stessa (Milhorat et al. 1997; Hall et al. 1980). Una seconda obiezione deriva dall'analisi della composizione chimica del fluido contenuto all'interno delle siringi: sebbene anch'esso incolore e trasparente come il LCS, la sua composizione non risulta analoga a quella liquorale (Ellertsson 1969). Questo riscontro mette in dubbio tutte quelle teorie che prevedono che la fonte del fluido contenuto nella siringe sia il LCS dello spazio subaracnoideo.

Agli inizi del 2000, basandosi su lavori sperimentali in animali da laboratorio, Josephson et al., e Greitz and Flodmark, introducono la "teoria pulsatile intramidollare". Tale teoria è la prima a dare una possibile spiegazione patogenetica della SM indipendentemente dall'eziologia (CM, neoplasie extrassiali, sequele post traumatiche, etc..). Secondo questa teoria la SM deriverebbe da ripetuti meccanismi di distensione del midollo spinale e le cavitazioni intramidollari si formerebbero dall'accumulo di fluidi extracellulari derivanti dall'alta pressione del sistema microcircolatorio spinale e non dal LCS a bassa pressione nello spazio subaracnoideo. In presenza di una qualsiasi ostruzione, si crea una diminuzione della pressione a livello subaracnoideo distalmente alla lesione e si avrà un incremento della pressione sistolica pulsatile in prossimità della lesione. La teoria pulsatile intramidollare suggerisce che un incremento della pressione all'interno del midollo spinale, e un decremento della pressione a livello subaracnoideo, porterebbe a distensione del midollo spinale in prossimità dell'ostruzione. Il perpetuarsi di questo meccanismo porta alla dilatazione del canale centrale, all'accumulo di fluidi nello spazio extracellulare che, alla lunga, per coalescenza induce la formazione di cavitazioni ed eventualmente della SM (Greitz & Flodmark 2004; Josephson et al. 2001).

Nel 2004 Levine propose una nuova teoria sulla possibile patogenesi della SM associata a lesioni extramidollari a livello del foramen magno (sia malformazioni come CM che tumori, aracnoiditi, traumi o emorragie subaracnoidee), in grado di superare i vari punti critici delle suddette precedenti teorie (Levine 2004). La nuova teoria si fonda sulla convinzione che il fluido presente all'interno della siringe non derivi né dal LCS presente all'interno del quarto ventricolo né dallo spazio subaracnoideo. Tale fluido originerebbe, invece, da un processo di filtrazione del plasma dei capillari e delle venule del midollo spinale come risultato di alterazioni pressorie a livello della giunzione craniospinale conseguenti a ostruzione dello spazio subaracnoideo a livello del foramen magno. Tale ostacolo comporta transitori, ma repentini, cambi pressori liquorali in determinate circostanze come tossire, un cambio rapido di postura, uno sforzo fisico o nella manovra di Valsalva e il ciclo cardiaco stesso: la pressione del LCS cranialmente al punto di ostruzione risulta superiore a quella caudale al blocco (Levine 2004). In ultima analisi, tale gradiente indurrebbe una variazione pressoria trasmurale venosa con conseguente dilatazione delle vene e dei capillari caudalmente al blocco e, al contrario, un collasso della parete di tali vasi cranialmente al punto di ostruzione. La dissociazione pressoria trasmurale venosa è fonte di stress meccanico per il midollo spinale stesso secondario alla mancanza di uniformità delle pressioni venose trasmurali per tutta la sua lunghezza e comporta una disomogenea deformazione meccanica (contrazione e dilatazione) del parenchima. Le zone particolarmente colpite da tale distorsione meccanica sono la sostanza grigia midollare per l'elevata concentrazione di capillari e venule, la giunzione sostanza bianca-sostanza grigia per la tendenza dello stress meccanico di concentrarsi al passaggio tra due solidi a proprietà elastiche differenti (maggiore vascolarizzazione della sostanza grigia rispetto alla bianca e conseguente maggiore possibilità di espandersi/contrarsi), e le zone limitrofe il canale centrale per la scarsa elasticità dei contigui solco mediano ventrale e setto mediano

dorsale che concentrano lo stress idrostatico longitudinalmente sul canale stesso. Stress meccanici ripetuti nel tempo porterebbero a rottura della barriera ematica spinale permettendo l'ultrafiltrazione del plasma e l'accumulo di fluido nello spazio interstiziale, che, alla lunga, per coalescenza induce la formazione di cavitazioni ed eventualmente alla SM.

### **5.3. Ruolo della risonanza magnetica nella diagnosi della siringomielia**

La RM ha un ruolo essenziale nella diagnosi di SM (Rusbridge et al. 2006). Il fluido contenuto all'interno della siringe ha caratteristiche di segnale analoghe al LCS, segnale iperintenso nelle sequenze T2 pesate con soppressione del segnale nelle sequenze FLAIR e ipointenso nelle sequenze T1 pesate. L'acquisizione multiplanare delle immagini RM consente la valutazione del diametro della cavità siringomielica, la sua simmetria in sezione trasversa con coinvolgimento più o meno evidente delle corna grigie dorsali e la sua estensione in senso longitudinale lungo i vari tratti di midollo spinale (Rusbridge et al. 2006). La siringe al suo interno può presentare setti e generalmente coinvolgere, in alcuni tratti, porzioni del canale centrale midollare (Levine 2004). La SM tuttavia, come precedentemente accennato, è una condizione patologica secondaria a ostruzioni del normale flusso di LCS a livello dello spazio subaracnoideo. La RM in quest'ottica fornisce importanti elementi diagnostici per individuare la causa primaria di tale disturbo permettendo di evidenziare sia difetti congeniti della giunzione occipito-atlanto-assiale che lesioni intra o extraassiali, sia intracraniche che midollari (Rusbridge et al. 2006). Più recentemente l'avvento della RM a Contrasto di Fase (PCMRI) ha permesso l'acquisizione di mappe dinamiche tridimensionali quantitative di velocità dei flussi liquorali in vivo. Tali mappe hanno reso possibile lo studio qualitativo e quantitativo dei pattern fluidodinamici liquorali

con importanti ricadute sia sulla diagnosi che sul trattamento dei disturbi correlati alla SM. In medicina umana tali studi sono applicati ai pazienti borderline per sindrome di Chiari, per confermare altri tipi di ostruzione al flusso di LCS e per valutare i possibili benefici di un approccio chirurgico dell'ostruzione nei casi in cui uno studio tradizionale RM non abbia potuto valutarne l'efficacia (Iskandar et al. 2004). In medicina veterinaria l'applicazione di tali metodiche è ancora in fase di sperimentazione. Uno studio preliminare condotto su 64 cani ha permesso di individuare che nei CKCS affetti da CM l'ostruzione a livello del foramen magno genera turbolenze di flusso del LCS significativamente associate alla presenza e severità della SM (Cerde-Gonzalez et al. 2009b). Un secondo studio compiuto su 23 cani ha indicato che la cine RM può essere applicabile anche in campo veterinario dimostrando maggiori pulsazioni cerebellari in senso cranio-caudale durante la fase sistolica del ciclo cardiaco nei CKCS affetti da CM e SM, rispetto ai CKCS affetti solamente da CM e ai casi controllo (Driver et al. 2013). Questo studio preliminare ha dimostrato anche in campo veterinario che la cine RM può rappresentare in un futuro immediato una valida metodica diagnostica da associare agli studi RM tradizionali per la diagnosi e il trattamento della SM.

**6.1. Scopo dello studio**

Lo studio ha l'obiettivo di indagare la SM cervicale secondaria a singole lesioni intracraniche occupanti spazio nel cane e, in particolare, di individuare quali possono essere i fattori di rischio deducibili dallo studio RM del neurocranio condotto per diagnosticare la patologia cerebrale. A tale scopo è stata selezionata una popolazione di pazienti affetti da singola lesione intracranica, successivamente suddivisa in due gruppi sulla base della presenza o assenza di secondaria SM cervicale, entrambe le condizioni diagnosticate rispettivamente mediante studio RM del neurocranio e rachide cervicale. I due gruppi sono stati quindi confrontati relativamente al segnalamento, alle caratteristiche RM della massa intracranica e agli effetti secondari sulle circostanti strutture cerebrali allo scopo di individuare eventuali fattori predisponenti lo sviluppo di SM. Sulla base delle esistenti teorie eziopatogenetiche riguardanti la SM e dei dati pubblicati in letteratura, le ipotesi zero presupponevano che la localizzazione della massa in fossa posteriore, lesioni voluminose, l'erniazione cerebellare transforaminale e la presenza di idrocefalo ostruttivo potessero tutti essere fattori predisponenti lo sviluppo di SM. Inoltre, analogamente a quanto riportato in letteratura per la sindrome CM/SM nel cane, ci si può attendere che le razze brachicefaliche possano avere, per le particolari caratteristiche della scatola cranica (Schmidt et al. 2014; Schmidt et al. 2013; Cerda-Gonzalez et al. 2009), una maggiore predisposizione allo sviluppo di SM.

