



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

***SCUOLA DI DOTTORATO IN
SCIENZE VETERINARIE***

INDIRIZZO: Patologia e clinica animale (XXVIII CICLO)

**CENUROSIS CEREBRALE CRONICA NELL'OVINO DI RAZZA
SARDA: ASPETTI CLINICI, RM E ICP**

Docente Guida

Prof.ssa M. Lucia Manunta

Direttore

Prof. Sergio Ledda

Tesi di dottorato della

Dott.ssa Roberta Deiana

ANNO ACCADEMICO 2014 – 2015



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

***SCUOLA DI DOTTORATO IN
SCIENZE VETERINARIE***

INDIRIZZO: Patologia e clinica animale (XXVIII CICLO)

**CENUROSÌ CEREBRALE CRONICA NELL'OVINO DI RAZZA
SARDA: ASPETTI CLINICI, RM E ICP**

Docente Guida

Prof.ssa M. Lucia Manunta

Direttore

Prof. Sergio Ledda

Tesi di dottorato della

Dott.ssa Roberta Deiana

ANNO ACCADEMICO 2014 – 2015

Dott.ssa Roberta Deiana

Cenurosi Cerebrale Cronica nell'ovino di razza Sarda: aspetti clinici, RM e ICP

Tesi di Dottorato in Scienze Veterinarie-Indirizzo Patologia e Clinica Animale XXVIII ciclo

Università degli Studi di Sassari.

INDICE

Abstract

Background

Scopo del lavoro

Abbreviazioni 10

Introduzione

Cenni sulla Coenurosi Cerebrale degli ovini da *Tenia multiceps* 12

Aspetti clinici 15

Diagnosi 16

Diagnosi differenziali 19

Esame neurologico 23

Lesioni anatomo-patologiche 27

Metodi di controllo e prevenzione 28

La Pressione Intracranica

Cenni di fisiologia 31

La dottrina di Monro-Kellie 31

Flusso cerebrale e pressione di perfusione 33

Le tecniche di rilevazione 35

Bibliografia 37

CAPITOLO 1

Valutazione clinica, risonanza magnetica e tasso di sopravvivenza dei soggetti affetti da cenurosi cerebrale cronica dopo l'asportazione della cisti.

Guarigione del tessuto cerebrale in RM e quadri istologici.

Scopo del lavoro	42
Materiali e metodi	43
Risultati	51
Discussione	60
Conclusioni	65
Bibliografia	67
Tabelle	71
Materiale iconografico	75

CAPITOLO 2

Correlazione tra la sintomatologia clinica, RM e ICP in ovini naturalmente affetti da Cenurosi Cerebrale Cronica

Scopo del lavoro	78
Introduzione	79
Materiali e metodi	80
Risultati	83
Discussione	86
Conclusioni	88
Bibliografia	89
Tabelle	91

Materiale iconografico	94
------------------------	----

CAPITOLO 3

Evoluzione clinica e risonanza magnetica della cenurosi cerebrale in tre piccoli ruminanti

Scopo del lavoro	97
Introduzione	98
Materiali e metodi	99
Risultati	101
Discussioni	104
Conclusioni	107
Bibliografia	108
Tabelle	110
Materiale iconografico	111

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI GENERALI

RINGRAZIAMENTI

ABSTRACT

Aims: to describe cytological cerebrospinal fluid analysis (LCR), and survival rate after surgical therapy; to correlate neurological status (NS), magnetic resonance imaging (MRI), and intracranial pressure (ICP) values in sheep affected by chronic CC, and to describe *in vivo* the evolution of the CC infection in three small ruminants.

M&M: a total of 61 affected sheep, one affected goat and 10 healthy control sheep were used.

Study 1: NS and brain MRI were scored and correlated (33). LCR (19), clinical (33) and MRI follow up (18), and brain histological examination (5) were performed.

Study 2: NS, brain MRI and ICP were scored and correlated (20).

Study 3: *in vivo* evolution of CC infection was described (3).

Results:

Study 1: survival rate was 75%. No correlation was observed between NS and MRI. Volume of the cranial cavity was significantly larger for affected versus control sheep. Diffuse cranial bone abnormalities and signs of increased ICP in MRI images were detected and were positively correlated with cyst volumes.

Study 2: ICP was significantly high in affected animals. NS depend on ICP value. Weak correlations between cranial cavity volume and ICP and between cyst volume and ICP were observed.

Study 3: transition from the acute to the early quiescent phase, parasite different growth rate were observed in the same host.

Conclusion and clinical relevance: abnormal CSF does not exclude the presence of CC. Cranial cavity volume and morphological abnormalities can be detected in sheep with CC. ICP was significantly high in affected animals. NS depend on ICP value. These changes may reflect abnormalities in ossification of the cranial bones secondary to chronically increased ICP caused by development of CC.

BACKGROUND

La Cenurosi Cerebrale (CC) è una patologia molto diffusa nel territorio sardo con importanti ricadute economiche (Varcasia 2011).

Da numerosi anni costituisce un importante campo di ricerca presso la sezione di chirurgia del nostro Dipartimento. Prof. Bagedda già nel 1949, descrive interessanti aspetti della clinica e della patogenesi della malattia, riportati in seguito dalla letteratura internazionale.

Da un esame attento della letteratura si evince come la maggioranza dei lavori siano principalmente di pertinenza parassitologica (Scala 1992; 2007) e anatomo-patologica (Kelly 1993; Edwards 1984) mentre scarseggiano i report di pertinenza clinica. In questo settore, i lavori precedenti al 1999 si basano principalmente sulla descrizione dei segni clinici e sui reperti anatomo-patologici. Skerritt (1984) descrive come la patologia possa determinare lisi ossea per compressione e ipotizza per primo che la sintomatologia della CC possa derivare da incremento della pressione endocranica.

Gonzalo-Orden (1999) descrivendo per primo l'uso della CT e della RM in corso di CC (2000), pone le basi per rinnovare le conoscenze relative alla correlazione tra segni clinici e CC. L'autore indica le due metodiche come essenziali per una corretta diagnosi di sede e per ridurre la mortalità perioperatoria; tuttavia non osserva alcuna correlazione tra segni clinici e sede della cisti.

Partendo dall'esperienza clinica maturata negli anni presso la sezione di chirurgia, unita al crescente interesse per il campo nella neurologia veterinaria, con alle spalle le conoscenze dalla letteratura, nel triennio di Dottorato la mia ricerca si è stata focalizzata sul chiarire alcuni aspetti clinici e patogenetici della CC negli ovi-caprini.

SCOPO DEL LAVORO

Scopo di questo studio è stato quello di descrivere, in soggetti colpiti da cenurosi cronica (CC), aspetti clinici, esame del liquor cefalorachidiano (LCR) e tasso di sopravvivenza dopo l'asportazione chirurgica della ciste; valutare tali aspetti clinici, in correlazione con le immagini in risonanza magnetica (RM) e la pressione intracranica (ICP), lavoro mai svolto precedentemente. In ultimo, descrivere per la prima volta l'evoluzione in vivo della cisti della *T. Multiceps* in tre piccoli ruminanti.

ABBREVIAZIONI

C. Cerebralis: Coenurus Cerebralis

CBF: flusso sanguigno cerebrale

CC: Coenurus Cerebralis

FC: fossa caudale

CNS: central nervous system

CrC: cavità craniale;

CSF: cerebral spinal fluid

ICP: pressione intracranica/intracranial pressure

LCR: liquido cefalo-rachidiano

MRI: magnetic resonance imaging

PPC: pressione di perfusione cerebrale

FR: fossa rostrale

RM: risonanza magnetica

SNC: Sistema Nervoso Centrale

T. multiceps: Taenia Multiceps Multiceps

INTRODUZIONE

La *Coenurosi cerebrale* conosciuta sin dal XVII sec., è una parassitosi di rilevante importanza nelle regioni dove l'allevamento ovi-caprino è preminente. Detta anche “capostorno” è una malattia ad esito letale che colpisce prevalentemente ovini, capre, camosci e mufloni, è sostenuta dalla forma larvale (*Coenurus cerebralis*) del parassita *Taenia multiceps multiceps*. Il ciclo solitamente è di tipo rurale: l'infestione si trasmette dal cane alla pecora e viceversa. La *Coenurosi* è considerata inoltre, una zoonosi con più di 100 casi descritti in letteratura di cui 5 in Sardegna.

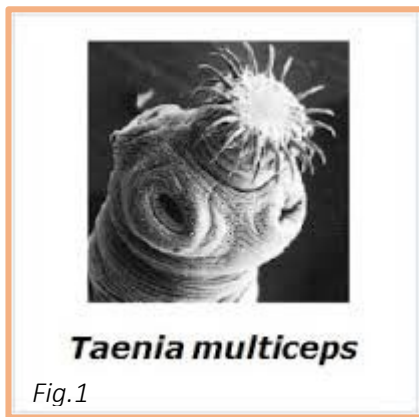
La patologia determina perdite ingenti nei distretti geografici dove è diffusa, costituisce, come altre metacestodosi (Idatidosi e Cisticercosi), una realtà propria dell'allevamento tradizionale estensivo ovino, legata molto spesso a condizioni socio-economico e culturali disagiate, tanto da essere ribattezzate “malattie dimenticate dei popoli dimenticati”. La parassitosi è storicamente presente nel territorio sardo, come dimostrano numerosi lavori di Bagedda già nella prima metà del secolo scorso (1949, 1962, 1963); attualmente risulta uniformemente distribuita nel territorio, a prescindere da altitudine, geomorfologia ed entità degli allevamenti (Scala et al. 2007). Colpisce circa l'85% dei capi di 1 anno d'età con picchi di incidenza in primavera e autunno. In primavera è più comune la forma acuta, in autunno quella cronica. La patologia costituisce un problema sanitario di rilevante importanza dato che il tasso medio di mortalità nell'ambito delle quote di rimonta può raggiungere il 20%, con oscillazioni che vanno dall'1% al 100%. Inoltre i soggetti colpiti, in assenza di interventi appropriati, inevitabilmente vanno incontro a morte 4-7 mesi dopo l'infestione. Caratteristica interessante, in Sardegna e molto frequente isolare cisti multiple fino a 10 parassiti adulti.

La diagnosi clinica *intra-vitam* è presuntiva e non consente la corretta identificazione della sede della ciste, elemento necessario per effettuare la terapia chirurgica, allo stato attuale l'unica metodica praticabile per la cura dei soggetti colpiti. Recentemente la RM e TC hanno dimostrato fornire ottimo ausilio sia per una precisa diagnosi di sede sia per ottenere informazione riguardo lo stato del parenchima nervoso

CENNI SULLA COENUROSI CEREBRO-SPINALE DEGLI OVINI DA TAENIA MULTICEPS

RILIEVI MORFO-BIOLOGICI DEL PARASSITA

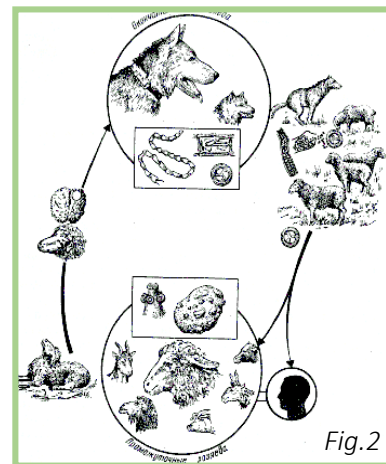
Taenia multiceps è un cestode appartenente all'ordine *Cyclophyllidea*, famiglia *Taenidae*, che parassita l'ileo dell'ospite definitivo (O.D.) per 6/8 mesi; misura 40-80 cm ed è munito di uno scolice piriforme avente diametro di 800 μ e dotato di rostro formato da una duplice corona di 22-23 uncini (fig.1).



La tenia raggiunge la maturità dopo 42 giorni circa dall'ingestione da parte dell'ospite intermedio della forma larvale. Le uova, liberate dalle proglottidi gravide in seguito all'auto-spremitura delle stesse, sono già mature al momento della loro emissione con le feci nell'ambiente esterno, pertanto da subito infestanti. Queste contaminano pascoli e corsi d'acqua e resistono all'esterno 15 gg. in ambiente secco, 24 h in condizioni di temperatura elevata e 3 settimane in ambiente

umido. (fig.2).

L'uovo libera nell'intestino dell'ospite intermedio le esciacante grazie all'azione di una proteasi pancreatica che digerisce la sostanza cementante dei prismi esagonali di materiale proteico simil-cheratinico, tipici dell'embrioforo dei tenidi; contribuisce alla liberazione larve esciacante anche il movimento attivo dei loro uncini, lacerano le membrane che le racchiudono. Tramite il torrente circolatorio (vena porta e vene sovraepatiche), arrivano alla vena cava posteriore e attraverso il cuore



destro si distribuiscono al polmone; le arterie polmonari le immettono nel cuore sinistro, per guadagnare quindi il grande circolo. Solo le larve pervenute nei centri nervosi cerebro-spinali possono evolvere vescicolizzandosi in un tipico cenuro, mentre le altre degenerano. Le tappe cronologiche dell'evoluzione dell'oncosfera sono le seguenti: all'8° giorno circa raggiunge i centri nervosi; al 40° si vescicolizza ed è pisiforme con scolici appena abbozzati; dopo 2 mesi ha

le dimensioni di una ciliegia; a 3 mesi è matura con scolici ben formati; a 7/8 mesi assume le dimensioni definitive, che variano da 2 a 6 cm.