**6.2. Materiali e metodi****6.2.1. Selezione dei casi**

Il reclutamento dei casi dello studio è avvenuto in due fasi. La prima fase, di tipo retrospettivo, è stata caratterizzata dall'analisi di pazienti con diagnosi RM di singola

massa intracranica occupante spazio (sia extrassiale che intrassiale) presenti nel database di tre istituzioni: Ospedale Veterinario “I Portoni Rossi” (Zola Pedrosa, Bologna) e Ospedale Veterinario Universitario Didattico dell’Università di Padova (Legnaro, Padova) tra Aprile 2008 e Dicembre 2014, e il centro di referenza “Animal Health Trust” (Suffolk, UK) tra Gennaio 2000 e Febbraio 2016. Allo scopo di valutare la presenza o l’assenza di SM cervicale, di questi pazienti sono stati selezionati solamente quelli che presentavano uno studio RM del neurocranio e dell’intero rachide cervicale o uno studio RM neurocranio che permetteva la valutazione almeno dei primi due segmenti midollari cervicali. Una seconda fase, prospettica, si è concentrata sul reclutamento di nuovi casi durante l’attività clinica svolta nel periodo di studio di dottorato, Gennaio 2014-Dicembre 2016, presso le due istituzioni italiana sopramenzionate. Tutti i soggetti reclutati in questo arco temporale sono stati sottoposti a studio RM neurocranio che ha permesso di diagnosticare una singola lesione intracranica occupante spazio, sia intrassiale che extrassiale, e successivamente studio RM del rachide cervicale in toto per verificare la presenza o l’assenza di alterazioni compatibili con SM. Gli studi RM sono stati acquisiti con tre differenti unità: 0.22 T (MrV; Paramed, Genoa, Italy), 0.22 T (MrJ; Paramed, Genoa, Italy) e 1.5 T (Sigma; General Electric Medical System).

Tutti gli animali, per essere inclusi nello studio, dovevano essere stati sottoposti ad un accurato esame clinico e neurologico. I dati relativi a segnalamento (razza, craniotipo, sesso ed età) e i reperti clinici sono stati recuperati dai database dei rispettivi centri e accuratamente revisionati. Gli studi RM del neurocranio sono stati ottenuti con pazienti in decubito sternale; il protocollo RM doveva includere almeno le seguenti sequenze: SE T1, sia pre- che post- somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, e FSE T2 acquisite sui tre piani dello spazio. Pazienti con studi RM incompleti sono stati esclusi dallo studio. In merito alla valutazione della presenza/assenza di SM cervicale,



sono stati inclusi nello studio tutti quei pazienti reclutati retrospettivamente che presentassero uno studio RM del rachide cervicale in toto acquisito con sequenze SE T1 (pre- o post- somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico) pesate sul piano trasverso dello spazio ed FSE T2 pesate sul piano sagittale dello spazio, o pazienti il cui studio RM neurocranio includesse almeno i primi due segmenti midollari cervicali. I pazienti della fase prospettica sono stati sottoposti a studio RM del neurocranio con le stesse modalità del periodo precedente e a studio RM del rachide cervicale in toto, acquisito con paziente in posizione supina o sternale, che includesse almeno le seguenti sequenze: SE T1 pre- o post- somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico e FSE T2 acquisite sui piani trasverso e sagittale dello spazio. Tutti gli studi RM sono stati effettuati con pazienti in anestesia generale e il protocollo anestesilogico utilizzato è stato pianificato individualmente sulla base dei riscontri della visita preanestesiologica. Pazienti presentanti ulteriori lesioni intracraniche differenti dalla singola lesione occupante spazio o lesioni del rachide cervicale differenti da e/o predisponenti lo sviluppo di SM (compressioni midollari extradurali, diverticoli subaracnoidei, lesioni midollari intrassiali, anomalie congenite) sono stati esclusi dallo studio.

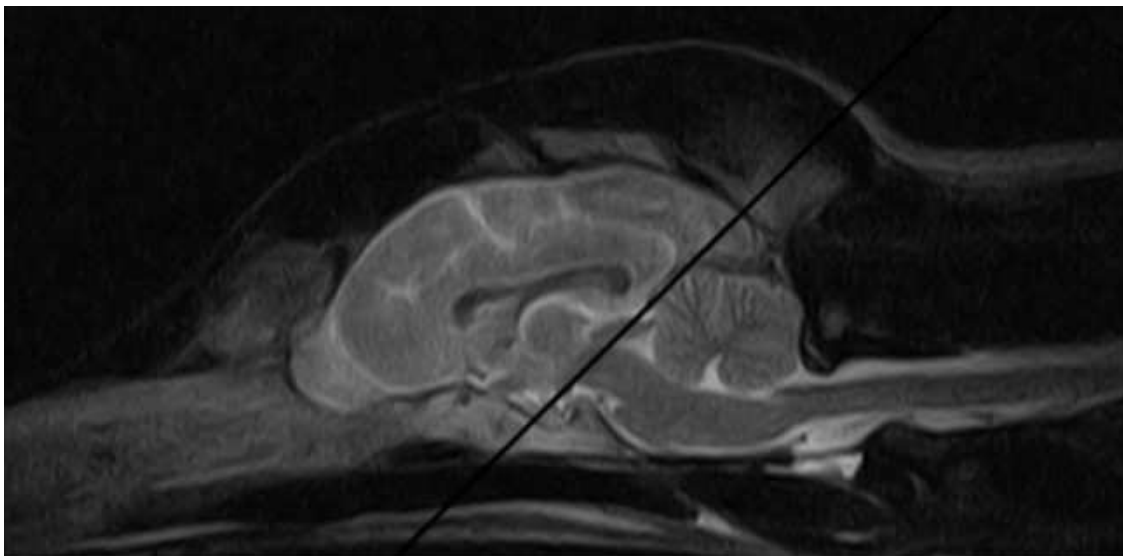
### **6.2.2. Criteri di valutazione degli studi di risonanza magnetica**

Tutti gli studi RM dei pazienti inclusi nello studio sono stati revisionati ed analizzati mediante un software di lettura delle immagini DICOM (OsiriX; v.8.0.2, Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland). La valutazione delle immagini e le misurazioni dei singoli studi sono state effettuate da un singolo operatore, radiologo veterinario, diplomato al College Europeo di Diagnostica per Immagini (ECVDD).

I dati raccolti per ciascuno studio RM riguardavano sia caratteristiche primarie delle lesioni che gli eventuali effetti secondari indotti dalle stesse sulle strutture cerebrali

circostanti. In merito alle caratteristiche primarie delle singole lesioni intracraniche occupanti spazio si è provveduto a registrare:

1. Localizzazione anatomica: le lesioni sono state classificate in due gruppi a seconda della loro localizzazione in fossa anteriore o fossa posteriore, ovvero se situate cranialmente o caudalmente ad una linea immaginaria che prolunga il tentorio cerebellare (Fig.1);



**Figura 1:** Linea di prolungamento del tentorio cerebellare che separa le macroregioni intracraniche fossa anteriore e fossa posteriore rispettivamente poste a sinistra e a destra di tale linea.

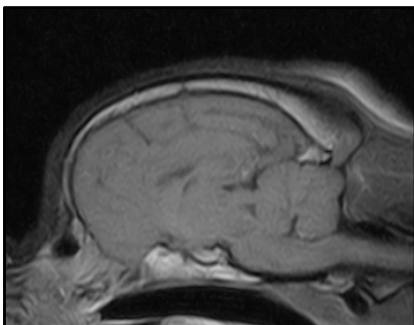
2. Volume della lesione ( $V_{lesione}$ ): le immagini SE T1 post-contrasto, acquisite sul piano trasverso, sono state valutate e post-processate. Si è provveduto a tracciare, per ogni sequenza in cui era visibile la lesione, i contorni della regione di interesse (ROI). Previa segmentazione delle immagini, si è proceduto al calcolo del volume espresso in  $\text{cm}^3$ ;
3. Volume dell'edema perilesionale ( $V_{edema}$ ): le immagini FSE T2, acquisite sul piano trasverso, sono state valutate e post-processate. Si è provveduto a tracciare, per ogni sequenza in cui era visibile un segnale iperintenso rispetto al normale segnale del parenchima encefalico, i contorni della ROI. Previa segmentazione delle immagini, si è proceduto al calcolo del volume espresso in  $\text{cm}^3$ . A tale

volume è stato successivamente sottratto il V lesione e il risultato ottenuto rappresentava l'effettivo volume dell'edema perilesionale.

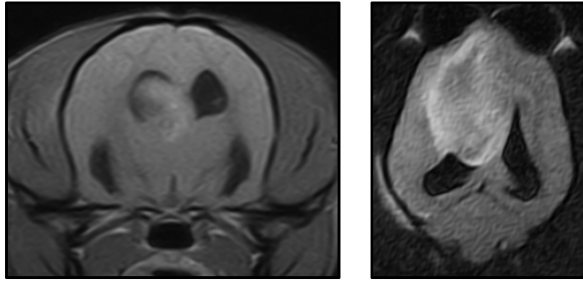
Per ogni studio, infine, si è proceduto al calcolo del volume totale delle strutture encefaliche (V enc), mediante segmentazione delle immagini SE T1 post-contrasto acquisite sul piano trasverso. Per evitare di comparare direttamente le misurazioni volumetriche assolute tra i differenti pazienti, soggette a sostanziali differenze allometriche, sono stati calcolati i seguenti indici: rapporto V lesione/V enc, rapporto V edema/ V enc, rapporto V (lesione+edema)/V enc.