In sede di localizzazione il cenuro maturo è circondato da un'esile membrana connettivale e da una reazione macrofagica-gigantocellulare con la quale tuttavia non ha rapporti di contiguità, perciò risulta facilmente enucleabile.

A questo stadio contiene un liquido chiaro, traslucido, con caratteristiche antigeniche ben definite, con numerose formazioni biancastre puntiformi, raggruppate irregolarmente e corrispondenti a scolici invaginati (fino a 500). Questi ultimi possono talvolta evaginarsi e fare procidenza sulla superficie interna della vescicola; sono provvisti di un rostro armato di una corona di uncini chitinosi disposti su due file. Il parassita a questo stadio si nutre per osmosi.

NOTE EPIDEMIOLOGICHE

Il ciclo solitamente è di tipo rurale: l'infestione si trasmette dal cane alla pecora e viceversa, tuttavia si potrebbe parlare anche di un tipo rurale-silvestre qualora fossero coinvolte le volpi e gli ungulati selvatici, così come riportato anche in Sardegna. Anche se precedenti lavori indicano la volpe un'ospite improbabile per questo parassita, per via della difficoltà di questo canide ad attaccare la parete ossea della scatola cranica per asportarne l'encefalo, recenti studi documentano invece che questa evenienza è possibile, documentando la presenza del parassita a livello necroscopico in diversi animali. Inoltre l'assottigliamento della teca ossea causato dalla compressione esercitata dalla cisti, assieme alla giovane età degli animali colpiti dal metacestode (e che quindi possiedono una componente ossea più "morbida"), può favorirne l'ingestione da parte di questi ospiti definitivi. Di norma però volpi e cani randagi, se non eccessivamente affamati, si cibano in un primo tempo dei tessuti molli degli ovini mentre aggrediscono le parti ossee anche a distanza di vari giorni quando il tessuto nervoso è in via di putrefazione ed il parassita già devitalizzato. Ciò che invece sembra influenzare decisamente la diffusione del parassita è l'aspetto antropico, in quanto molto spesso è l'allevatore stesso che per curiosità apre il cranio delle agnelle infestate e successivamente non provvede allo smaltimento corretto del materiale parassitario, che può essere invece ingerito facilmente dagli ospiti definitivi.

La *Coenurosi* colpisce in particolar modo gli animali durante il primo anno di vita, in quanto il sistema immunitario dell'ospite successivamente completa il suo sviluppo ed acquisisce la possibilità di contrastare con maggiore efficienza lo sviluppo del parassita. Le uova di *Taenia multiceps*, risultano presenti nei pascoli in gran numero soprattutto durante il periodo dei parti,

che in certe aree corrisponde alla stagione umida particolarmente favorevole anche alla loro sopravvivenza. Già in agnelli di 6/8 settimane di età è possibile rilevare i segni clinici dell'infestione; ciò suggerisce che l'ingestione delle uova di *Taenia multiceps* possa avvenire durante i primi giorni di vita, anche perché il grado di protezione passiva acquisita attraverso l'assunzione di colostro sembrerebbe non durare a lungo (Herbert et al. 1984).

Shults (1959) conferma tale ipotesi rilevando i cenuri nell'80% dei casi in animali giovani, solo raramente ha riscontrato la patologia negli adulti.

In Sardegna la malattia ha una incidenza annuale pari al 25% negli agnelli di 3-6 mesi, al 30% negli animali d'età compresa tra 7-12 mesi, al 31% nei soggetti di 13-18 mesi e del 14 % nei capi fino a 36 mesi. I segni clinici si osservano soprattutto in due momenti dell'anno: marzo-maggio, per le forme acute e croniche, e settembre-ottobre, soprattutto per le forme croniche.

Alcuni studi suggeriscono l'esistenza di una correlazione tra il numero di scolici e l'età dei cenuri. La data d'insorgenza dell'infestione può essere così stimata, con una certa attendibilità, dal logaritmo del numero medio di scolici presenti nella parete del cenuro (Herbert et al. 1984). Questa analisi potrebbe costituire dunque un valido supporto per lo studio epidemiologico di questa parassitosi nei vari distretti geografici.

La Coenurosi è stata segnalata nel Galles, in cui risulta la neuropatologia più diffusa nelle pecore (Herbert et al. 1984), in Etiopia con prevalenze variabili dal 2,3%, al 4,5% (Achenef et al. 1999), in Giordania (Abo-Shehada et al. 2002), in Irlanda (Doherty et al. 1989), in Francia (Euzeby 1966), in Russia (Aminzhanov et al. 1988) ed in India (Tirgari et al. 1987). In Italia è stata descritta in Sardegna (Deiana et al. 1971, Scala et al. 1992, Cancedda et al. 2002), in Puglia (Lia et al. 1996 e Troiano et al. 1990) e in Sicilia (Di Marco et al. 1998).

ASPETTI CLINICI

L'esame clinico, insieme al segnalamento e ai dati anamnestici, costituiscono un ottimo ausilio per emettere una diagnosi presuntiva di malattia; più complesso appare invece localizzare clinicamente la sede della cisti per una successiva eventuale rimozione chirurgica.

Nell'ambito della *Coenurosi* vengono descritte quattro forme cliniche: iperacuta, acuta, quiescente e cronica.

La forma iperacuta è dovuta ad invasione massiva di oncosfere, si manifesta con una meningoencefalite clinicamente non differenziabile da quadri simili che, primitivi o secondari, possono essere sostenuti da svariate cause. Colpisce animali di età compresa tra i 4 e i 7 mesi ed i sintomi si manifestano dai 13 ai 33 giorni dopo l'infestazione, con meningoencefalite e segni neurologici intermittenti e multifocali. Il decorso è rapido, al massimo di 10 giorni, ed è generalmente letale.

Nella forma acuta il corredo sintomatologico molto spesso è caratterizzato da "head tilt", digrignamento dei denti, atassia e decubito laterale permanente. Colpisce soprattutto soggetti di 6-8 mesi ed il quadro anatomo-patologico è caratterizzato da una infiammazione necrotico suppurativa.

La forma quiescente fa seguito alla fase acuta, è dato un periodo di latenza di 3-4 mesi, in cui l'animale sembra clinicamente sano o dà lievissimi o intermedi sintomi di malessere. E' questo il periodo corrispondente allo sviluppo delle idatidi ed alla formazione dei protoscolici.

La forma cronica si manifesta soprattutto in pecore di 7/12 mesi ma può essere evidente fino ai 36 mesi, si possono osservare alterazioni neurologiche derivanti da azione compressiva diretta o indiretta della ciste*vi* sul tessuto nervoso. La forma cronica nella maggior parte dei casi è fatale per l'animale colpito. La morte in genere sopraggiunge 4/7 mesi dopo l'ingestione delle oncosfere. Decorsi atipici possono talvolta essere messi in relazione con infestazioni causate da un numero rilevante di cenuri che determinano forti compressioni al SNC già in una fase intermedia di sviluppo, Baikhazkin (nel 1977, ha indicato l'importanza dello stato nutrizionale sul decorso clinico della *Coenurosi*; infatti, agnelli infestate che si trovano in un buon stato di nutrizione presentano manifestazioni cliniche meno gravi rispetto a quelli mal nutriti. Da oltre cinquant'anni diversi sono stati i lavori che hanno cercato di trovare un'associazione tra la presenza della cisti e sintomatologia clinica, con risultati talvolta discordanti. Bagedda ritiene che la sintomatologia sia legata all'aumento della pressione intracranica, alla "natura" e alla sede della ciste. Distingue una sintomatologia generale e una a focolaio. La comparsa dei sintomi generali, si sospetta, sia

legata all'aumento della pressione intracranica, comune a tutti quei fattori che occupano spazio a spese della massa cerebrale una volta superati i limiti di protezione fisiologica. Allo stesso modo anche Skerrit attribuisce la presenza dei segni clinici all'aumento della pressione intracranica ma secondo lo stesso autore non si manifesta con il tipico segno del papilledema.

In passato numerosi studi hanno cercato di trovare una correlazione tra sintomi clinici e posizione della cisti, ad esempio: per quanto riguarda i sintomi a focolaio, Bagedda sostiene che la ciste ha localizzazione encefalica anteriore se l'ovino ha la testa incappucciata ed una localizzazione posteriore se la testa è portata al vento. Teoria completamente discordante è invece quella, peraltro più recente, portata da Acheneff, il quale sostiene che una pecora posiziona la testa per alleviare la pressione esercitata dalla ciste, quindi, quando la ciste è posteriore tiene la testa bassa, quando è anteriore tiene la testa al vento. Bagedda continua affermando che se la ciste comprime in modo predominante il tronco encefalico l'animale cade spesso ed esegue movimenti di rotazione attorno all'asse longitudinale del corpo. Diversi autori concordano che nelle localizzazioni cerebellari predomina l'incoordinazione dei movimenti e talvolta l'impossibilità alla stazione quadrupedale. Altri segni che possono caratterizzare una lesione cerebellare sono la latero pulsione ipsilaterale, rigidità controlaterale ed arpeggio omolaterale. Altro sintomo a focolaio è il circlinig, andatura caratterizzata dall'incapacità di procedere secondo linee rette ma seguendo circonferenze immaginarie; la direzione è solitamente ipsilaterale alla lesione (Bernardini 2010).

Recenti studi non hanno rilevato alcuna correlazione statisticamente rilevante tra sintomatologia clinica e posizione della cisti (Manunta et al. 2012).

Altresì rara, ma segnalata da vari autori, (Scala et al. Manunta et al.) è la presenza di cisti a livello spinale che determina una sintomatologia neurologica specifica del tratto midollare affetto.

Inoltre, la varietà della sintomatologia potrebbe essere legata anche a variazioni genetiche del parassita (Varcasia et al. 2006). Da uno studio sulla caratterizzazione biomolecolare del genoma del parassita sono stati messi in evidenza la presenza di 3 varianti: TM1, TM2 e il TM3. In Sardegna la variabile maggiormente rappresentata è TM1 che mostra nel suo corredo genetico significative differenze dalla TM2 descritta precedentemente in Walles. La variante TM3 presenta ulteriori caratteristiche eterogenee e pertanto può costituire sia fenotipicamente che genotipicamente una variante differente, che potrebbe ripercuotersi sull'evoluzione clinica della malattia, ad esempio, la presenza di cisti multiple.

DIAGNOSI

Per una corretta diagnosi di malattia è necessario seguire un corretto approccio diagnostico che prenda in considerazione le varie forme.

La forma iperacuta si manifesta con una meningo-encefalite clinicamente non differenziabile da quadri simili primitivi o secondari sostenuti da cause svariate.

Nella forma acuta i sintomi clinici sono solitamente aspecifici, gli animali alternano periodi di apatia e di adinamia e avvolte si possono riscontare crisi simil-epilettiche. Nelle ultime fasi viene meno anche l'assunzione di alimenti, per cui i soggetti colpiti dimagriscono vistosamente (Scala 1992); secondo Herbert (1982), la sola diminuzione del peso potrebbe essere presa in considerazione come indicatore di tale parassitosi. Utili a fini diagnostici sono: il periodo dell'anno in cui presenta la sintomatologia, l'età e il numero dei soggetti colpiti, il decorso rapido e letale per la forma iperacuta e la transitorietà per la forma acuta. Inoltre, l'esame citologico del liquor cefalo rachidiano può dimostrarsi particolarmente utile poiché mostra alterazioni caratteristiche che, seppur non patognomoniche, sono molto suggestive di malattia.

Nella fase quiescente, la malattia può essere diagnosticata solo in soggetti di cui si è certi che abbiano superato la fase acuta e con l'ausilio di una diagnostica per immagini avanzata (TC, RM); altrimenti sarebbe impossibile da diagnosticare fino al raggiungimento della fase cronica.

Nella fase cronica la valutazione complessiva e neurologica consentono la diagnosi presuntiva di *Coenurosi cerebrale*. Ormai, visti i recenti studi (Manunta et al. 2012) possiamo considerare superata la localizzazione correlata ai sintomi suggerita da alcuni autori AA visti nel paragrafo precedente. La metodica diagnostica che ci consente di poter localizzare con precisione la sede cistica è data dalla diagnostica per immagini avanzata (TC e RM).

Nel tentativo di confermare la diagnosi e di localizzare la cisti in cavità cranica sono state utilizzate nel tempo numerose procedure diagnostiche.

I test sierologici sono inattendibili, la fissazione del complemento ed ELISA non sono specifici in quanto i cenuri possiedono antigeni in comune con larve di altri cestodi quali *Cysticercus tenuicollis* ed *Echinococcus polymorphus*, per cui potrebbero verificarsi reazioni crociate.