In relazione agli effetti secondari delle singole lesioni intracraniche occupanti spazio si è proceduto a registrare:

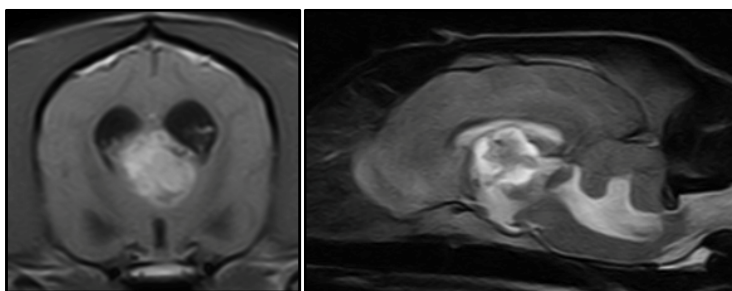
1. Alterazioni del comparto ventricolare: la presenza di ventricolomegalia (dilatazione patologica di una o più camere ventricolari) è stata rilevata mediante valutazione soggettiva semiquantitativa del volume delle camere ventricolari rispetto a quello che è lo standard tipico delle singole razze. Ciascun paziente è stato assegnato ad una delle seguenti categorie, da 0 a 3: *categoria 0*, nessuna alterazione ventricolare (Fig.2a); *categoria 1*, ventricolomegalia in fossa anteriore (ventricoli laterali e terzo ventricolo) (Fig.2b); *categoria 2*, ventricolomegalia in fossa posteriore (quarto ventricolo); *categoria 3*, ventricolomegalia generalizzata (Fig.2c).



**Figura 2a:** Immagine sagittale mediana dell'encefalo acquisita con sequenze SE T1 postcontrasto. Categoria 0: assenza di alterazioni ventricolari.

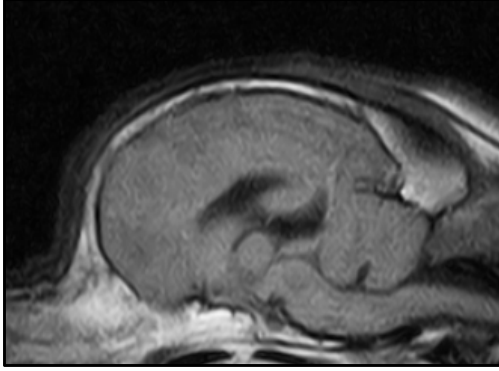


**Figura 2b:** Immagini trasversa (a sinistra) e dorsale (a destra) dell'encefalo acquisite con sequenze SE T1 postcontrasto e FLAIR rispettivamente. Categoria 1: ventricolomegalia simmetrica dei ventricoli laterali.

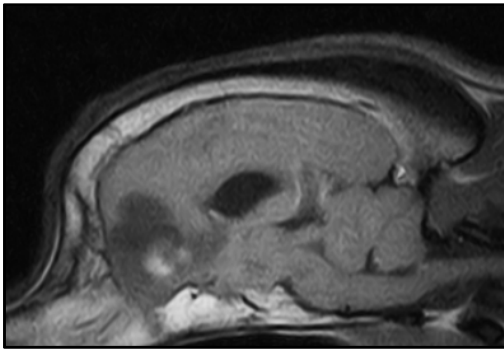


**Figura 2c:** Immagini trasversa (a sinistra) e sagittale mediana (a destra) dell'encefalo acquisite con sequenze SE T1 postcontrasto e FSE T2 rispettivamente. Categoria 3: ventricolomegalia generalizzata.

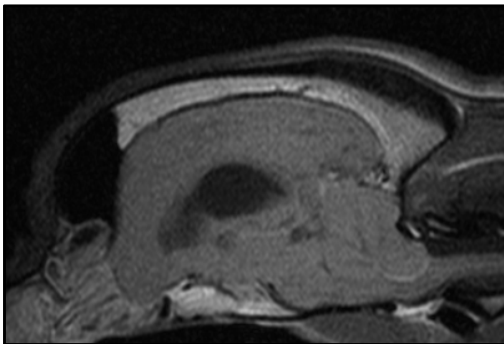
2. Alterazioni cerebellari: le immagini acquisite con sequenze FSE T1 pesate sul piano sagittale mediano dell'encefalo sono state revisionate allo scopo di valutare alterazioni del normale profilo cerebellare. Per ciascun paziente è stato assegnato un punteggio da 0 a 2, in riferimento allo schema di classificazione della sindrome di Chiari (BVA Grade): *grado 0*, nessuna alterazione del profilo cerebellare (Fig.3a); *grado 1*, il cervelletto perde la sua forma arrotondata presentandosi compresso ventrocaudalmente e indentato a livello di foramen magno, pur senza occuparlo (Fig.3b); *grado 2*, il profilo cerebellare caudale appare deformato e la porzione ventroaborale del verme cerebellare ernia occupando il foramen magno (Fig.3c).



**Figura 3a:** Immagine sagittale mediana dell'encefalo acquisita con sequenze SE T1 postcontrasto. Profilo cerebellare rotondeggiante (Grado 0).



**Figura 3b:** Immagine sagittale mediana dell'encefalo acquisita con sequenze SE T1 postcontrasto. Profilo cerebellare compresso ventrocaudalmente e indentato a livello di foramen magno (Grado 1).



**Figura 3c:** Immagine sagittale mediana dell'encefalo acquisita con sequenze SE T1 postcontrasto. Profilo cerebellare caudale deformato, porzione ventroaborsale del verme cerebellare erniata occupando il foramen magno (Grado 2).

Relativamente alla SM, per ogni studio si è valutato la presenza o meno dell'alterazione identificabile secondo criteri RM precedentemente definiti in letteratura (Loderstedt et al. 2011). A tale scopo sono state valutate le immagini sagittali mediane pesate in FSE T2 e successivamente le immagini acquisite sul piano trasverso mediante sequenze SE T1 per valutare, rispettivamente, la presenza e il diametro della SM nel punto di massima estensione.

#### **6.2.4. Analisi statistica**

I dati raccolti sono stati organizzati e analizzati su foglio di calcolo (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

In merito alle variabili continue, è stata valutata la normalità della distribuzione dei dati mediante test di Shapiro-Wilks. I dati raccolti sono stati sottoposti ad analisi statistica descrittiva calcolando le medie e le deviazioni standard (DS) per le variabili normalmente distribuite, mentre si è proceduto al calcolo delle mediane e degli intervalli minimo-massimo per le variabili non normalmente distribuite.

Per le variabili discrete (sesso, morfotipo cranico, localizzazione anatomica della lesione, alterazione dei compartimenti ventricolari e alterazioni cerebellari) si è valutata la significatività di eventuali fattori predisponenti allo sviluppo di SM applicando il test Chi-quadro alle tabelle di contingenza 2x2 (pazienti con SM vs pazienti senza SM). Per le variabili riscontrate statisticamente significative, si è proceduto al calcolo del rischio relativo (RR) e dell'intervallo di confidenza al 95%. Per variabili continue non normalmente distribuite, si è applicato il test non parametrico di Mann-Whitney, mentre, per variabili continue normalmente distribuite, è stata utilizzata l'analisi ANOVA. Relativamente alle variabili V lesione/V enc e V (lesione+edema)/V enc, l'analisi della curva ROC ha identificato valori soglia ottimali (cut-off) per discriminare tra pazienti affetti e non affetti da SM. In corrispondenza di tali valori è stato successivamente calcolato il RR per lo sviluppo di SM. Infine, le variabili trovate significative all'analisi univariata sono state inserite in un modello logistico multivariato. La significatività è stata tarata su valori di  $p < 0,05$ , come da convenzione.

### **6.3. Risultati**

Un totale di 97 cani hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati arruolati nello studio.

#### **Statistica descrittiva di riepilogo della popolazione**

Il gruppo dei meticci era quello più numeroso (19/97; 19,6%), mentre le razze più rappresentate erano i Boxer (16/97; 16,5%); seguono Labrador retriever (7/97); Bulldog francese (5/97); cane Corso, Jack Russell terrier, Pastore tedesco, Setter inglese e Yorkshire terrier con 4 esemplari ciascuno. Le rimanenti razze, con il corrispettivo numero di soggetti rappresentati nello studio, sono elencate nella Tabella 1. Secondo i criteri di classificazione del morfotipo cranico sulla base della razza di appartenenza (Evans 2013c), 35 soggetti sono stati classificati come brachicefali e 43 come mesocefali/dolicocefali; i rimanenti 19 casi appartenevano alla categoria “meticci” e, data la mancanza di dati relativi al morfotipo, non è stato possibile classificarli correttamente. L'età media dei soggetti era di 106 mesi (DS  $\pm$  38 mesi); 53 cani erano femmine [43 sterilizzate (FS) e 10 intere (FI)] e 44 maschi [20 castrati (MC), 24 interi (MI)]. In merito alla localizzazione anatomica delle masse, 72 (74%) lesioni erano localizzate in fossa anteriore e 25 (26%) in fossa posteriore. In merito agli indici volumetrici delle masse, la mediana del rapporto V lesione/V enc era pari a 0,028 (range 0,001-0,227), la mediana del rapporto V edema/V enc era 0,030 (range 0,000-0,190) e la mediana del rapporto V (lesione+edema)/V enc era pari a 0,058 (range 0,001-0,315). Riguardo le alterazioni volumetriche del sistema ventricolare, 34 (35%) soggetti non presentavano variazioni patologiche (categoria 0), in 43 (44%) cani le alterazioni erano a carico esclusivamente di uno o entrambi i ventricoli laterali e/o del terzo ventricolo (categoria 1), 20 (21%) soggetti presentavano ventricolomegalia generalizzata (categoria 3); nessun soggetto ha presentato esclusiva alterazione volumetrica del quarto ventricolo (categoria 2). Riguardo le alterazioni cerebellari, 44 (45%) cani non presentavano alterazioni patologiche (grado 0) mentre 53 (55%) soggetti presentavano segni di alterazione del profilo cerebellare caudale. Di quest'ultimi, in 24 (45%) le alterazioni erano riferibili a indentatura del profilo



caudoventrale cerebellare (grado 1), mentre 29 (55%) presentavano erniazione del verme cerebellare attraverso il foramen magno (grado 2).