L'esame radiologico del cranio è stato proposto al fine di individuare eventuali fenomeni di lisi ossea, peraltro non patognomoniche di cenurosi ma indicativi, semmai, di una importante lesione occupante spazio (Skerritt 1984)

L'elettroencefalogramma è stato impiegato per migliorare le conoscenze dello stato funzionale dell'encefalo ma non ha permesso né una diagnosi eziologica né di sede (Bagedda 1949)

L'esame ecografico è stato utilizzato in sede intraoperatoria per l'individuazione della cisti (Doherty 1989)

Recentemente, l'esame citologico del liquor cefalo rachidiano è stato proposto come un utile strumento per la diagnosi della malattia in fase acuta. Si tratta di una procedura di semplice realizzazione e poco costosa. Consente di evidenziare il quadro infiammatorio tipico di una meningoencefalite con la possibilità di ipotizzarne la natura parassitaria dato che si osserva una marcata pleocitosi neutrofilica ed eosinofila (Zobba 2013)

Da circa 10 anni la TC e la RM sono utilizzate con successo in caso di ceneurosi cronica per la conferma eziologica di malattia, per la diagnosi di sede e per ottenere informazioni prognostiche riguardo lo stato del parenchima nervoso (Gonzalo-Orden 1999,2000). Nelle immagini in TC la cisti appare come una struttura ipodensa, di forma in genere ellittica che determina un effetto massa più o meno marcato a carico del parenchima cerebrale. L'aspetto della ciste in RM è caratteristico: massa a limiti netti, di forma rotondeggiante o ellittica, omogenea all'interno, ipointensa in T1W e Flair, iperintensa in T2W. La capsula, di spessore uniforme, presenta un segnale che risente della componente fibrosa perciò è iperintensa in T1W e iso-ipointensa in T2W. In alcuni casi è possibile individuare al suo interno gruppi di scolici, con segnale iso-iperintenso. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si osserva modica captazione nel parenchima attorno alla cisti. La metodica presenta una spiccata sensibilità per i tessuti molli pertanto offre una ottima visualizzazione dello stato di sofferenza del parenchima nervoso (sofferenza mielinica con gliosi riparativa, edema, emorragia, necrosi, ernia cerebrale)

L'impiego del TC e della RM viene considerato essenziale al giorno d'oggi per una precisa localizzazione della ciste in vista della rimozione chirurgica. I principali problemi sono dati dal fatto che tali metodiche non sono facilmente accessibili e il loro costo è superiore al valore dell'animale.

Le metodiche descritte sono state utilizzate inoltre per correlare i segni clinici con la sede o la dimensione della ciste senza ottenere risultati significativi. Tuttavia, i risultati preliminari delle nostre ricerche, ancora in corso, sembrano indicare una connessione tra segni clinici e incremento della pressione endocranica osservabile in RM.

Diagnosi differenziali

Per quanto riguarda le diagnosi differenziali da prendere in considerazione, è necessario differenziare le patologie con sintomi comuni ad una cenurosi in fase acuta da quelli simili alla fase cronica. Segni da prendere in considerazione sono: l'età, (animali giovani per la fase acuta, animali adulti per la fase cronica); meningo-encefalite tipica della fase ipercuta/acuta; sintomatologia neurologica riferibile alla fase cronica (atassia, incoordinazione dei movimenti, ecc); perdita di peso comune a molte malattie.

Diagnosi differenziale per la fase acuta:

Listeriosi

E' una patologia ad andamento stagionale, si manifesta infatti prevalentemente in inverno in animali alimentati con insilati. L'agente eziologico è *Listeria monocytogenes*. Colpisce ovini di età media di 2 anni e i segni clinici sono caratterizzati da movimenti in circolo, incapacità di superare gli ostacoli, paralisi unilaterale del nervo facciale, testa ruotata e la paralisi del muscolo massetere causa una ritenzione prolungata del cibo all'interno nella cavità orale. Generalmente gli animali muoiono 5 giorni dopo l'inizio dei sintomi. Essendo provocata da un'errata conservazione dell'insilato, questa patologia la ritroviamo in più soggetti di uno stesso gregge, e questo ci può aiutare a fare d.d. con la Coenurosi. Il quadro istologico mostra lesioni a livello di il midollo allungato e occasionalmente cervelletto, mesencefalo e il tratto C1 del midollo spinale che presentano gliosi focale, estese aree di malacia e infiltrazioni di neutrofili.

Encefalopatia focale simmetrica.

Questa patologia si ritrova sporadicamente nei greggi in associazione con l'infezione da *Clostridium perfringens*. I segni clinici non sono specifici e includono incoordinazione motoria seguita da decubito laterale permanente e qualche volta digrignamento dei denti. Questa infezione la si ritrova soprattutto in soggetti con più di un anno di età.

Necrosi cerebro corticale

E' una patologia colpisce agnelli generalmente di età inferiore ad un anno, in particolare quelli dai 3 ai 5 mesi, durante il periodo di svezzamento; è molto rara trovarla negli ovini adulti. I segni clinici caratteristici sono decubito laterale permanente, opistotono e rigidità dei muscoli estensori degli arti, frequentemente gli animali mostrano anche cecità, perdita di peso e depressione. Il decorso clinico è molto differente quando la malattia colpisce ovini adulti i quali manifestano di solito episodi convulsivi. In entrambi i casi la patologia ha un decorso di una settimana circa e colpisce solo pochi animali del gregge. All'esame post.mortem si riscontrano aree giallo pallide nella corteccia ma non nel cervelletto. Quest'ultimo invece risulta coinvolto nella forma che colpisce gli ovini adulti dove si riscontra degenerazione delle cellule del Purkinje circondate da astrociti e deplezione di granuli dalle cellule neuronali.

Encefalite suppurativa

Questa patologia è caratterizzata da tremori, decubito laterale permanente ed opistotono per un periodo di circa 5 giorni. I microrganismi coinvolti sono *Corynebacterium pyogenes* e *Actinobacillus sbsp*. Questi microrganismi inducono la presenza di materiale fibrinopurulento che si accumula a livello del lobo laterale del cervelletto e in parte a livello del ponte.

Diagnosi differenziale per la fase cronica:

Scrapie

Questa patologia provocata da PrP^{Sc} colpisce generalmente animali di età superiore ai 30 mesi (range da 16 mesi ai 7 anni). Il decorso è lento e progressivo, il quadro sintomatologico è caratterizzato da prurito, tendenza a stare in decubito e incoordinazione motoria. Nelle fasi terminali della patologia gli animali iniziano a rigurgitare succo ruminale, perdono peso e sono emaciati. Dal punto di vista citopatologico è possibile osservare vacuolizzazioni neuronali a livello di nucleo del nervo vago, nuclei del nervo trigemino, sostanza negra e ipotalamo.

Oestrus Ovis

L'estrosi è una patologia parassitaria provocata dalla forma larva di *Oestrus Ovis*. L'infestazione è generalmente di lieve entità e i soli segni clinici sono sbruffi, scolo nasale e gli animali si sfregano il naso contro le strutture dei ricoveri. Nelle infestazioni gravi gli animali presentano abbattimento, incoordinazione motoria e tendono a muoversi in tondo. Se la larva muore intrappolata nei seni frontali possono insorgere infezioni batteriche secondarie e interessamento encefalico. I danni maggiori derivano comunque dagli insetti adulti che causano panico reazioni violente negli animali che cercano di proteggersi strofinandosi a terra o stringendosi l'un l'altro.

Intossicazione da Cisto

È intossicazione alimentare che si ritrova in ovini alimentati in pascoli in cui vi è la presenza di cisto, tipica pianta del Mediterraneo. I segni clinici, che ritroviamo in più soggetti di uno stesso gregge, si registrano in animali con più di un anno di età, anche se tuttavia, non è stata provata nessuna correlazione con l'età. I segni clinici iniziano 15 o 30 giorni dopo l'esposizione e sono caratterizzati da brevi episodi di tremori della durata di due o tre minuti accompagnati da perdita di equilibrio e movimenti convulsivi. Questi episodi sono scatenati da rumori o manipolazioni. In casi esaminati dopo una lunga esposizione alla pianta, la stranguria e la perdita di peso sono i sintomi maggiormente evidenti. Preparati istologici colorati con ematossilina-eosina mostrano

l'accumulo di granuli di pigmento giallastri-brunastri a livello dei pirenofori di grossi neuroni soprattutto a livello di midollo allungato, mesencefalo e materia grigia del midollo spinale.

ESAME NEUROLOGICO

L'esame neurologico costituisce la base ed è il più importante strumento della neurologia clinica. L'esame deve essere eseguito in modo sistematico seguendo uno schema procedurale in modo da non ometterne nessuna parte.

Nelle figure sotto riportate (3A,3B), è indicato un esempio di schema dell'esame neurologico.

Observation Mental status Normal/Abnormal Confusion/Depressed/Stuporous/Comatose Behaviour Normal/Abnormal Body posture Normal/Abnormal Head tilt/Head turn/Spinal curvature Wide-based stance/Decerebrate/Decerebellate/Schiff-Sherrington Gait Normal/Abnormal Ataxia Symmetrical/Asymmetrical Thoraco/Pelvic limbs Paresis/plegia Tetra/Para/Mono/Hemi Left/Right Circling Lameness Involuntary movement		Postural reactions Left Right Proprioceptive positioning Thoracic Pelvic Hoping Thoracic Pelvic Wheelbarrowing Extensor postural thrust Visual placing Tactile placing	
Cranial nerves Left Right Facial symmetry Palpebral (V + VII) Corneal (V + VI, VII) Oculo/vestibular (VIII + III, IV, VI) Jaw tone (V) Gag reflex (IX, X) Tongue (XII) Menace (Retina, II, forebrain + cerebellum, VII) Nasal stimulation (V, forebrain) Pupillary size (Retina, II + III) S M L In light S M L S M L In dark S M L (Sympathetic) Pupillary light reflex (Retina, II + III) Left eye Right eye Nystagmus Spontaneous (VII) H V R Positional H V R H V R Strabismus Permanent (III or IV or VI) Positional (VIII)		Spinal reflexes Left Right Withdrawal thoracic (C6-T2) Extensor carpi radialis (C7-T2) Withdrawal pelvic (L4-S2) Patellar (L4-L6) Gastrocnemius (L6-S1) Perineal (S1-S3) Tail movement? Y/N	
		Urinary function Evidence of voluntary urination? Y/N Bladder distended? Y/N Easy bladder expression? Y/N	
		Sensory evaluation Left Right Deep pain perception Thoracic Pelvic Perineal Panniculus Cutaneous sensation Thoracic Pelvic Specific nerve affected?	
		Palpation/manipulation Spinal pain? Cerv/Thor/Lumb/Sacral Joint pain? Y/N Muscle pain? Y/N Neck movement Normal/Abnormal	

FIG. 3A

Chief complaint			
Historical background Onset Duration Evolution Static/Progressive/Regressive Wax and wane/Episodic Lateralization of signs Animal background Previous medical problems Previous surgical problems Previous travel Vaccination status Diet Family history Treatment		Neurological findings Neurological exam? Normal/Abnormal Abnormalities Neurolocalization Lateralization of signs Is the lesion? Focal Multifocal Diffuse Symmetrical Asymmetrical	
Anatomical diagnosis			
<input type="checkbox"/> Forebrain <input type="checkbox"/> Brainstem <input type="checkbox"/> Cerebellar <input type="checkbox"/> Vestibular: peripheral/central <input type="checkbox"/> C1-C5 <input type="checkbox"/> C6-T2 <input type="checkbox"/> T3-L3		<input type="checkbox"/> L4-L6 <input type="checkbox"/> L6-S3 <input type="checkbox"/> Neuromuscular <input type="checkbox"/> Mononeuropathy <input type="checkbox"/> Polyneuropathy <input type="checkbox"/> Junctionopathy <input type="checkbox"/> Myopathy	
Suspected aetiological diagnosis			
<input type="checkbox"/> Degenerative <input type="checkbox"/> Anomalous <input type="checkbox"/> Metabolic <input type="checkbox"/> Neoplastic <input type="checkbox"/> Nutritional		<input type="checkbox"/> Inflammatory/infectious <input type="checkbox"/> Idiopathic <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Toxic <input type="checkbox"/> Vascular	
Recommended diagnostic tests			

FIG. 3B

Figure 3A-3B: Esempio di cartella per l'esame neurologico.

L'esame neurologico degli animali da reddito ha, inevitabilmente, una metodica di esecuzione che si discosta per alcuni punti da quella eseguita su animali da compagnia sia per la diversa attività funzionale del sistema nevoso che per maneggevolezza dei soggetti. In bibliografia non sono numerosi i lavori che trattano in maniera specifica dell'esame neurologico dell'ovino.

In un recente lavoro di Constable, nell'ambito dell'esame neurologico dei ruminanti, viene descritto un sistema di classificazione eziologica più utile in ambito zootecnico che prevede la distinzione delle lesioni del sistema nervoso in tre categorie:

- Biologiche acquisite (prioni, virus, batteri, funghi, protozoi, nematodi e artropodi)
- Non biologiche acquisite

- Congenite o ereditarie

Tale classificazione risulta più utile negli animali da reddito in quanto l'anamnesi, evoluzione ed epidemiologia suggeriscono spesso una patologia acquisita, sia essa biologica o non. L'individualizzazione di patologie congenite o ereditarie è alla base dei programmi futuri dell'allevamento. Nello stesso lavoro è descritto come eseguire l'esame neurologico nei ruminanti e da questo si possono ricavare alcune variazioni specifiche. Per esempio, rispetto alle altre specie, nei ruminanti la costrizione della pupilla è più lenta ed è praticamente impossibile valutare il riflesso consensuale. L'andatura compulsiva è, secondo l'Autore, da ricollegarsi a patologie cerebrali diffuse in cui il tronco encefalico si libera dall'inibizione corticale. Il tronco encefalico in queste specie sembra essere programmato per avere una locomozione lenta in avanti come default. In caso di gravi patologie intracraniche responsabili anche di amaurosi, l'animale continua a camminare in avanti senza meta e, se incontra un ostacolo fisso, vi si appoggia continuando a muovere gli arti in avanti. Se però residua una certa funzione visiva, l'animale evita gli ostacoli continuando a camminare senza meta.

I riflessi spinali facilmente evocabili nei ruminanti sono 4:

- Il riflesso pannicolare (fisiologicamente assente nei dermatomeri caudali a L3)
- Il riflesso rotuleo
- Il riflesso perineale
- Il riflesso flessore

L'unico lavoro che in maniera specifica fa riferimento alle peculiarità dell'esame neurologico nell'ovino è quello descritto da Hofmer nel 1978 in cui sono stati eseguiti diversi test su 100 pecore merinos adulte e clinicamente sane. Da questo studio è emerso che l'esame neurologico in questa specie, e più nello specifico nella razza Merinos, non è di facile esecuzione e non tutti i test offrono una risposta univoca. Le principali differenze riguardano, per esempio, il riflesso flessore che viene considerato poco attendibile, il patellare invece, sempre evocabile, non può essere graduato per la sua intensità. Il saltellamento sembra essere utile, mentre la spinta posturale estensoria mostra notevole varietà perciò è considerata poco attendibile. La funzionalità della branca sensitiva del nervo trigemino è difficilmente valutabile, mentre sembra abbastanza semplice esaminare la papilla ottica.

La nostra attenzione, in questo studio, si è concentrata sulla valutazione dell'esame neurologico per localizzare le lesioni intracraniche. Per tale motivo ci pare interessante soffermarci rapidamente sulle caratteristiche neuro funzionali dell'encefalo.

A differenza di quanto accade in neurologia umana, negli animali domestici le patologie correlate al forebrain, a meno che non abbiano un decorso acuto o iperacuto, si manifestano in maniera subdola e gli animali possono condurre una vita apparentemente normale anche con lesioni significative della corteccia. Questa struttura è la via di integrazione per eccellenza e il suo sviluppo è tanto maggiore quanto più elevato è il gradino occupato dall'animale nella scala zoologica. Sulla base di una divisione che è stata fatta per l'encefalo dell'uomo, la corteccia degli emisferi cerebrali può essere suddivisa in lobi che vengono denominati rispettivamente: frontale, parietale, occipitale, temporale. Tali regioni vengono suddivise in aree che, in base alla funzione che svolgono, vengono denominate: sensitiva-somatica, sensitiva-associativa, motrice, pre-motrice, pre-frontale etc. Negli animali domestici si possono distinguere aree fino ad un certo limite comparabili a quelle dell'encefalo dell'uomo. Negli animali la corteccia non sembra essere una struttura essenziale per il mantenimento della vita ma essa tiene sotto controllo l'attività della muscolatura somatica, attraverso stimoli integrati che discendono per le vie efferenti piramidali ed extrapiramidali ed è in grado di condizionare l'attività dei centri che hanno sede nelle porzioni caudali dell'encefalo, grazie alle informazioni che tutte le strutture sensitive le inviano attraverso il talamo.

La corteccia è sede dei centri primari deputati alle percezioni sensoriali e al controllo della motilità volontaria psico-somatica e di centri secondari ove avvengono i processi discriminativi e la memorizzazione.

I primi sono rappresentati dalle aree motorie piramidali ed extrapiramidali, nonché dalle aree della sensibilità somatica, visiva, uditiva, gustativa, olfattiva etc., mentre i secondi dalle aree associative.

Il sistema piramidale costituisce una via monosimpatica corticospinale ininterrotta dall'encefalo al midollo spinale che attraversa la piramide del midollo allungato. Lo sviluppo del sistema piramidale è direttamente correlato alla capacità dell'animale di compiere movimenti fini. È poco sviluppato negli animali domestici, in particolare nel cavallo, nel bovino e nell'ovino. Negli ungulati l'area motoria è localizzata medialmente lungo il lobo frontale nella regione del giro precrociato.

Il sistema extrapiramidale è decisamente più importante negli animali domestici. Comprende diverse strutture tra loro collegate e funzionalmente correlate, costituendo un percorso corticospinale multisinaptico e multineuronale dagli emisferi ai motoneuroni inferiori del tronco e del midollo spinale. Questo percorso non passa per le piramidi ma si coordina con il sistema piramidale per conferire un meccanismo tonico di supporto del corpo contro la forza di gravità e di meccanismo di innesco dei riflessi spinali per l'inizio del movimento volontario.

Lesioni sperimentali che distruggono selettivamente la corteccia motoria, nucleo lenticolare o il nucleo caudato non generano disturbi nell'andatura. Lesioni a carico della corteccia fronto parietale o la porzione adiacente la capsula interna non interferiscono sull'andatura, ma le reazioni posturali risultano deficitarie negli arti contro laterali. In questo caso sono danneggiate anche componenti del sistema di propriocezione generale cosciente anch'esso necessario per l'integrità delle reazioni posturali.

LESIONI ANATOMO-PATOLOGICHE

Le lesioni anatomo-patologiche assumono un aspetto diverso secondo la fase della malattia. In quella acuta prevalgono tragitti superficiali tortuosi di colore giallastro, che le larve scavano durante la loro migrazione (Cartella et al., 2002). All'esame istologico in corrispondenza del passaggio della larva di cenuro è riscontrabile una reazione granulomatosa con un'area necrotica delimitata da un vallo di macrofagi, cellule giganti e da un infiltrato infiammatorio periferico; spesso si riscontrano manicotti flogistici perivascolari con rari eosinofili. Le meningi in corrispondenza di queste aree sono ispessite, grigiastre ed opache, per la presenza di fibrina e all'esame istologico si osservano focolai più o meno estesi di flogosi che "cancellano" la struttura della membrana, anche per la presenza di emorragie e di zone necrotiche per lo più centrali, espressione del passaggio dell'oncosfera. Attorno a tali focolai di detriti cellulari, si osserva la presenza di numerose cellule infiammatorie tra le quali prevalgono granulociti eosinofili e talvolta neutrofil; rare invece le cellule mononucleate.

Nella fase di maturazione delle cisti il tessuto nervoso periferico è compresso, presenta una modica reazione collagena accompagnata da infiltrazione flogistica di intensità variabile e da edema periferico. Le cisti mature, di dimensioni variabili, presentano all'interno numerosi protoscolici; queste possono essere in grado di causare evidenti fenomeni di asimmetria dei lobi encefalici e spesso si rendono responsabili di un'azione compressiva tale da determinare un assottigliamento del tavolato osseo, piuttosto frequente nei soggetti di età superiore, nei quali l'azione meccanica della cisti si è protratta nel tempo. Si osserva inoltre atrofia del tessuto circostante; talvolta anche la calotta cranica è erosa a causa della pressione esercitata dalla cisti o addirittura presenta fori di alcuni centimetri di diametro. Sezionando l'encefalo attorno alle cisti mature si nota un'esile capsula collagena, mentre il tessuto nervoso circostante assume per lo più un colore grigiastro. Generalmente le cisti tendono a localizzarsi negli emisferi cerebrali in posizione eccentrica verso la superficie, ma seppur più raramente, possono svilupparsi anche in sedi più profonde o a livello cerebellare. Sono comunque più spesso evidenti sulla curvatura emisferica con conseguente atrofia della corticale corrispondente. In non pochi casi le vescicole parassitarie nello stesso encefalo sono plurime e, pertanto, la corticale è ridotta ad una sottile lamina, se non addirittura scomparsa.

METODI DI CONTROLLO E PREVENZIONE

La profilassi della Coenurosi cerebrale è sovrapponibile a quella di tutte le altre metacestodosi ovine con le quali spesso si associa, quali l'Idatidosi e la Cisticercosi da *C. tenuicollis*. Le cause infatti, che consentono il perpetuarsi e la persistenza di queste importanti parassitosi sono le stesse e debbono essere affrontate seguendo i seguenti punti:

- ✓ Controllo della popolazione canina e del randagismo;
- ✓ Trattamento antielmintico dei cani;
- ✓ Controllo delle macellazioni;
- ✓ Educazione sanitaria;

In ogni caso l'applicazione "fedele" di tutti questi punti consentirebbe un adeguato controllo della Coenurosi e/o delle altre metacestodosi, tuttavia questa non sempre risulta praticabile nei vari territori. Inoltre un protocollo di questo tipo richiede la collaborazione attiva oltre che degli allevatori e dei veterinari, anche delle amministrazioni pubbliche e delle autorità politiche, che vedano la Coenurosi come un problema reale in virtù degli ingenti danni che ogni anno causa alla zootecnia isolana, molto maggiori di quelli causati da altre malattie più "mediatiche", spesso dai risvolti zoonosici molto meno gravi.

ASPETTI ZONOSICI

La Sardegna gode, in proposito, di un triste primato: quello di essere secondi al mondo, dietro soltanto alla Bolivia, come numero di interventi chirurgici per l'asportazione nell'uomo di cisti di echinococco e la letteratura mondiale dimostra che, sino al 2000, su 40 casi al mondo di coenurosi cerebrale umana ben 7 erano riferiti a pazienti sardi. Ulteriori ricerche compiute dopo il 2000 presso gli ospedali di Cagliari, Sassari e Nuoro evidenziano che negli ultimi 20 anni sono stati diagnosticati ben 20 casi di Coenurosi umana.

In Sardegna sono stati segnalati ufficialmente 5 casi di Coenurosi umana (Pau 1987) su circa 60 riscontrati al livello mondiale (Arumbolo et al. 1982). Sicuramente questi dati sono sottostimati perché casi riportabili a *Coenurosi cerebrale* sono stati invece confusi presumibilmente con Idatidosi e Cisticercosi.

Nell'uomo le localizzazioni nelle vie liquorali (cisternale o ventricolare) sono più gravi e spesso anche letali rispetto a quelle parenchimali, che viceversa sono più facilmente aggredibili chirurgicamente. Tuttavia l'incidenza di questa zoonosi in Sardegna è legata al fatto che il sistema di conduzione delle aziende ovine, data la natura collinare o montuosa dei pascoli non ha subito, rispetto al passato, rilevanti progressi tecnologici, perciò ancora oggi viene praticato un sistema tradizionale d'allevamento che impone l'uso del cane da pastore per la guida e la protezione del gregge che garantisce la persistenza della parassitosi e il coinvolgimento anche della salute dell'uomo. Inoltre l'applicazione di trattamenti profilattico-terapeutici nel cane, nella maggior parte dei casi inadeguati in termini di frequenza ed uso di principi attivi, rende difficile l'eradicazione di questa importante parassitosi nel territorio. Sarebbe perciò auspicabile una più corretta informazione e sensibilizzazione degli allevatori di ovini e l'attuazione di quelle misure di profilassi diretta tendenti a ridurre l'incidenza delle patologie come la *Coenurosi*, che minacciano oltre il patrimonio ovino anche la salute pubblica (Cubeddu et al. 2002).

Fra le cause più importanti che determinano ad esempio il persistere della *Coenurosi cerebrospinale* nel nostro territorio deve essere annoverata senza dubbio lo scarso valore commerciale dell'ovino e la difficoltà nell'attuazione di una macellazione che avvenga all'interno di strutture pubbliche all'uopo adibite (Mattatoi).

Ulteriore problema legato alla diffusione di questa parassitosi è la mancata applicazione di un corretto piano preventivo. All'allevatore spetta infatti il ruolo primario della profilassi. L'allevatore tende in genere trascurare tale parassitosi sia per la scarsa incidenza intrallevamento, sia per lo scarso valore genetico degli animali allevati, ma anche per il fatto che normalmente gli animali colpiti giovani e in buono stato di nutrizione vengono macellati e consumati direttamente in aziende senza l'intervento del veterinario che pertanto non diagnostica la presenza del parassita.