**Tabella 1.** Razze di cani dello studio

<b>Razza</b>	<b>Casi Totali</b>	<b>Casi con SM</b>
Meticcio	19	7
Boxer	16	9
Labrador retriever	7	3
Bulldog francese	5	4
Cane corso	4	1
Setter inglese	4	4
Jack Russell terrier	4	4
Pastore tedesco	4	2
Yorkshire terrier	4	1
Bulldog inglese	3	3
West Highland White terrier	3	3
Barbone nano	2	1
Border terrier	2	2
Greyhound	2	1
Pittbull	2	1
Bolognese	1	1
Border collie	1	1
Bovaro del Bernese	1	0
Dalmata	1	0
Epagneul breton	1	1
Galgo	1	1
Golden retriever	1	0
Levriero irlandese	1	0
Pastore scozzese	1	0
Pinscher nano	1	1
Rottweiler	1	0
Segugio	1	1
Spitz nano	1	0
Springer spaniel	1	1
Tibetan terrier	1	1

Whippet	1	1
TOTALE	97	55

**Statistica descrittiva di riepilogo dei due gruppi oggetto di studio (cani con SM vs cani senza SM)**

Dei 97 studi RM analizzati, in 55 è stata diagnosticata la SM mentre in 42 tale alterazione era assente. I dati relativi al segnalamento dei due gruppi sono riassunti nella Tabella 2, quelli relativi alle caratteristiche RM delle lesioni nella Tabella 3 e gli indici volumetrici sono riassunti nella Tabella 4.

**Tabella 2.** Statistiche descrittive di riepilogo per i dati di segnalamento cani con SM (55) vs cani senza SM (42)

Segnalamento		Casi con SM	Casi senza SM
Sesso	FI	6 (11%)	4 (9%)
	FS	24 (44%)	19 (45%)
	MI	12 (22%)	12 (29%)
	MC	13 (23%)	7 (17%)
Età Media $\pm$ DS (mesi)		94,5 $\pm$ 33,85	121,2 $\pm$ 38,47
Morfotipo cranio	Brachicefali	20 (36%)	15 (36%)
	Meso/Dolicocefali	28 (51%)	15 (36%)
	Meticci	7 (13%)	12 (28%)

**Tabella 3.** Statistiche descrittive di riepilogo per le caratteristiche RM delle masse intracraniche cani con SM (55) vs cani senza SM (42)

Caratteristiche RM	Casi con SM		Casi senza SM	
Localizzazione lesione	Fossa anteriore	38 (69%)	Fossa anteriore	34 (81%)
	Fossa posteriore	17 (31%)	Fossa posteriore	8 (19%)
Alterazioni ventricolari	Assenti (Categoria 0)	10 (18%)	Assenti (Categoria 0)	24 (57%)
	Ventricoli lat. (Categoria 1)	27 (49%)	Ventricoli lat. (Categoria 1)	16 (38%)
	Generalizzato (Categoria 3)	18 (33%)	Generalizzato (Categoria 3)	2 (5%)
Alterazioni cerebellari	Assenti (Grado 0)	14 (25.5%)	Assenti (Grado 0)	30 (71%)
	Indentatura (Grado 1)	14 (25.5%)	Indentatura (Grado 1)	10 (24%)
	Erniazione (Grado 2)	27 (49%)	Erniazione (Grado 2)	2 (5%)

**Tabella 4.** Statistiche descrittive di riepilogo degli indici volumetrici delle lesioni intracraniche cani con SM (55) vs cani senza SM (42)

Indici	Casi con SM	Casi senza SM
	Mediana (Range)	Mediana (Range)
V lesione/V enc	0,037 (0,001-0,227)	0,019 (0,001-0,140)
V edema/V enc	0,029 (0,000-0,190)	0,027 (0,000-0,130)
V (lesione+edema)/V enc	0,064 (0,002-0,315)	0,054 (0,001-0,212)

### Statistica inferenziale sui due gruppi oggetto di studio (cani con SM vs cani senza

#### SM)

#### **Risultati relativi al segnalamento**

I due gruppi presentavano uguale distribuzione per sesso ma non per età; il gruppo dei pazienti con SM era statisticamente più giovane rispetto a quelli senza SM. In merito

alla distribuzione dei soggetti per craniotipo non sono emerse differenze statisticamente significative nei due gruppi (Tab. 5).

### **Risultati relativi alle caratteristiche RM delle lesioni intracraniche occupanti spazio**

Entrambi i gruppi hanno presentato analoga distribuzione delle lesioni sia in fossa anteriore che in fossa posteriore e non sono, perciò, emerse differenze statisticamente significative riguardo un'eventuale rischio di sviluppare SM nei soggetti affetti da lesioni a carico del tronco encefalico (Tab. 5).

Relativamente agli indici volumetrici relativi delle lesioni intracraniche (Tab. 6), le variabili  $V \text{ lesione}/V \text{ enc}$  ( $p < 0,0001$ ) e  $V \text{ (lesione+edema)}/V \text{ enc}$  ( $p 0,031$ ) sono apparse statisticamente significative all'analisi univariata: i rapporti sono risultati significativamente più elevati nei pazienti affetti da SM rispetto a quelli che non presentavano SM. L'analisi della ROC curve per il  $V \text{ (lesione+edema)}/V \text{ enc}$  ha identificato un valore soglia di 0,1 dotato di sensibilità e specificità pari a 38% e 85% rispettivamente, in corrispondenza di una AUC 0,627. Soggetti presentanti  $V \text{ (lesione+edema)}/V \text{ enc}$  superiore a tale valore soglia presentavano un rischio relativo 1,56 volte superiore di sviluppare SM rispetto a soggetti con indici volumetrici inferiori (CI al 95% 1,14-2,14). Con valori soglia di 0,028 per il  $V \text{ lesione}/V \text{ enc}$  il modello ha una sensibilità di 67% e specificità di 74%, in corrispondenza di una AUC pari a 0,73. Soggetti presentanti  $V \text{ lesione}/V \text{ enc}$  superiore a tale valore soglia presentavano un rischio relativo 2,01 volte superiore di sviluppare SM rispetto a soggetti con indici inferiori al valore soglia (CI al 95% 1,35-3,00). Il volume relativo della componente edematosa perilesionale ( $V \text{ edema}/V \text{ enc}$ ), diversamente dagli altri due indici, non è risultato essere un fattore di rischio per lo sviluppo di SM ( $p 0,568$ ). Relativamente agli effetti secondari delle lesioni intracraniche sul circostante parenchima encefalico, sia le alterazioni ventricolari che le alterazioni cerebellari differivano significativamente tra i

due gruppi (Tab. 6). Pazienti affetti da SM presentavano più frequentemente ventricolomegalia ( $p < 0,0001$ ) ed erano più frequentemente affetti da indentatura o erniazione cerebellare transforaminale ( $p < 0,0001$ ). Soggetti presentanti alterazioni ventricolari e cerebellari presentano un rischio di sviluppare SM di 2,43 volte superiore rispetto ai cani senza tali alterazioni (CI al 95% 1,41-4,18 e 1,54-3,84 rispettivamente) (Tab. 7).

Le variabili rinvenute significative all'analisi univariata sono state inserite in un modello logistico multivariato. Data la stretta correlazione tra V lesione/V enc e V (lesione+edema)/V enc nel modello finale è stato inserito solamente il primo indice. Nessuna variabile ha mantenuto la significatività all'analisi finale (Tab. 8). Tuttavia le alterazioni cerebellari hanno mostrato una tendenza ( $p 0,071$ ) per lo sviluppo di SM.

**Tabella 5.** Statistiche inferenziale su variabili discrete cani con SM (55) vs cani senza SM (42)

Variabile	Categoria	Prevalenza (SM vs no SM)	Chi Quadro	Valore p
Sesso	FI	6 vs 4	1,058	0,787
	FS	24 vs 19		
	MI	12 vs 12		
	MC	13 vs 7		
Craniotipo	Brachicefali	20 vs 15	0,236	0,627
	Meso/Dolicocefali	28 vs 15		
Localizzazione lesione	Fossa anteriore	38 vs 34	1,751	0,186
	Fossa posteriore	17 vs 8		
Alterazioni cerebellari	Assenti	14 vs 30	18,496	<0,0001*
	Presenti	41 vs 12		
Alterazioni ventricolari	Assenti	10 vs 24	14,21	0,0001*
	Presenti	45 vs 18		

**Tabella 6.** Risultati test Mann-Whitney per variabili continue non normalmente distribuite

<b>Variabile</b>	<b>Mann-Whitney</b>
V lesione/V enc	< 0,0001*
V edema/V enc	0,568
V (lesione+edema)/V enc	0,031*
Alterazioni cerebellari	< 0,0001*
Alterazioni ventricolari	< 0,0001*

**Tabella 7.** Rischio relativo (RR) e CI al 95% per le variabili statisticamente significative all'analisi univariata

<b>Variabile</b>	<b>RR</b>	<b>CI al 95%</b>
Alterazione ventricolare	2,43	1,41-4,18
Alterazione cerebellare	2,43	1,54-3,84

**Tabella 8.** Risultati dell'analisi logistica di regressione multivariata per le variabili risultate significative all'analisi univariata

<b>Variabile</b>	<b>Valore p</b>
Alterazione ventricolare	0,650
Alterazione cerebellare	0,071
V lesione/V enc	0,571

#### **6.4. Discussione**

La SM in medicina veterinaria è una condizione patologica infrequente, più spesso associata a concomitanti disturbi congeniti come la CM. Un recente studio epidemiologico condotto su una vasta popolazione di cani nel Regno Unito ha evidenziato, infatti, come la prevalenza di casi sintomatici per CM/SM sia molto bassa (da 1,6% nel CKCS a 0,01% nel Jack Russell Terrier) se confrontata con le patologie per cui più frequentemente viene richiesto un consulto veterinario, come malattie parodontali, otiti esterne e patologie dei sacchi anali che mostrano rispettivamente prevalenze del 10,2%, 9,3% e del 7,1% (Sanchis-Mora et al. 2016). Tuttavia, negli ultimi anni l'aumento delle conoscenze sulla diagnosi radiologica della CM/SM, in particolar modo l'impiego della RM, ha incrementato le possibilità di diagnosi di questa condizione in un sempre più crescente numero di soggetti di razze diverse come CKCS, King Charles Spaniel, Griffoni di Bruxelles, Chihuahua, Yorkshire, Bulldog francesi, Maltesi, Pinscher, Papillon, Boston terrier ed altre razze brachicefaliche (Kiviranta et al. 2017; Sanchis-Mora et al. 2016). Parallelamente, lo sviluppo della RM e la sua applicazione sempre più diffusa in campo veterinario ha permesso di incrementare le possibilità di diagnosi delle patologie intracraniche nel cane, evidenziando come la SM possa essere ulteriormente associata a patologie acquisite, in particolare singole lesioni intracraniche occupanti spazio (Rodenas et al. 2014; Szabo et al. 2012; Tomek et al. 2008; da Costa et al. 2004). La SM cervicale secondaria a masse intracraniche rappresenta, comunque, una condizione a tutt'oggi poco rappresentata e conosciuta in campo veterinario essendo descritta solamente in 4 case report (Szabo et al. 2012; MacKillop et al. 2006; Jung et al. 2006; da Costa et al. 2004) e solo, recentemente, in un gruppo di 19 cani (Rodenas et al. 2014). Essendo una condizione di difficile riscontro poco si conosce relativamente alla sua incidenza e ai meccanismi patogenetici che stanno alla base del suo sviluppo. A tal proposito, il presente studio si è prefissato di

indagare tale condizione in una popolazione di 97 cani presentanti singole lesioni cerebrali occupanti spazio, valutando quali potrebbero essere i fattori di rischio per lo sviluppo di SM cervicale secondaria.

Nella nostra popolazione, dati di segnalamento come sesso e morfotipo cranico non sono risultati essere fattori predisponenti lo sviluppo di SM cervicale. Se per il sesso non c'è necessità di ulteriori argomentazioni, per il morfotipo cranico l'ipotesi zero prevedeva che le razze brachicefaliche potessero essere maggiormente colpite da SM cervicale. Tale supposizione deriva dall'evidenza che, a seconda della razza e del morfotipo cranico, esistono differenti equilibri tra volume e morfologia della cavità cranica e il relativo parenchima cerebrale, in particolar modo per le strutture in fossa posteriore (Lewis et al. 2016). Le varie razze brachicefaliche, infatti, presenterebbero un maggior volume cerebrale, rapportato al peso corporeo, rispetto a razze mesocefaliche e dolicocefaliche (Schmidt et al. 2014; Cerda-Gonzalez et al. 2009a), un minor volume dello spazio subaracnoideo (Schmidt et al. 2014), e una chiusura precoce della sincondrosi sfeno-occipitale con conseguente accorciamento della base cranica (Schmidt et al. 2014; Schmidt et al. 2013). Tutti questi riscontri potrebbero contribuire a giustificare la maggiore incidenza della CM/SM nelle razze brachicefaliche rispetto alle altre razze. Conseguentemente, in presenza di un anomalo rapporto tra il volume encefalico e il volume cranico soprattutto in fossa posteriore (il cosiddetto "overcrowding"), si può ipotizzare come una concomitante lesione intracranica occupante spazio predisponga a una maggiore possibilità di ostruzione delle dinamiche di flusso liquorale a livello transforaminale e, conseguentemente, a una maggior rischio di sviluppo di SM cervicale per queste razze rispetto a soggetti meso- o dolicocefalici. Tuttavia, in questo studio non siamo riusciti ad individuare una maggiore predisposizione dei soggetti brachicefalici allo sviluppo di SM. E' possibile che la mancata tipizzazione del morfotipo cranico in 19 soggetti, classificati come meticci,



abbia contribuito a ridurre sensibilmente il numero di esemplari su cui effettuare le indagini statistiche perdendo la possibilità di trovare una correlazione. Inoltre, dato l'esiguo numero di pazienti per ciascuna razza non è stato possibile condurre un'analisi statistica per evidenziare una predisposizione delle singole razze allo sviluppo di SM cervicale secondaria a lesioni intracraniche occupanti spazio. Ulteriori studi, con un numero maggiore di pazienti, si rendono necessari per confermare o ulteriormente smentire la predisposizione per le razze brachicefaliche allo sviluppo di SM.

In merito alla localizzazione delle lesioni, entrambi i gruppi hanno presentato analoga distribuzione sia in fossa anteriore che in fossa posteriore e non sono perciò emerse differenze statisticamente significative riguardo ad un'eventuale predisposizione per i soggetti affetti da lesioni a carico del tronco encefalico nello sviluppare SM cervicale, contrariamente a quanto previsto nell'ipotesi iniziale. In letteratura veterinaria i case report di SM cervicale secondaria a lesioni intracraniche occupanti spazio sono più spesso associati a masse in fossa posteriore rispetto alla fossa anteriore. Tuttavia, anche dall'abstract della presentazione a congresso di Rodenas e colleghi (2014) emerge l'assenza di un'associazione statisticamente significativa tra la neurolocalizzazione intracranica della lesione e la SM cervicale. Nel nostro studio, l'assenza di tale correlazione può essere spiegata dal minor numero di casi presentanti una lesione occupante spazio in fossa posteriore (25/97) rispetto a quelli presentanti una lesione in fossa anteriore (72/97). La minor rappresentatività di casi con lesioni in fossa posteriore può essere giustificata dalla gravità della sintomatologia neurologica eventualmente sviluppata dal paziente e della prognosi che spesso accompagna lesioni in questi distretti. Entrambi i fattori potrebbero contribuire ad una minore tendenza dei proprietari nel proseguire nell'iter diagnostico e conseguentemente a una minore rappresentatività all'interno del nostro studio. Un secondo fattore che contribuirebbe a giustificare una distribuzione non omogenea delle lesioni tra i due comparti intracranici,

è la maggiore tendenza delle masse intracraniche a svilupparsi in sede rostrotentoriale (Walmsley et al. 2006). Anche in medicina umana la SM cervicale si può associare a lesioni intracraniche sia sopratentoriali che infratentoriali, tuttavia i casi di lesioni infratentoriali (Klekamp et al. 1995; Tachibana et al. 1995; D'Osvaldo et al. 2002; Karttunen et al. 2002; Fox et al. 2005; Bouras et al. 2006; Raja & Adada 2007; Suyama et al. 2009) sono nettamente superiori ai primi (Kaelber 1952; Kosary et al. 1969; Morioka et al. 1995; Sheehan et al. 2000; Tureyen 2005). Si tratta, in ogni caso, di una condizione rara con un'incidenza esigua: in uno studio epidemiologico condotto su 164 pazienti affetti da tumori infratentoriali solamente 5 soggetti (3%) presentavano SM cervicale (Tachibana et al. 1995). I meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo della SM sono a tutt'oggi poco chiari ma si può pensare che più fattori concorrano a determinare lo sviluppo di tale condizione. La localizzazione in fossa anteriore può ugualmente predisporre a SM cervicale secondaria per gli effetti della lesione stessa sulle dinamiche di flusso del LCS sia a livello intracranico che, indirettamente, a livello transforaminale e per alterazioni pressorie tra i compartimenti rostrotentoriali, infratentoriali e spinali (Szabo et al. 2012; Tureyen 2005). Tale correlazione troverebbe ulteriore giustificazione con l'evidenza di risoluzione della SM in caso di riduzione volumetrica o scomparsa della massa intracranica stessa (Szabo et al. 2012; Tureyen 2005; Morioka et al. 1995). Sicuramente ulteriori studi con un maggior numero di pazienti per ciascuna localizzazione potrebbe aiutare ad individuare se esiste, comunque, una maggiore predisposizione per le lesioni di fossa posteriore nello sviluppo di SM.