La maggior parte degli allevatori non riconosce il ruolo del cane nella trasmissione della malattia e durante le operazioni di macellazione che avvengono di solito in azienda somministra volontariamente proprio a questo animale i visceri parassitati. Il cane può essere dunque considerato il più importante agente di diffusione della *Coenurosi cerebrale* ed è pertanto indispensabile riuscire ad evitare per lo meno i contatti tra gli ospiti intermedi e gli ospiti definitivi date le notevoli difficoltà diagnostiche e le limitate possibilità di intervento durante la vita dei piccoli ruminanti. Un altro problema da cui può dipendere la *Coenurosi* è il randagismo e il bracconaggio (introduzione dei cani di caccia negli areali occupati di selvatici). Non va poi

dimenticato il fatto che la presenza omogenea sul territorio della *Coenurosi* e il relativo quadro sintomatologico derivante da lesioni del sistema nervoso necessitano di una particolare attenzione da parte del veterinario di azienda al fine soprattutto di poter discriminare tale parassitosi da altre patologie encefaliche fra cui in particolare la scrapie, malattia che recentemente sta registrando un notevole aumento di casi per lo più tra i caprini.

L'importanza economica della Cenurosi

La Cenurosi andando a colpire soprattutto gli animali giovani che costituiscono la quota di rimonta, ovvero soggetti selezionati dall'allevatore per il loro valore genetico che andranno a sostituire gli individui adulti del gregge, costituisce una problematica sanitaria ed economica di primaria importanza per gli allevatori. Di fatto la Cenurosi colpisce animali che l'allevatore ha cresciuto per 9-15 mesi senza che questi abbiano ancora iniziato a produrre e quindi a "ripagare" gli investimenti del proprietario. Senza contare che la mancanza di una rimonta (possono essere colpiti dalla Cenurosi anche il 90% dei capi della quota di rimonta), squilibra il gregge, fa sì che vengano introdotti animali di seconda scelta, che vengano rinviati i parti e la lattazione, con conseguente perdita economica. Non sono da trascurare anche tutte le spese relative allo smaltimento o addirittura alla macellazione, che spesso sono al di sopra del valore degli animali stessi. Pertanto la parassitosi per gli allevatori assume un'importanza molto più rilevante (almeno dal loro punto di vista) rispetto ad altre metacestodosi come l'ecchinocosi cistica (Varcasia 2011).

LA PRESSIONE INTRACRANICA

Cenni di fisiologia

Il cranio è un contenitore rigido costituito da 3 componenti principali:

- Tessuto cerebrale (80%)
- Liquido cerebrospinale LCS (10%)
- Flusso ematico, seni venosi e meningi (10%)

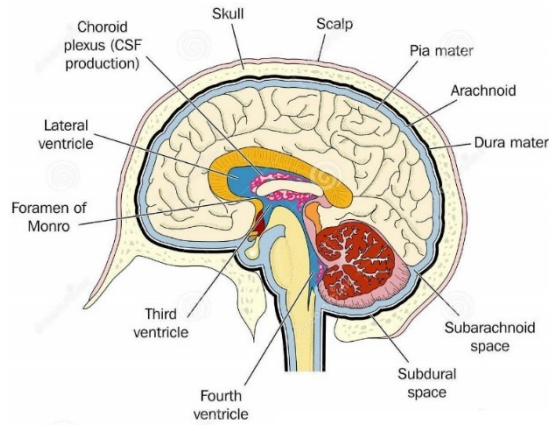


FIG.4

Il valore oltre cui la pressione intracranica può essere definita patologica non è stato stabilito con certezza (Narayan 1982). L'incertezza riguardo questo limite può dipendere dall'incoerenza dei risultati ottenuti con i diversi strumenti di monitoraggio oltre che da variazioni dei valori pressori basali (Bagley 1999). Studi condotti nell'uomo suggeriscono che valori superiori a 15 - 20 mm/Hg rappresentino innalzamenti patologici di ICP (Johnston 1973; Obrist 1984).

La dottrina Monro-Kellie

La dottrina Monro (1823) Kellie (1824) stabilisce che dopo la chiusura di tutte le suture del cranio, il cervello sia racchiuso in un contenitore inespandibile (Fig.4); il parenchima cerebrale è praticamente incompressibile e il volume ematico si mantiene costante. Quindi la somma dei volumi intracranici è costante, e un aumento qualsiasi di uno di questi compartimenti deve essere compensata da una diminuzione equivalente delle altre due

"Giacchè la sostanza del cervello, come quella di altri solidi del nostro corpo, è incompressibile, la quantità del sangue all'interno della testa deve rimanere sempre la stessa, o quasi sempre la stessa, in tutte le occasioni, in salute e in malattia, in vita o dopo la morte, eccettuati soltanto quei casi in cui acqua o altre sostanze siano effuse o secrete dai vasi sanguigni; in tal caso, una quantità di sangue, eguale in volume alla sostanza effusa, sarà espressa al di fuori del cranio." M.J.PURVES

L'ICP è il risultato della relazione tra le alterazioni del volume cerebrospinale e la capacità dell'asse cerebrospinale di contenere volume aggiunto (Grafico n.1). Se un nuovo volume

intracranico determina lo spostamento del sangue e del LCS per esempio ematomi, tumori, edema o idrocefalo all'inizio vi sono piccole variazioni di ICP. Comunque la capacità di accettare il flusso ematico cerebrale del ciclo cardiaco è diminuita e se si considera che la frazione cerebrale del ciclo cardiaco resti costante, un'attenta osservazione permetterà il riconoscimento dell'incremento dell'ampiezza delle onde della ICP (Ryder 1951) Questo è causato dalla riduzione della compliance intracranica.

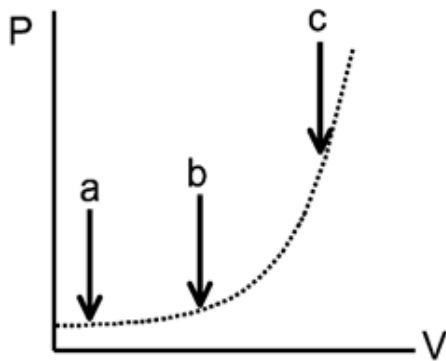


Grafico n.1

Grafico n.1: Curva pressione-volume del compartimento cerebrale. Questa figura illustra il principio per cui, a range fisiologici, e cioè all'origine dell'asse delle x sul grafico (*punto a*), la pressione intracranica resta normale nonostante piccole aggiunte in volume fino ad un punto in cui si scompensa (*punto b*), dopo il quale successivi aumenti del volume totale determinano un incremento anche superiore di pressione intracranica (*punto c*). (G. Citerio; P.J.D. Andrews)

anche superiore di pressione intracranica (*punto c*). (G. Citerio; P.J.D. Andrews)

Compliance intracranica

Marmarou fu tra i primi che si interessò alla dinamica del LCS e a fornire una descrizione matematica della relazione volume-pressione cerebrospinale. La compliance intracranica è data dalla variazione di volume (ΔV) per unità di variazione di pressione (ΔP). La compliance è l'inverso dell'elastanza ($\Delta P/\Delta V$), conosciuta a volte come risposta volume-pressione (VPR). G. Citerio; P.J.D. Andrews

$$\text{Compliance } (C = \Delta V / \Delta P) = 1 / \text{Elastanza} = 1 / \text{VPR}$$

Flusso cerebrale (CBF) e pressione di perfusione (PPC)

Per “**flusso cerebrale**” intendiamo il reale apporto di sangue in millilitri, nell’unità di tempo (minuto) e nell’unità di peso (100 g) di tessuto cerebrale. Il valore normale è intorno a 50 ml/100 g/minuto. I suoi valori sono relativamente costanti malgrado eventuali modificazioni dell’emodinamica generale (Caruselli).

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

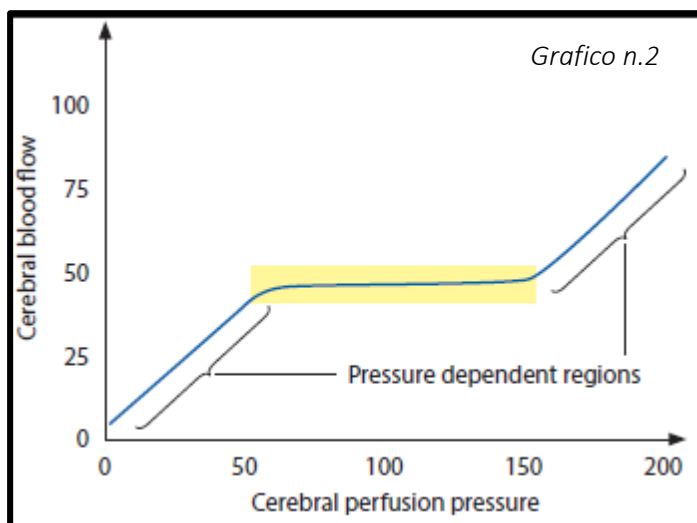
Il flusso va distinto dalla “**velocità di circolo**” che indica soltanto la velocità con cui una singola unità ematica imprecisata scorrono attraverso i vasi cerebrali (Caruselli).

La pressione di perfusione cerebrale viene considerata la differenza fra la pressione arteriosa media e la pressione endocranica media.

Numerosi lavori sperimentali ed osservazioni cliniche hanno dimostrato che una pressione di perfusione inferiore a 50 mm di Hg non assicura più un flusso cerebrale sufficiente: tale condizione si realizza infatti nel soggetto sano quando la pressione arteriosa media, a pressione intracranica normale, scende sotto i 70 mm di Hg, determinando l’entità clinica della sincope (Caruselli).

All’inverso, la pressione di perfusione cerebrale, può diminuire a tali valori per un aumento della pressione intracranica, a pressione arteriosa normale (Caruselli).

Un ruolo importante viene ricoperto dal meccanismo autoregolatore, che sta ad indicare la



proprietà del circolo cerebrale di mantenere costante il flusso malgrado le modificazioni della pressione di perfusione. L’autoregolazione è mediata da meccanismi miogenici, chimici e neurogenici sotto stretto controllo delle resistenze vascolari cerebrali. I fattori miogenici descrivono la capacità del muscolo liscio vasale di contrarsi o dilatarsi in risposta alla pressione

arteriosa; il flusso cerebrale viene mantenuto costante a valori di MAP compresi tra 50 mmHg e 150 mmHg (grafico n. 2).

Tale equilibrio può essere alterato da vari fattori quali: il pH, l'ematocrito, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, la saturazione in Ossigeno dell'emoglobina (SaO_2), il sistema neurovegetativo e la pressione intracranica (ICP).

Le tecniche di rilevazione

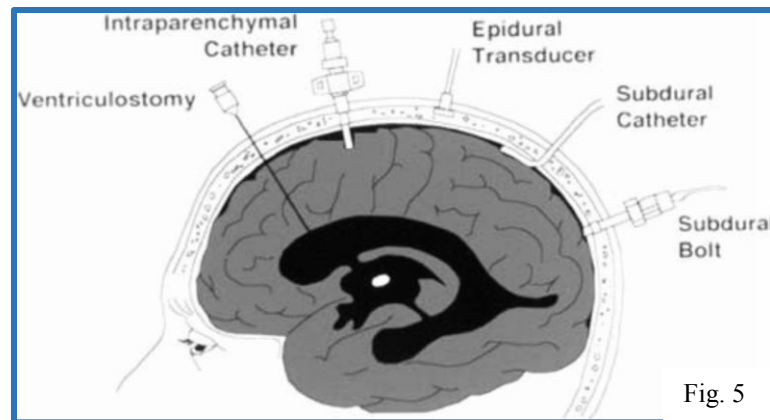


Fig. 5: Punti per la misurazione della Pressione Intracranica. (G. Citerio; P.J.D. Andrews)

Metodi non invasivi

- Valutazione clinica
- Doppler transcranico

Metodi invasivi

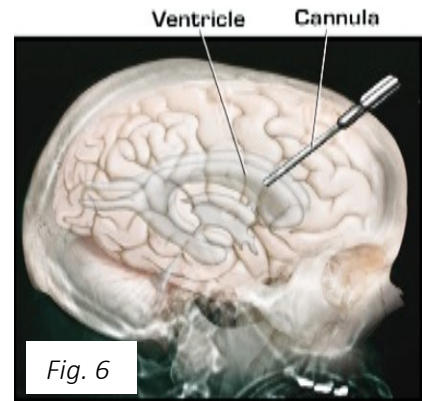
1) Rilevazione Liquorale Lombare

La *rilevazione lombare* della pressione endocranica per mezzo della pressione liquorale è il metodo più antico (Quincke,1891) ma è stato usato fino a tempi relativamente recenti per la sua scarsa invasività. E' stato usato anche per lo studio dell'idrocefalo normoteso e per la esecuzione delle prove di riassorbimento mediante il metodo di infusione continua di *Katzman*. La sua utilizzazione è stata comunque molto scarsa in traumatologia(Rowbotham,1949) per il noto rischio di generare pericolosi incuneamenti cerebrali in caso di ipertensione endocranica.

2) Rilevazione intraventricolare (fig.6)

E' tra i sistemi di rilevazione più usati nel tempo, a cominciare da *Lundberg* (1960).