In merito alle caratteristiche primarie delle lesioni intracraniche occupanti spazio si è potuto constatare che i soggetti con SM cervicale erano affetti da masse con volume ( $V_{lesione}/V_{enc}$ ) ed effetto massa complessivo relativi ( $(V_{lesione}+edema)/V_{enc}$ ) significativamente maggiori rispetto ai cani senza SM. Tale relazione conferma le ipotesi zero iniziali secondo cui lesioni intracraniche voluminose e con imponente

effetto massa potessero indurre più frequentemente SM cervicale secondaria. E' infatti logico pensare che tali tipi di lesioni portino più frequentemente ad alterazioni pressorie intracraniche, a secondaria compressione ed erniazione del parenchima cerebrale, ad alterazione ventricolare con eventuale idrocefalo ostruttivo ed, in ultima analisi, ad alterazione delle fisiologiche dinamiche del flusso di LCS a livello transforaminale. Conseguentemente, è logico pensare che maggiore siano il volume della lesione e l'effetto massa complessivo, maggiore siano gli effetti secondari esercitati sulle strutture cerebrali e maggiore sia la predisposizione allo sviluppo di secondaria SM cervicale. In particolare, l'analisi della ROC curve condotta su tali indici ha permesso di individuare come lesioni con effetto massa relativo  $[V \text{ (lesione+edema)}/V \text{ enc}]$  superiore a 0.1 presentino un rischio di sviluppare SM cervicale secondaria 1.56 volte superiore rispetto a lesioni con effetto massa inferiore, e i pazienti con lesioni con volume relativo  $(V \text{ lesione}/V \text{ enc})$  superiore a 0.028 presentano un rischio 2.01 volte superiore nello sviluppare tale condizione rispetto a pazienti affetti da lesioni volumetricamente più piccole. Se nel primo caso la sensibilità del valore soglia è solamente del 38%, quindi non ottimale per l'individuazione dei soggetti affetti, nel secondo caso la sensibilità e la specificità (67% e 74% rispettivamente) del valore soglia sono sufficientemente alti da poter utilizzare il valore cut-off per prevedere in modo efficace i soggetti affetti da quelli non affetti. Nell'abstract dello studio di Rodenas e colleghi (2014) non viene fatta diretta menzione al volume delle singole lesioni o all'effetto massa complessivo come eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di SM cervicale, né viene ulteriormente specificato come questi due fattori siano stati quantificati. Risulta, inoltre, difficile poter effettuare un confronto con i singoli case report pubblicati in letteratura veterinaria dove non viene precisato in dettaglio il volume delle singole lesioni. Sicuramente ulteriori studi che valutino la correlazione tra le misure volumetriche delle lesioni intracraniche e

la SM cervicale secondaria si renderanno necessari per poter confermare i nostri riscontri.

In merito al terzo indice volumetrico, volume relativo dell'edema cerebrale ( $V_{\text{edema}}/V_{\text{enc}}$ ), non è stata trovata una correlazione statisticamente significativa con lo sviluppo di SM secondaria. E' ragionevole pensare che l'entità dell'edema perilesionale, come parametro isolato, poco incida come fattore di rischio per lo sviluppo della SM ma che lo sviluppo di quest'ultima condizione sia più correlato al volume della lesione stessa e l'effetto massa complessivo, sommatoria del volume della massa e dell'edema perilesionale. Anche nell'abstract dello studio di Rodenas e colleghi (2014), pur non venendo specificate le modalità di graduazione, l'edema perilesionale conseguente alle lesioni intracraniche non viene indicato come fattore di rischio per lo sviluppo di SM. Inoltre, nei singoli case report di SM cervicale secondaria a lesioni intracraniche occupanti spazio la presenza di edema perilesionale viene specificata solo in un caso e valutata di grado moderato (da Costa et al. 2004). In medicina umana viene ipotizzato come la formazione di SM cervicale conseguente a lesioni intracraniche occupanti spazio possa essere un fenomeno strettamente correlato alla velocità di crescita della massa e comunque rappresenti un evento a comparsa relativamente tardiva durante il processo di crescita tumorale (Fox et al. 2005). Tumori a crescita rapida hanno un impatto fisico più elevato e precoce sul circostante parenchima cerebrale rispetto a tumori a lenta crescita, causando rapidamente sintomatologia neurologica e quindi venendo diagnosticati prima del possibile sviluppo di SM. Di contro, i tumori a lenta crescita consentono, durante il loro sviluppo, una maggiore possibilità di accomodamento delle strutture cerebrali perilesionali (compliance), portando a sviluppo di sintomi neurologici solo tardivamente e dando maggiore possibilità di sviluppo della SM (Fox et al. 2005). In quest'ottica è ragionevole pensare che più che l'entità dell'edema perilesionale, correlato solitamente a lesioni tumorali a rapida crescita e

particolarmente aggressive, i fattori chiave nello sviluppo della SM possano essere la lenta crescita e le dimensioni maggiori. La maggior parte delle neoplasie incluse nel presente studio non è stato sottoposto ad esame istologico, per cui non è stato possibile identificare una correlazione tra istotipo e rischio di sviluppo di SM. Ulteriori studi, comprensivi di diagnosi istopatologica, si renderanno necessari per confermare l'ipotesi di un maggior rischio di sviluppo di SM in corso di lesioni intracraniche benigne a lenta crescita.

In merito agli effetti secondari delle lesioni intracraniche occupanti spazio si è potuto constatare che i soggetti con SM cervicale secondaria presentavano più frequentemente ventricolomegalia ed indentatura cerebellare/erniazione transforaminale rispetto ai soggetti senza SM, confermando le ipotesi di partenza. La presenza di alterazioni ventricolari e cerebellari nei pazienti affetti da lesioni intracraniche occupanti spazio esporrebbe i soggetti ad un rischio di sviluppare SM secondaria 2,43 volte superiore rispetto ai cani senza tali alterazioni. Tali riscontri trovano conferma sia nello studio di Rodenas e colleghi (2014), dove l'erniazione cerebellare e la dilatazione del terzo ventricolo sono stati identificati come i principali fattori di rischio per lo sviluppo di SM, sia nei 4 case report pubblicati dove l'erniazione cerebellare e l'idrocefalo sono reperti concomitanti costantemente confermati in tutti i pazienti.

Si può giustificare la stretta correlazione tra idrocefalo e SM cervicale nell'ottica dello stesso disturbo ovvero un'alterata dinamica del flusso liquorale a livello sia intracranico che spinale come già precedentemente confermato nei cani affetti da CM/SM (Driver et al. 2010; Rusbridge et al. 2006). Nei cani sintomatici per CM/SM la ventricolomegalia è un riscontro frequente. E' stata riscontrata, infatti, una stretta correlazione tra l'entità della ventricolomegalia e la presenza di SM nei CKCS, in particolare il volume ventricolare è positivamente correlato alla presenza e al diametro della SM (Driver et al. 2010). Si ipotizza che l'ostruzione dello spazio subaracnoideo a livello di foramen

magno causata dall'overcrowding in fossa posteriore generi disturbi di flusso del LCS sia intracranico che spinale con conseguente sviluppo di SM e ventricolomegalia. Secondariamente, la riduzione dell'assorbimento del LCS dovuto all'aumento della pressione venosa intracranica contribuirebbe allo sviluppo di idrocefalo (Levine 2004). E' stato dimostrato che i CKCS affetti da CM/SM presentino foramina giugulari più stenotici rispetto ad individui della stessa razza non affetti da SM e tale riscontro porterebbe all'ipotesi che uno dei possibili meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo della SM sia una stasi venosa intracranica con conseguente riduzione dell'assorbimento del LCS indipendentemente dall'erniazione cerebellare transforaminale e ostruzione dello spazio subaracnoideo a tale livello. Quest'ultimo meccanismo è ipotizzato essere alla base della formazione della SM anche in uno studio di Rusbridge e colleghi (2009) condotto su cani Griffoni di Bruxelles. In questo studio una concomitante ventricolomegalia era presente nel 94,4% dei soggetti e la SM si poteva sviluppare anche in soggetti che non presentano evidenti segni di CM (Rusbridge et al. 2009). E' ragionevole pensare, quindi, che in presenza di lesioni intracraniche occupanti spazio si vengano a creare dei disturbi di flusso del LCS sia direttamente, per ostruzione diretta del sistema ventricolare con conseguente idrocefalo ostruttivo, che indirettamente, per ostruzione del deflusso venoso intracranico, ipertensione venosa e conseguente riduzione dell'assorbimento del LCS. Tale alterazione delle dinamiche di flusso liquorali giustificherebbero il maggior rischio nei soggetti affetti da ventricolomegalia nello sviluppare SM cervicale secondaria. Sicuramente ulteriori studi si renderanno necessari per confermare tale associazione e chiarire ulteriormente la patogenesi della SM.

Per ultimo, la stessa correlazione tra indentatura cerebellare/erniazione transforaminale e sviluppo di SM è più intuitiva alla luce dei riscontri presenti in letteratura sia veterinaria che umana sulla eziopatogenesi della SM stessa, indipendentemente dal

disturbo primario che la scatena. Come precedentemente accennato l'erniazione cerebellare è dichiarata il principale fattore scatenante la SM cervicale in corso di lesioni intracraniche occupanti spazio sia nell'uomo che nel cane (Rodenas et al. 2014; Fox et al. 2005; Tachibana et al. 1995) Si ipotizza, infatti, che il meccanismo sottostante allo sviluppo della SM secondaria a lesione intracranica occupante spazio possa essere analogo a quello postulato per la SM secondaria a CM. La lesione occupante spazio, di per sé, non è la diretta causa della SM ma l'aumento di volume progressivo di tali lesioni porterebbe a un effetto massa secondario con conseguente erniazione tonsillare cerebellare e ostruzione del deflusso del LCS a livello di spazio subaracnoideo in prossimità del foramen magno. In linea con le più recenti teorie sulla patogenesi della SM (Levine 2004), si postula quindi che l'erniazione tonsillare cerebellare secondaria a lesioni intracraniche occupanti spazio sia un fattore predisponente chiave per lo sviluppo della SM cervicale (Fox et al. 2005). La completa risoluzione della SM e dell'erniazione tonsillare/cerebellare dopo risoluzione chirurgica, radiante o chemioterapica della lesione intracranica occupante spazio ulteriormente avvalorata tale ipotesi (Szabo et al. 2012; Fox et al. 2005).

Infine, all'analisi multivariata nessuna delle variabili rinvenute significative all'analisi univariata ha mantenuto la significatività, sebbene l'erniazione cerebellare ha mostrato una certa tendenza ( $p 0,071$ ) per lo sviluppo di SM. Sicuramente ulteriori studi, con un maggior numero di casi, si renderanno necessari per confermare o meno questi riscontri.

## **6.5. Limiti dello studio**

Questo studio presenta alcune limiti. Il primo è legato all'utilizzo di apparecchi RM a basso campo. La minor risoluzione delle immagini ottenute con magneti a basso campo rispetto a quelle ottenibili con magneti ad alto campo può aver influito negativamente sulla qualità delle misurazioni e sulla possibilità di diagnosi della SM, soprattutto in

pazienti di piccola taglia. Tuttavia, l'utilizzo di magneti a basso campo nella diagnosi di SM in campo veterinario è stato ampiamente documentato e la RM, sia ad alto che a basso campo, rappresenta, rispetto ad altre metodiche di diagnostica per immagini, il gold standard sia per la diagnosi che per studi morfometrici di tale condizione nella specie canina. Tali proprietà sono da attribuirsi sia alla possibilità di acquisizione delle immagini in più piani dello spazio sia all'elevato grado di contrasto tra i tessuti molli (Kromhout et al. 2015). La revisione delle immagini nel presente studio è stata effettuata da un singolo operatore. Tale decisione deriva soprattutto da un'elevata dispendiosità temporale nell'effettuare le misurazioni degli studi, dati l'elevato numero di pazienti analizzati, la complessità delle misurazioni stesse (tracciamento manuale delle ROI e segmentazione delle immagini) e il numero di misurazioni per ciascuno studio. Recenti studi dimostrano come l'agreement dello stesso operatore nel valutare la presenza di SM in studi RM a basso campo sia perfetta (coefficiente  $K=1$ ) quindi la ripetibilità delle osservazioni sia alta (Kromhout et al. 2015). Sebbene non si sia proceduto ad effettuare misurazioni seriali delle stesse immagini o si siano selezionati più operatori per la revisione delle immagini, si ritiene che l'elevata esperienza dell'operatore nella valutazione delle immagini RM e il fatto che tutte le immagini fossero state valutate dallo stesso operatore abbiano contribuito a mantenere basse le distorsioni (bias) di misurazione.

Un secondo limite dello studio è la mancanza di uno studio RM del rachide cervicale in toto in 30 pazienti (31%). In questi casi la presenza di SM in segmenti midollari cervicali caudali ai primi due non può essere esclusa e i casi con SM potrebbero essere stati sottostimati. Tuttavia si è deciso di inserire nello studio anche i pazienti con studio RM del rachide cervicale limitato ai primi due segmenti cervicali in quanto dalla letteratura esistente si evince che la SM cervicale secondaria a lesioni intracraniche occupanti spazio nel cane origina costantemente a partire dal margine craniale di C2



(Szabo et al. 2012; Jung et al. 2006; MacKillop et al. 2006) o più cranialmente (da Costa et al. 2004). Anche nei CKCS affetti da CM/SM l'analisi della distribuzione della siringe lungo il midollo spinale ha evidenziato come tale alterazione normalmente origini nei primi due segmenti midollari cervicali (Loderstedt et al. 2011; Loughin 2016). In base a tali riscontri è ragionevole pensare che la percentuale di soggetti con studio incompleto del rachide cervicale incorrettamente classificati come non affetti da SM sia molto bassa, se non nulla.

## **6.6. Conclusioni**

La sempre più crescente applicazione della RM nella pratica clinica veterinaria ha permesso di aumentare le conoscenze relative alla SM, alla sua incidenza e ai risvolti clinici soprattutto in relazione ad anomalie malformative congenite di fossa posteriore come la CM. Sia in campo umano che in quello veterinario la SM spesso è collegata ad un processo patologico primario sottostante. In quanto tale, in ogni paziente in cui si riscontri tale anomalia risulta fondamentale ricercarne la causa primaria. Le precedenti pubblicazioni veterinarie (solamente 4 case report pubblicati e una comunicazione poster ad un congresso riguardante 19 soggetti) hanno permesso di identificare una stretta relazione tra masse intracraniche occupanti spazio e la presenza di SM cervicale. Nonostante quindi l'estrema rarità di tale condizione, nel presente studio, il reclutamento di 3 centri di referenza neurologica e l'analisi dei rispettivi database in un lasso di tempo variabile tra i 9 e i 16 anni ha permesso di individuare 97 soggetti che potessero soddisfare i criteri di inclusione nello studio e che ci permettessero di valutare quali possano essere eventuali fattori di rischio allo sviluppo di SM cervicale secondaria. Dai risultati ottenuti risulta fortemente raccomandato, in presenza di lesioni intracraniche occupanti spazio con indice volumetrico relativo superiore a 0,028 e causanti erniazione cerebellare e/o idrocefalo ostruttivo, estendere lo studio RM anche

al rachide cervicale per individuare la presenza di eventuale SM che può complicare il quadro clinico e condizionare parimenti l'approccio terapeutico al paziente. Al contrario, nei pazienti che si presentano con deficit neurologici indicativi di una mielopatia cervicale e per i quali viene diagnosticata esclusivamente una SM risulta fondamentale estendere lo studio RM al neurocranio per individuare eventuali lesioni predisponenti lo sviluppo di tale anomalia. La conoscenza di tali condizioni permetterà quindi al neurologo di effettuare un corretto e completo inquadramento diagnostico, imprescindibile per le decisioni terapeutiche e le indicazioni prognostiche da fornire al proprietario.

## SEZIONE 7

## Bibliografia

Ball MJ, Dayan AD. Pathogenesis Of Syringomyelia. *Lancet* 1972;II:799-801.

Bittermann S, Lang J, Henke D, Howard J, Gorgas D. Magnetic resonance imaging signs of presumed elevated intracranial pressure in dogs. *Vet. J.* 2014;201(1):101-108.

Blegvad C, Grotenhuis JA, Juhler M. Syringomyelia: a practical, clinical concept for classification. *Acta Neurochir. (Wien).* 2014;156(11):2127-2138.

Bouras TI, Kouyialis AT, Boviatsis EJ, Sakas DE. Symptomatic syringomyelia secondary to clinically obscure infratentorial tumour. *Br. J. Neurosurg.* 2006;20(1):48-50.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, Pease AP, Broadstone R, Osborne JA. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2009a;50(1):37-46.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Broadstone R, McCullough S, Osborne JA. Characteristics of cerebrospinal fluid flow in cavalier king charles spaniels analyzed using phase velocity cine magnetic resonance imaging. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2009b;50(5):467-476.

da Costa RC, Parent JM, Poma R, Duque MC. Cervical syringohydromyelia secondary to a brainstem tumor in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004;225(7):1061-1064

de Lahunta A, Glass E, Kent M. Neuroanatomy gross description and atlas of transverse sections and magnetic resonance images. In: de Lahunta A, Glass E, Kent M, Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 4<sup>th</sup> ed. Eds. de Lahunta A and Glass E. W. B. Saunders, St. Louis, MO, USA, 2015a:6-44

de Lahunta A, Glass E, Kent M. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus. In: de Lahunta A, Glass E, Kent M, *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 4<sup>th</sup> ed. Eds. de Lahunta A and Glass E. W. B. Saunders, St. Louis, MO, USA, 2015b:78-101

Di Terlizzi R, Platt SR. The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: part I - function and composition. *Vet J.* 2006 Nov;172(3):422-31.

D'Oswaldo DH, Otero JM, Mosconi JB, Oviedo JD. Regression of symptomatic syringomyelia after resection of posterior fossa tumour. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2002;144(4):385-388.

Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, McGonnell I, Volk HA. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *J. Small Anim. Pract.* 2010;51(7):382-386.

Driver CJ, Watts V, Bunck AC, Van Ham LM, Volk HA. Assessment of cerebellar pulsation in dogs with and without Chiari-like malformation and syringomyelia using cardiac-gated cine magnetic resonance imaging. *Vet. J.* 2013;198(1):88-91.

Driver CJ, Volk HA, Rusbridge C, Van Ham LM. An update on the pathogenesis of syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *Vet. J.* 2013;198(3):551-559.

Ellenberger C, Mevissen M, Doherr M, Scholtysik G, Jaggy A. Inhibitory and excitatory neurotransmitters in the cerebrospinal fluid of epileptic dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2004;65(8):1108-13.

Ellertsson A. Syringomyelia and other cystic spinal cord lesions. *Acta Neurol. Scand.* 1969;45(4):403-17.

Elliott NSJ, Bertram CD, Martin BA, Brodbelt AR. Syringomyelia: A review of the biomechanics. *J. Fluids Struct.* 2013;40:1-24.

Evans HE, deLahunta A. Introduction to the nervous system. In: Evans HE, deLahunta A, eds. *Miller's Anatomy of the Dog*. St. Louis: W.B. Saunders; 2013a:563–574.

Evans HE, deLahunta A. Spinal cord and meninges. In: Evans HE, deLahunta A, eds. *Miller's Anatomy of the Dog*. St. Louis: W.B. Saunders; 2013b:589–610.

Evans HE, deLahunta A. The skeleton. In: Evans HE, deLahunta A, eds. *Miller's Anatomy of the Dog*. St. Louis: W.B. Saunders; 2013c:86–88.