La sua applicazione è estremamente semplice nei pazienti portatori di idrocefalo ed inoltre agevola il drenaggio del liquor. La rilevazione dell'ICP è accurata, con possibilità di rilevazione dell'onda. A suo svantaggio vi è la difficoltà di inserzione nei piccoli ventricoli e il rischio più elevato di infezione.



3) Rilevazione intraparenchimale

Recentemente è stato introdotto sul mercato un microprocessore costruito dalla *CODMAN*® (MicroSensor ICP trasducer)(fig.7) per l'uso intraparenchimale, intraventricolare e sub-durale. L'utilizzo intraparenchimale, per motivi pratici è la più diffusa.

Il sensore è montato su un sottile filo elettrico e può essere introdotto nel parenchima mediante un foro di trapano percutaneo di 2-3 mm di diametro. A suo vantaggio ha un facile posizionamento e un minor rischio d'infezione. L'attendibilità della risposta è molto elevata e si mantiene nel tempo. Un articolo di *Gray*(1996) stabilisce la sovrapposibilità dei valori rilevati con i tre tipi di utilizzazione.

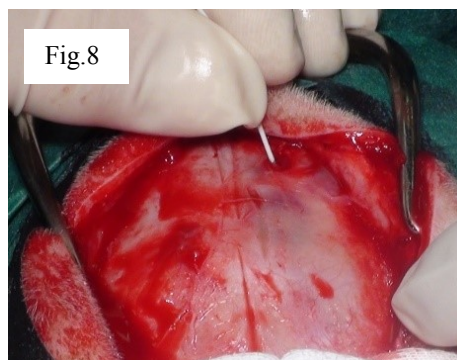


Fig. 8: inserimento del sensore(CODMAN®) intraparenchimale dopo minicraniectomia nel lato opposto alla ciste per il rilevamento della pressione intracranica.

BIBLIOGRAFIA

1. Abo-Shehada Mahmoud N., Jebreen Eyad, Arab Baker, 2002 - Prevalence of *Taenia multiceps* in sheep in northern Jordan. *Preventive Veterinary Medicine*, 55, 201-202.
2. Achenef M., Markos T., Feseha G., et al (1999) -*Coenurus cerebralis* infection in Ethiopian Highland sheep: incidence and observation on pathogenesis and clinical signs.- *Tropical Animal Health and Production*, 31, 15-24.
3. Arumbolo P. (1982) - Handbook series in zoonoses, section C: Parasitic Zoonoses, vol. 1. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida, 209-214.
4. Bagedda G., 1949 a. Rilievi sul liquido cefalo-rachidiano degli ovini. *La Nuova Veterinaria*, 25, 346.
5. Bagedda G., 1949 b. Rachicentesi e sindrome umorale cefalo-rachidiana nella cenurosi cerebrale degli ovini. *Zootecnica e Veterinaria*, 4, 630.
6. Bagedda G., 1949 c. La diagnosi di sede nella cenurosi cerebrale e cerebellare degli ovini. *Studi Sassaresi* 27, 343.
7. Bagedda G., Sulla Cenurosi cerebrale e cerebellare degli ovini – “Studi Sassaresi”, XXVII, 1949
8. Baikhazkin I. (1977) – Early diagnosis of Coenurosis as part of a control programme against this infection. *Vestnik sel' sko- Khozyaistvennoi nauki Kazakhstana*, 2, 83-85.
9. Bernardini M. *Neurologia del cane e del gatto* 2^{ed} pp. 73, 2010
10. Cartella I., Spadola F., Musicò M., et al. 2002. La craniotomia nella terapia chirurgica della cenurosi cerebrale in un campione di ovini. *Summa* 3, 29-36
11. Caruselli. La pressione intracranica nei gravi traumatismi cranio-encefalici. *Rivista di neurobiologia* ; 48,5, Suppl, 2002.
12. Citerio G.; Andrews P.J.D, 2004. Pressione intracranica Parte I: revisione storica e concetti di base *Intensive Care Med* () 30:1730-1733
13. Citerio G.; Andrews P.J.D, 2004. Pressione intracranica Parte II: applicazioni cliniche e tecnologia *Intensive Care Med* () 30:1882-1885
14. Cubeddu G.M., Pintori G., Coda S., et al. 2002. Cenurosi ovina e bovina in Sardegna: osservazioni su randagismo e sanita' pubblica.- *Atti X Congresso Fe.Me.S.P.Rum*, 39-40

15. Deiana S. (1971) - Stato attuale della diffusione della Cenurosi cerebrale negli ovini e nell'uomo in Sardegna.- *Parassitologia*, 13 (1-2), 173-175.
16. Di Marco V., Riili S., Zanghi P., et al. (1998) – Dati epidemiologici e reperti patologici della Cenurosi negli allevamenti ovi-caprini siciliani.- *Large Animals Review*, 3, 79-86.
17. Doherty M.L., McAllister H., Healy A. 1989. Ultrasound as an aid to *Coenurus cerebralis* cyst localisation in a lamb. *Vet Rec.* 124(22):591.
18. Euzeby J. (1966) - Les maladies vermineuses des animaux domestiques, tome II, 494-525.
19. Gonzalo-Orden J.M., Díez A., Altónaga J. 1999. Computed tomographic findings in ovine coenurosis. *Vet Radiol Ultrasound.* 40 (5), 441-444.
20. Gonzalo-Orden J.M., Altónaga J.R., Díez A., et al. 2000. Correlation between MRI, computed tomographic findings and clinical signs in a case of ovine coenurosis. *Vet Rec.* 146 (12), 352-353.
21. Gray W.P., palmer J.D., Gill J, et al.. 1996: A clinical study of parenchymal and subdural miniature Strain-Gauge transducers for monitoring intracranial pressure.*Neurosurgery*; 39: 927-932
22. Herbert V., Edwards G.T. (1984) - Some host factors which influence the epidemiology of *Taenia Multiceps* in sheep. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78 (3), 243-248.
23. Johnston I.H., Harper A.M., 1973The effect of mannitol on cerebral blood flow. An experimental study. *J Neurosurg*; 38:461-471
24. Johston I.H.,Rowan J.O.: 1974. *J Neurol Neurosurg Psychiat*; 37:392 Cit. MILLER in NORTHFIELD'S
25. Katzman R., Pappius H.M., 1973. The costant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. In *Brain electrolytes and fluid metabolism* , Williams & Wilkins Co. ,Baltimore; pp.27-28
26. Kellie G.: 1824. Reflections on the pathology of the brain. *Trans Edin Med Chirurg Soc*; 1:123-169
27. Kellie G.1821. An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd and whose bodies were

- discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th, with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Edin Med Chirurg Soc* 1824; 1:84-122
28. Lundberg N, 1960.: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psych Neurol; Scand* 36,suppl 149: 135-184
 29. Lundberg N.: 1960. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psych Neurol; Scand* 36,suppl 149: 135-184
 30. Manunta ML, Evangelisti MA, Burrai GP, et al. Results of magnetic resonance imaging of the brain and skull of sheep with cerebral coenurosis. *Am J Vet Res* 2012; 73:1913-1918.
 31. Manunta ML, Evangelisti MA, Varcasia A, et al. What is your neurologic diagnosis? *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240:525–527.
 32. Maset AL, Marmarou A, Ward JD, et al. 1783. Observations on the structure and functions of the nervous system. pp.2-7, Edimburg: W .Creech
 33. Muizelaar JP, Turner H (1987) Pressure-volume index in head injury. *J Neurosurg.* 67:832–840
 34. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, et al. (1982) Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with acute head injury. *J Neurosurg* 56:650–659
 35. Obrist W.D., Langfitt T.W., Jaffi J.L., et al. 1984. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg;* 61: 241-253
 36. Pau A, Turtas S, Brambilla M, et al. 1987. Computed tomography and magnetic resonance imaging of cerebral coenurosis. *Surg Neurol.* 6, 548-552.
 37. Purves M.J.,1972. *The Physiology of the cerebral circulation* –Cambridge University Press
 38. Quincke H.,1891. Hydrocephalus. *Verhandl. des Cong. fur Inn Med;* 10:321-340
 39. Rowbotham G.F. 1949. *Acute injuries of the head; their diagnosis, treatment, complications and sequels.*Edinburg –Livigstone
 40. Roytowski D, Figaji A, 2013. Raised intracranial pressure: What it is and how to recognise it. *CME Vol. 31 No. 3*
 41. Ryder H.W.,Espey F.F., Kristoff V. et al.. 1951. Observation on the interrelation ships of intracranial pressure and cerebral blood flow. *J Neurosurg;*8:46-58

42. Scala A., Ligios C., Leoni A., Nieddu A.M., Cenurosi degli ovini in Sardegna: rilievi epidemiologici, parassitologici ed anatomopatologici, Atti Sisvet vol XLVI, pp 1435-1439, 1992.
43. Skerritt G.C. and Stallbaumer M.F., 1984. Diagnosis and treatment of coenuriasis (gid) in sheep. *Veterinary Record* Oct 20;115(16):399-403.
44. Tirgari M., Howard B.R., Boargob A., 1987. Clinical and radiographical diagnosis of coenurosis cerebri in a sheep and its surgical treatment. *Veterinary Record* Feb 21;120(8A):173-8.
45. Troiano P., Scaramozzini P., Iannibelli F., et al.(1990) Atti SISVet XLVI, 1279-1281.
46. Varcasia A, Scala A, Manunta ML, 2011. La Cenurosi cerebrale negli ovini: stato dell'arte e prospettive future. *Summa*
47. Varcasia A., M.W. Lightowers, G. Cattoli, et al. 2006 -Genetic variation within *Taenia multiceps* in Sardinia, Western Mediterranean (Italy). *Parasitology Research* 99(5):622-6.
48. www.it.dreamstime.com (fot. 4)
49. Zobba R, Manunta ML, Evangelisti MA, et al. Cisternal cerebrospinal fluid analysis in 24 sheep with chronic coenurosis. *Veterinaria Italiana* 2014; 50:57-63.

CAPITOLO 1

VALUTAZIONE CLINICA, RISONANZA MAGNETICA E TASSO DI SOPRAVVIVENZA DEI SOGGETTI AFFETTI DA CENUROSIS CRONICA DOPO L'ASPORTAZIONE DELLA CISTI. GUARIGIONE DEL TESSUTO CEREBRALE IN RM E QUADRI ISTOLOGICI

SCOPO DEL LAVORO

Scopo di questo studio è descrivere, in animali affetti da cenurosi cerebrale cronica, l'esistenza di una correlazione tra segni clinici e quadri in RM, esaminare il liquido cerebro-spinale, valutare il tasso di sopravvivenza/mortalità e descrivere la guarigione del tessuto cerebrale in RM e istologicamente.

MATERIALI E METODI

Tipologia di studio: studio prospettico.

Selezione dei casi

Sono stati utilizzati 59 ovini di razza sarda (55 femmine e 4 maschi) affetti da malattia in fase cronica. Si trattava di animali d'età compresa tra 1-3 anni, del peso di 25-33 kg. Lo studio per valutare aspetti clinici e quadri in RM è stato svolto su n.33 animali; la stima del tasso di sopravvivenza è stata calcolata su tutti i n. 59 animali; il LCS in 19 capi; il follow up di guarigione in RM su 18 capi e i quadri istologici sono stati esaminati su n.2 capi.

N. 10 ovini sani appartenenti tutti allo stesso allevamento, simili per età e peso, hanno costituito il gruppo di controllo.

Tutti gli animali sono stati sottoposti ad esame clinico, neurologico e a RM del cranio.

Parametri di esclusione

Sono stati esclusi i capi con cenurosi cronica che non hanno ricevuto la RM del cranio.

Esame clinico e neurologico

Gli animali sono stati sottoposti ad esame clinico completo, quando possibile, ad esame coprologico, emocromocitometrico, biochimico, e chimico-fisico e citologico del LCR. La valutazione neurologica ha seguito lo schema proposto precedentemente. Sulla base delle anomalie riscontrate gli animali sono stati suddivisi in 5 gruppi:

Gruppo 0: assenza di anomalie all'esame neurologico \ sola segnalazione dell'allevatore;

Gruppo 1: animali con alterazione di 1-3 voci dell'esame neurologico;

Gruppo 2: animali con alterazione di 4-5 voci dell'esame neurologico;

Gruppo 3: animali con alterazione di più di 5 voci dell'esame neurologico;

Gruppo 4: animali con alterazione di tutte le voci dell'esame neurologico.

Poiché nell'ovino il tentorio membranoso è una struttura ben definita che si estende ventralmente suddividendo la cavità cranica in due parti, la localizzazione clinica neuro-anatomica è stata fatta distinguendo una sede rostro tentoriale da una caudo tentoriale.

RM del cranio e punti di repere anatomici

Previa anestesia generale e posizionamento in decubito sternale, tutti gli animali sono stati sottoposti a risonanza magnetica (Paramed 0,23 T) del cranio utilizzando una bobina a due canali (fig. 1). Lo studio ha previsto l'esecuzione di sequenze T1W, anche con impiego di mezzo di contrasto, T2W e Flair su piani sagittali, trasversali e dorsali.

Le immagini sono state trasferite su software apposito (OsiriX Medical Imaging Software (open source software—<http://www.osirix-viewer.com>) per le successive valutazioni oggettive e soggettive.

La RM del cranio è stata effettuata sempre dallo stesso operatore. Due esperti, all'oscuro dell'esame clinico, hanno valutato le immagini indipendentemente per i parametri oggettivi e congiuntamente per quelli soggettivi.

Per la stima del volume virtuale del cranio sono state confrontate due metodiche:

- 1) ***Somma delle aree.*** Nelle sezioni sagittali T1W è stato tracciato il perimetro interno della scatola cranica per ogni fetta ove fosse presente e ne è stata calcolata l'area; il valore ottenuto è stato sommato e il risultato è stato moltiplicato per lo spessore della fetta.
- 2) ***Formula dell'ellissoide.*** Dato che la scatola cranica della pecora può essere paragonata ad un ellissoide, è stata utilizzata la seguente formula: $1/6\pi (A*B*C)$ dove A, B, e C corrispondono alla lunghezza, altezza e larghezza massima della scatola cranica. Tutte le misurazioni sono state fatte su immagini T1W con i seguenti punti di *repere*:
 - **Larghezza:** è stata utilizzata l'immagine in piano dorsale dove la larghezza del cranio fosse massima, quindi è stata considerata una linea, passante dietro l'arcata orbitaria, perpendicolare alla retta che attraversa medialmente il cranio (Fig. 2 a);
 - **Lunghezza:** sull'immagine sagittale mediana è stata tracciata una linea che univa due punti: l'angolo di che cosa? con i seni (a livello della fossa etmoidale) e la porzione craniale del condilo dell'osso occipitale a livello del foro vascolare (Fig. 2 a);
 - **Altezza:** sull'immagine sagittale mediana è stata tracciata una retta perpendicolare alla linea della lunghezza, passante caudalmente il chiasma ottico (Fig. 2 b);

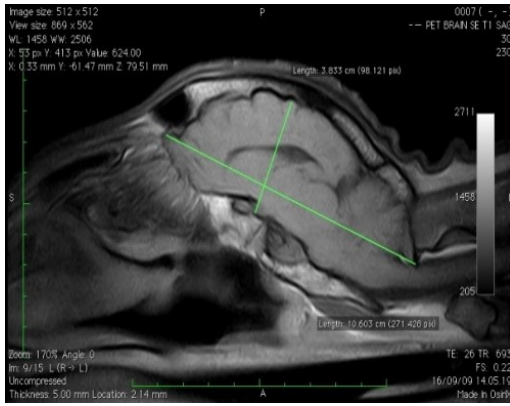


Fig 2 a: sezione sagittale del cranio

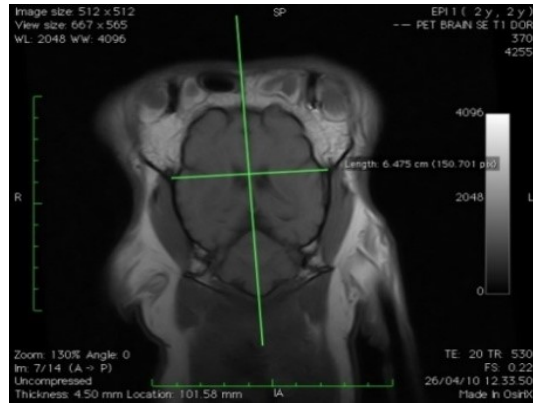


Fig. 2 b: sezione dorsale del cranio

Stima del volume virtuale della fossa caudale:

Utilizzando la formula dell'ellissoide sono stati presi in considerazione i seguenti punti di *reperere*:

- 1) Larghezza: È stata utilizzata l'immagine in piano dorsale dove la larghezza della fossa caudale fosse massima, quindi è stata considerata una linea, passante per la porzione petrosa dell'osso temporale, perpendicolare alla retta che attraversa medialmente il cranio (Fig. 3a);
- 2) Lunghezza: sull'immagine sagittale mediana è stata tracciata una linea parallela alla retta tangente il tavolato osseo ventrale del cranio che attraversa il margine ventrale del tentorio (Fig.3 a);
- 3) Altezza: sull'immagine sagittale mediana è stata tracciata una linea perpendicolare al segmento della lunghezza, che attraversa il margine dorsale del tentorio (Fig. 3 b).

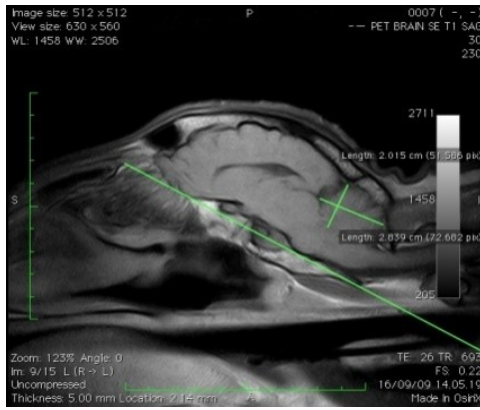


Fig 3 a: sezione sagittale del cranio

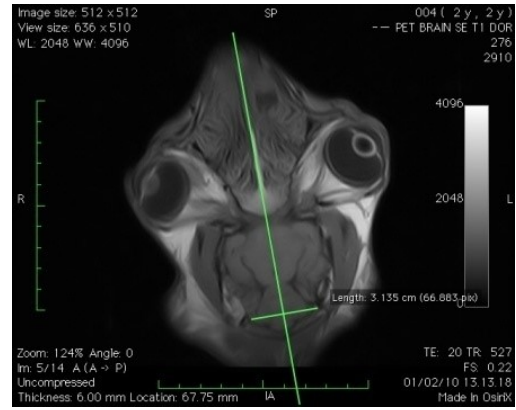


Fig. 3 b: sezione dorsale del cranio

Confrontando le due metodiche si è visto che i risultati erano sovrapponibili, per questo si è deciso di utilizzare inizialmente il primo metodo, per poi passare al secondo metodo, in modo da aumentarne la precisione nelle misurazioni nello studio successivo.

Aspetti clinici e in risonanza magnetica

Valutazioni oggettive

Parametri oggettivi: dimensione, sede e numero delle cisti;

- Nei due gruppi è stato misurato il volume del cranio in toto (CC), della fossa rostrale (RF) e della fossa caudale (CF);
- Negli animali malati è stata registrata la posizione e il numero delle cisti e per ciascuna ne è stato calcolato il volume.

I punti di *reper*e che definivano la cavità cranica erano: rostralmente il piatto cribiforme, ventralmente l'osso sfenoide, caudalmente i bordi dorsale e ventrale del forem magnum, mentre il tentorio ha rappresentato il limite tra RF e CF.

L'area di ciascuna cavità è stata calcolata con il metodo della somma delle aree, tracciando il bordo di ciascuna cavità e cisti in ogni fetta della sagittale T1W che includesse rispettivamente cavità cranica o ciste. Il volume finale è stato ottenuto sommato l'area calcolata in ogni fetta per il numero delle fette e moltiplicando il risultato ottenuto per lo spessore della fetta. Tutti i volumi sono stati riportati in valore assoluto; il volume della ciste è stato inoltre riportato in percentuale rispetto al volume di ciascuna cavità cranica considerata.

Valutazioni soggettive

Sulla base della posizione rostrale o caudale rispetto al tentorio membranoso le cisti sono state distinte in:

- Cisti del forebrain, distinte ancora in posizione destra, sinistra, centrale ed endoventricolare;
- Cisti del cervelletto, distinte ancora in posizione superiore, inferiore e centrale rispetto una linea tracciata sull'immagine sagittale mediana T1W, parallela ad una retta tangente il tavolato della base cranica.

Parametri soggettivi

Sono stati ottenuti tramite valutazione delle sequenze T1W e T2W. Questi includevano l'analisi delle strutture ossee del cranio e del parenchima cerebrale (tab.1). La prima analisi si riferiva ad alterazioni morfologiche focali o generalizzate dell'osso del cranio. La seconda si basava sull'identificazioni di segni di sofferenza del tessuto nervoso: edema, necrosi, emorragia e di segni indicativi di aumento della pressione endocranica (ICP). Per ciascuno di questi parametri è stato dato un punteggio compreso tra 0-3 dove 0 = assente, 1= lieve, 2= moderato, 3= grave. Il riconoscimento di ernia del foramen magnum o trans tentoriale è stato considerato grave segno di ICP.

La somma dei parametri ottenuta per ciascun soggetto è stata classificata in tre classi di gravità:

Forebrain:

- < 10 = lieve compromissione del parenchima;
- 11-14 = moderata compromissione del parenchima
- >15= grave compromissione del parenchima;

Cervelletto:

- <5 = lieve compromissione del parenchima;
- 6-8 = moderata compromissione del parenchima;
- >9 = grave compromissione del parenchima.

<i>PARAMETRI SOGGETTIVI FOREBRAIN</i>	<i>PARAM. SOGGETTIVI CERVELLETTA</i>
Effetto massa sul parenchima cerebrale	Effetto massa sul cervelletto
Deviazione della falce	Effetto massa sul tronco cerebrale
Alterazione dei ventricoli	Compressione dell'acquedotto mesencefalico
Aspetto dei solchi cerebrali e del parenchima	Alterazione morfologica del tavolato osseo
Alterazione morfologica del tavolato osseo	Deviazione del tentorio
Effetto massa sul tronco cerebrale	
Deviazione del tentorio	
Compressione acquedotto	

Tabella n. 1: parametri soggettivi del forebrain e cervelletto in RM.

Analisi statistica

I dati oggettivi delle misurazioni dei volumi cranici sono stati confrontati con il gruppo di controllo: i volumi della CC, RF e della CF sono stati confrontati con il Pairwise t-test. I dati relativi alla localizzazione clinica e alla localizzazione in RM sono stati confrontati con il test K per la concordanza.

I dati oggettivi e soggettivi del gruppo degli animali affetti da malattia sono stati tra loro correlati: le variabili categoriche sono state analizzate con il coefficiente di correlazione di Pearson o con il Spearman rank test, utilizzando il programma Stata 11.2 (StataCorp LP). Un valore di $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Terapia chirurgica

Immediatamente dopo la RM gli animali sono stati sottoposti a chirurgia per rimozione della ciste.

L'animale è stato posizionato in decubito sternale con la testa appoggiata e fissata ad un sostegno apposito in modo da non comprimere le vene giugulari e da tenere il cranio in posizione più elevata rispetto al cuore per ridurre la possibilità di insorgenza di ipertensione intracranica.

L'intervento chirurgico veniva eseguito tramite mini craniectomie in accordo con le informazioni ottenute in RM, ossia nel punto in cui la ciste appariva più superficiale o più facilmente aggredibile. Nel caso di cisti multiple venivano confezionate multiple mini craniectomie. Dopo la trapanazione e l'incisione della dura madre, la ciste veniva isolata mediante l'utilizzo di spatole. La parete della ciste veniva saldamente afferrata con una pinza klemmer e il suo contenuto veniva lentamente aspirato previo inserimento di un ago 21G collegato con una siringa da 20 ml. Solo a questo punto la ciste veniva rimossa effettuando delicati movimenti di trazione e di rotazione. La cavità residua veniva lavata abbondantemente con NaCl 0,9%, la dura madre veniva suturata, quando possibile, con sutura riassorbibile 4/0 USP con punti nodosi staccati. Si è provveduto a suturare per piani la fascia, il sottocute e la cute utilizzando sutura intrecciata riassorbibile 2/0 e seta 2/0 per la cute. L'animale è stato sottoposto a terapia antibiotica (amoxicillina + ac. Clavulanico 15 mg/kg die IM) per 10 gg.

Controlli post-operatori

Gli animali venivano trasferiti in un locale apposito per seguire le successive fasi di risveglio. Sono stati effettuati controlli clinici post operatori dopo 2, 4, 6 e 24 h dalla fine della chirurgia e successivamente dopo 7, 14, 28 gg e dopo 6 mesi. Per ciascuna fase si controllavano i parametri clinici e neurologici.

Esame del LCR

Dopo la RM, il LCR è stato prelevato dalla cisterna magna e immediatamente processato per una valutazione macroscopica, test di Pandy, esame citologico e conta cellulare. Procedura di processazione per l'esame citologico: shandon cytopsin 4: 1100 rpm * 5 minuti (low acceleration). Quantità campione citocentrifugato 250 µl. Colorazione Dip quick.

I valori ottenuti coincidono con i valori normali (riportati sul testo Neurologia Veterinaria) che sono:

- Aspetto macroscopico: trasparente
- Reazione di Pandy: negativa
- Cellule nucleate/microlitro: 0-5 mononucleari
- Proteine: 29-42 mg/dl

Tasso di sopravvivenza e mortalita'

Follow up clinico nelle 2, 4, 6 e 24 h post chirurgia e a 7, 14, 28 e 6 mesi post chirurgia. Viene preso in considerazione il recupero neurologico, la % di sopravvivenza e la mortalità a breve e lungo termine.