Fletcher TF, Beitz AJ. The Brain. In *Miller's Anatomy of the Dog*. St. Louis: W.B. Saunders; 2013:658–707.

Fox B, Muzumdar D, DeMonte F. Resolution of tonsillar herniation and cervical syringomyelia following resection of a large petrous meningioma: Case report and review of literature. *Skull Base* 2005;15(1):89-97.

Freeman C, Platt SR. Head Trauma. In: Platt SR, Garosi LS. *Small Animal Neurological Emergencies*. Manson Pub./The Veterinary Press; 2012:363-382.

Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1965;28:247-59.

Greitz D, Flodmark O. Modern concepts of syringohydromyelia. *Riv. di Neuroradiol.* 2004;17(3):360-361.

Haines DE, Harkey HL, al-Mefty O. The "subdural" space: a new look at an outdated concept. *Neurosurgery*. 1993;32(1):111-20.

Hall P, Turner M, Aichinger S, Bendick P, Campbell R. Experimental syringomyelia: The relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures. *J. Neurosurg.* 1980;52(6):812-817.

Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, et al. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J. Neurosurg.* 1999;91(4):553-562.

Ilie LA, Thomovsky EJ, Johnson PA, et al. Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2015;76(8):724-731.

Iskandar BJ, Quigley M, Haughton VM. Foramen magnum cerebrospinal fluid flow characteristics in children with Chiari I malformation before and after craniocervical decompression. *J. Neurosurg.* 2004;101(2):169-178.

Josephson A, Greitz D, Klason T, Olson L, Spenger C. A spinal thecal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation. *Neurosurgery* 2001;48(3):636-646.

Jung D-I, Park C, Kang B-T, et al. Acquired cervical syringomyelia secondary to a brainstem meningioma in a maltese dog. *J. Vet. Med. Sci.* 2006;68(11):1235-8.

Kaelber WW. Dissimilar lesions of the nervous system brain tumor and syringomyelia. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000;11(1):79-82.

Karttunen A, Heikkinen E, Tuominen J, Jartti P. Secondary syringomyelia disappearing after removal of tentorial meningioma. *Acta Neurochir. (Wien).* 2002;144(7):741-742.

Kiviranta A-M, Rusbridge C, Laitinen-Vapaavuori O, et al. Syringomyelia and Craniocervical Junction Abnormalities in Chihuahuas. *J. Vet. Intern. Med.* 2017. doi:10.1111/jvim.14826.

Klein B. Cerebrospinal Fluid and the Blood-Brain Barrier. In Klein B. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology.* 5<sup>th</sup> ed.; 2012:138-144.

Klekamp J, Samii M, Tatagiba M, Sepehrnia A. Syringomyelia in association with tumours of the posterior fossa - Pathophysiological considerations, based on observations on three related cases. *Acta Neurochir. (Wien).* 1995;137(1-2):38-43.

Kornegay JN, Oliver JE, Gorgacz EJ. Clinicopathologic features of brain herniation in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1983;182(10):1111-6

Kosary IZ, Braham J, Shaked I, Tadmor R. Cervical syringomyelia associated with occipital meningioma. *Neurology* 1969;19(11):1127-1130.

Kromhout K, van Bree H, Broeckx BJB, et al. Low-Field Magnetic Resonance Imaging and Multislice Computed Tomography for the Detection of Cervical Syringomyelia in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2015;29(5):1354-1359.

Levine DN. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J. Neurol. Sci.* 2004;220(1-2):3-21.

Levy EI, Heiss JD, Kent MS, Riedel CJ, Oldfield EH. Spinal cord swelling preceding syrinx development. Case report. *J. Neurosurg.* 2000;92(1 Suppl):93-7.

Lewis MJ, Olby NJ, Early PJ, et al. Clinical and Diagnostic Imaging Features of Brain Herniation in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2016;30(5):1672-1680.

Loderstedt S, Benigni L, Chandler K, et al. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Vet. J.* 2011;190(3):359-363.

Loughin CA. Chiari-like Malformation. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* 2016;46(2):231-242.

MacKillop E, Schatzberg SJ, De Lahunta A. Intracranial epidermoid cyst and syringohydromyelia in a dog. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2006;47(4):339-344.

Milhorat TH, Capocelli AL, Kotzen RM, Bolognese P, Heger IM, Cottrell JE. Intramedullary pressure in syringomyelia: Clinical and pathophysiological correlates of syrinx distension. *Neurosurgery* 1997;41(5):1102-1110.

Min KJ, Yoon SH, Kang JK. New understanding of the role of cerebrospinal fluid: Offsetting of arterial and brain pulsation and self-dissipation of cerebrospinal fluid pulsatile flow energy. *Med. Hypotheses* 2011;76(6):884-886.

Morioka T, Shono T, Nishio S, Yoshida K, Hasuo K, Fukui M. Acquired Chiari I malformation and syringomyelia associated with bilateral chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg.* 1995;83(3):556-559.

Muzumdar D, Ventureyra ECG. Tonsillar herniation and cervical syringomyelia in association with posterior fossa tumors in children: A case-based update. *Child's Nerv. Syst.* 2006;22(5):454-459.

Olby NJ, Sharp NJ, Muñana KR, Papich MG. Chronic and acute compressive spinal cord lesions in dogs due to intervertebral disc herniation are associated with elevation in lumbar cerebrospinal fluid glutamate concentration. *J Neurotrauma.* 1999;16(12):1215-24.

Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. *J. Neurosurg.* 1994;80(1):3-15.

Raja AI, Adada B. Immediate resolution of tonsillar herniation and severe cervicothoracic syringomyelia after third ventriculostomy for hydrocephalus caused by a brainstem tumor. Case report. *J Neurosurg* 2007;106(1 Suppl):44-47.

Rodenas S, de la Fuente C, Marioni-Henry C, Anor S, Ezquerra J, del Castillo JRE. Syringomyelia secondary to brain masses in 19 dogs: clinical and magnetic resonance imaging findings. Proceedings 26th Symposium ESVN-ECVN. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28:944-975.

Rossmesl J, Pancotto T. Intracranial neoplasia and secondary pathological effects. In: Platt SR, Garosi LS. *Small Animal Neurological Emergencies.* Manson Pub./The Veterinary Press; 2012:363-382.

Rusbridge C, Knowler SP. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med* 2004;18(5):673-678.



Rusbridge C, Greitz D, Iskandar BJ. Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2006;20(3):469-479.

Rusbridge C, Carruthers H, Dubé MP, Holmes M, Jeffery ND. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *J Small Anim Pract.* 2007;48(8):432-6.

Rusbridge C, Knowler SP, Pieterse L, McFadyen AK. Chiari-like malformation in the griffon bruxellois. *J. Small Anim. Pract.* 2009;50(8):386-393.

Sanchis-Mora S, Pelligand L, Thomas CL, et al. Dogs attending primary-care practice in England with clinical signs suggestive of Chiari-like malformation/syringomyelia. *Vet. Rec.* 2016;179(17):436-436.

Schmidt MJ, Ondreka N, Sauerbrey M, Volk HA, Rummel C, Kramer M. Volume reduction of the jugular foramina in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia. *BMC Vet Res* 2012;8(1):158.

Schmidt MJ, Volk H, Klingler M, Failing K, Kramer M, Ondreka N. Comparison of closure times for cranial base synchondroses in mesaticephalic, brachycephalic, and cavalier king charles spaniel dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2013;54(5):497-503.

Schmidt MJ, Amort KH, Failing K, Klingler M, Kramer M, Ondreka N. Comparison of the endocranial- and brain volumes in brachycephalic dogs, mesaticephalic dogs and Cavalier King Charles spaniels in relation to their body weight. *Acta Vet. Scand.* 2014;56(1):30.

Scrivani PV, Fletcher DJ, Cooley SD, Rosenblatt AJ, Erb HN. T2-Weighted magnetic resonance imaging measurements of optic nerve sheath diameter in dogs with and without presumed intracranial hypertension. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2013;54(3):263-270.

Sheehan JM, Jane J.A. S, Milhorat TH. Resolution of tonsillar herniation and syringomyelia after supratentorial tumor resection: Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2000;47(1):233-235.

Suyama K, Ujifuku K, Hirao T, et al. Symptomatic syringomyelia associated with a dermoid tumor in the posterior fossa. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2009;49(9):434-7.

Szabo D, Saveraid TC, Rodenas S. Cervicothoracic syringohydromyelia associated with a prosencephalic mass in a dog. *J. Small Anim. Pract.* 2012;53(10):613-617.

Tachibana S, Harada K, Abe T, Yamada H, Yokota A. Syringomyelia secondary to tonsillar herniation caused by posterior fossa tumors. *Surg. Neurol.* 1995;43(5):471-477.

Tomek A, Forterre F, Konar M, Vandeveld M, Jaggy A. Intracranial meningiomas associated with cervical syringohydromyelia in a cat. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2008;150(3):123-128.

Thomson CE, Hahn C. Cerebellum. In Thomson CE, Hahn C, Veterinary Neuroanatomy. A Clinical Approach. Saunders Elsevier; 2012:67-74.

Tureyen K. Cervical syringohydromyelia secondary to chronic supratentorial subdural hematoma. *Neurocrit Care* 2005;2(1):51-54.

Walmsley GL, Herrtage ME, Dennis R, Platt SR, Jeffery ND. The relationship between clinical signs and brain herniation associated with rostral tentorial mass lesions in the dog. *Vet. J.* 2006;172(2):258-64.

Williams B. The distending force in the production of "communicating syringomyelia". *Lancet* 1969;2:189-93.