Guarigione del tessuto cerebrale in RM e quadri istologici

Sono state previste RM di controllo dopo 48 h, 7, 14, 21 e 28 gg dalla chirurgia e dopo 6 mesi. Anche in questo caso la valutazione delle immagini è stata effettuata dai due esperti, separatamente, per i parametri oggettivi e congiuntamente per quelli soggettivi. Per quanto riguarda l'aspetto istologico fin'ora abbiamo n. 2 referti a 5 e 15 giorni post-chirurgia, sottoposti a colorazione con Ematossilina-Eosina ed esame immunohistochimico.

RISULTATI

ASPETTI CLINICI E RM

Valutazione clinica pre-operatoria

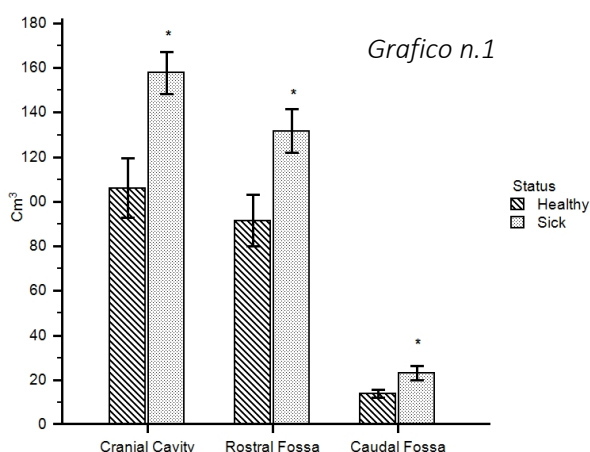
Gli animali hanno mostrato: stato mentale depresso o disorientato (31 capi), alterazioni delle reazioni posturali (20), riduzione o assenza monolaterale o bilaterale della reazione alla minaccia (16), disturbi dell'andatura (6), atassia cerebellare (3), grave depressione dello stato di coscienza (2), head turn (1), alterazioni comportamentali (1), maneggio (1), nistagmo orizzontale (1), tremori intenzionali della testa (1). Nessuna correlazione è stata individuata tra sede e volume della ciste e segni clinici.

Valutazione clinica post-operatoria

Tutti gli animali hanno presentato la scomparsa della sintomatologia neurologica. Dopo 24 ore dalla fine della chirurgia 19 soggetti non presentavano alcun deficit neurologico; 14 mostravano deficit monolaterale o bilaterale alla reazione alla minaccia. Tali deficit sono regrediti nell'arco di 10 giorni.

I dati sono stati confrontati con Test-K per la concordanza (tab.n°1) che ha evidenziato l'assenza di corrispondenza (WK=0,17)

Valutazioni oggettive (tab. n°2A_2B)



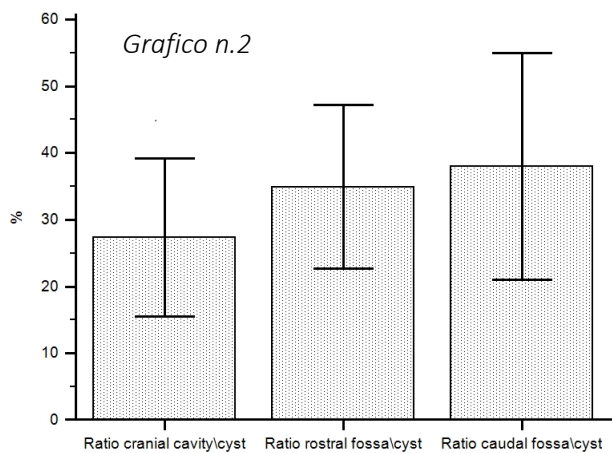
Negli ovini ammalati il volume della CC variava tra: 106,3-204,5 cm³ (media 157, 85dev. St 26,37), il volume della RF variava tra: 86,3-173,4 cm³ (media 131,7 dev. St. 27,908) e infine il volume della CF variava tra: 11,0-56,8 cm³ (media 23,143 dev. St. 9,425). Negli ovini sani il volume della CC variava tra: 87,2-123,0 cm³ (media 106,13 dev. St. 18,61), il volume della RF variava tra: 74,7-108,4 cm³ (media 91,55 dev.

St. 16,011) e infine il volume della CF variava tra 8,6-18,8 cm³ (media 13,876 dev. St 2,63)

I volumi delle 3 cavità craniche sono risultati significativamente maggiori negli animali malati quando comparati con quelli derivanti dal gruppo di controllo (P< 0,05) (grafico n°1).

Ventuno animali avevano una ciste singola localizzata in RF, mentre 5 capi avevano una ciste singola in CF. Sette animali avevano cisti multiple: 3 ovini presentavano 1 ciste sia in RF che in CF; 3 capi avevano 2 cisti in RF e 1 ovino aveva 3 cisti in RF.

Il volume della ciste variava tra 3,25 e 90,37 cm³ (media 37,39, dev. Stand. 24,49) (grafico n°2). Le cisti hanno un volume tra 4,40 e 46,93 % nel CC (media 27,34 dev. St. 11,8); quando le cisti erano localizzate nella RF (media 34,92 dev. St. 12,24), la percentuale occupata variava tra 4,12 e 51,53 % (media 34,92 dev. St. 12,24); quando le cisti erano localizzate nella CF la percentuale occupata variava tra 15,24 e 68,30 % (media 38,00 dev. St 16,95) (tab.2A)



erano localizzate nella RF (media 34,92 dev. St. 12,24), la percentuale occupata variava tra 4,12 e 51,53 % (media 34,92 dev. St. 12,24); quando le cisti erano localizzate nella CF la percentuale occupata variava tra 15,24 e 68,30 % (media 38,00 dev. St 16,95) (tab.2A)

Grafico n. 2: volume percentuale (media ± SD) occupata dalla cisti parassita in CC, RF, e CF.

Valutazioni soggettive (tab. n°4).

Alterazioni generalizzate del tessuto osseo di grado da moderato a severo sono state individuate nella maggior parte degli animali (21). Alterazioni di grado lieve sono state individuate in 4 capi, mentre 8 animali non hanno mostrato alterazioni. Le alterazioni riscontrate erano caratterizzate da incremento della curvatura del versante interno della parete del seno frontale, esteso assottigliamento della corticale interna delle ossa frontale, parietale e occipitale, riduzione del normale segnale della diploe della volta cranica e\o dell'osso sfenoide. Queste modificazioni erano positivamente correlate con il volume occupato dalla ciste in CC (r=0,65 P<0,01), in RF (r=0,57 P< 0,01) e in CF (r= 0,55 P<0,01). Segni di lisi focale di grado da moderato a grave sono stati individuati in 15 ovini. Segni di grado lieve sono stati osservati in 8 capi, 10 capi non mostravano segni compatibili con lisi focale. Queste osservazioni erano caratterizzate da

assottigliamento focale della corticale interna dell'osso frontale, parietale o occipitale +\alterazioni focali del normale segnale della diploe. Queste osservazioni venivano riscontrate soprattutto quando la ciste era localizzata immediatamente sotto la volta cranica. Tali dati non erano correlati con il volume della ciste. Cinque ovini presentavano edema perilesionale che non era correlato con i parametri considerati nella valutazione oggettiva. Nessun animale ha mostrato segni compatibili con necrosi o emorragia del parenchima nervoso. La maggior parte degli animali mostrava segni compatibili con ICP di grado moderato o grave (24). Quattro animali presentavano inoltre ernia trans tentoriale, 7 ernia del foramen magnum e 3 ovini entrambe i tipi di ernia cerebrale. Quattro capi presentavano grado lieve di segni compatibili con ICP, infine 5 capi non mostravano segni predittivi con ICP. Il volume occupato dalla ciste in ciascuna cavità era positivamente correlato con segni predittivi di ICP (CC $r = 0,36$, $p = <0,05$), RF $r = 0,51$ $p < 0,01$) e (CF $r = 0,83$ $p < 0,05$). Non è stata individuata alcuna correlazione statistica tra alterazioni morfologiche generalizzate o focali e segni indicativi di ICP.

ESAME LIQUOR CEREBRO RACHIDIANO

In 19 casi è stato effettuato l'esame del liquor cerebro rachidiano, in 3 era normale, in 5 casi vi è stata contaminazione ematica e perciò sono stati esclusi da successive valutazioni. I quadri patologici erano 11 (78,6 % dei casi).

- 3 casi normale
- 5 casi di contaminazione ematica
- 11 pleocitosi (range cellulare 11-610 cell/microl).
 - Lieve - 3 casi
 - Moderata - 5 casi
 - Marcata - 3 casi

Seppur in un ridotto numero di casi, l'esame del LCR è risultato normale. Sono stati individuati due quadri citologici: pleocitosi linfo monocitaria con segni di attivazione dei macrofagi e dei linfociti e un solo caso di pleocitosi neutrofilica. Il quadro osservato è compatibile con un processo infiammatorio in evoluzione o in cronicizzazione. E' probabile che rispecchi le fasi relative alla produzione della reazione immunitaria e successivamente alla cronicizzazione della patologia.

TASSO DI SOPRAVVIVENZA E MORTALITA'

Tale studio è stato condotto su un totale di n. 59 animali affetti da cenurosi cerebrale cronica. N. 44 animali hanno mostrato un miglioramento immediato dei sintomi neurologici al risveglio dopo la chirurgia e sono stati in grado di tornare nel paddock dopo una settimana di ricovero; N. 1 animale ha presentato un recupero parziale ed è deceduto dopo 7 giorni dalla chirurgia; N. 5 animali sono deceduti subito dopo la risonanza magnetica; N. 9 sono deceduti entro 48 h post-chirurgia.

La percentuale di sopravvivenza è stata del 75 %; la mortalità dopo RM è del 8 %; Mortalità a breve termine 15 % e mortalità a lungo termine del 2 % (grafico n.3).

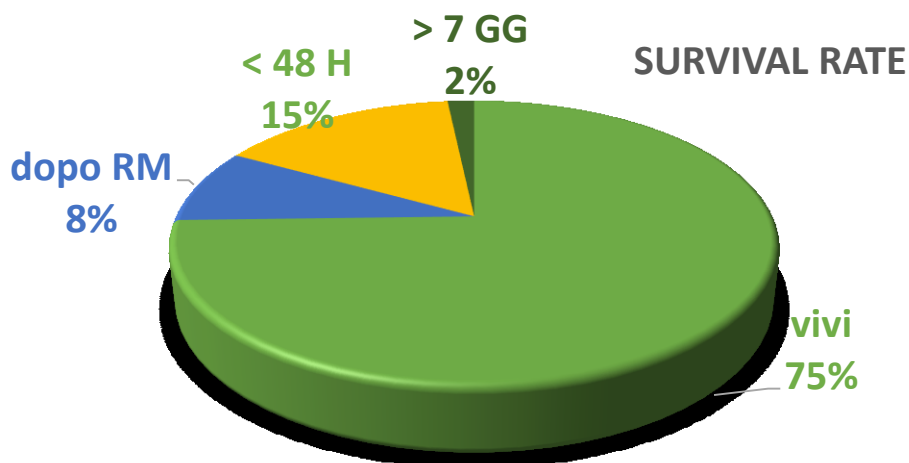


Grafico n.3: percentuale di sopravvivenza e di mortalità.

GUARIGIONE DEL TESSUTO CEREBRALE IN RM E QUADRI ISTOLOGICI

Follow up RM

Nella tab n. 5 sono riportati i dati relativi alle RM di controllo

Le dimensioni delle cisti e delle cavità residue sono state confrontate con il test T. A partire dal 14° gg post operatorio sono risultate di dimensione inferiore in maniera statisticamente significativa ($p < 0,05$) rispetto al pre operatorio.

Follw up RM: parametri soggettivi

Controllo 48 ore post-operatorio

Sono stati esaminati n. 2 capi nei quali si osserva diffuso pneumocefalo, edema dei tessuti circostanti la sede della ciste.

Controllo 7 gg

Sono stati esaminati n. 3 capi. La cavità è più piccola e il parenchima occupa uno spazio maggiore, la dilatazione spazi sub aracnoidei è moderata, il pneumocefalo si osserva in un solo caso ed è di piccole dimensioni, edema del parenchima circostante e reazione infiammatoria nella sede di craniectomia.

Controllo 14 gg

Sono stati esaminati n. 7 capi. Da questo momento in poi le dimensioni delle cavità residue sono significativamente inferiori rispetto al controllo pre op. ($p < 0,05$). In questo gruppo non si osserva pneumocefalo. Le immagini in RM di questo periodo sono caratterizzate da riduzione degli spazi liquorali e modico effetto massa della cavità residua sui tessuti vicini. In un caso è possibile osservare ancora la marcata dilatazione degli spazi subaracnoidei, edema del parenchima. In 2 casi la cavità residua o è molto piccola o non è più osservabile, gli spazi aracnoidei non sono dilatati e tutto il parenchima ha recuperato aspetto, forma e dimensioni normali. I ventricoli sono lievemente dilatati. Negli altri casi gli spazi liquorali sono lievemente dilatati spesso solo in maniera circoscritta. La cavità residua è presente e determina modici effetti sulle strutture vicine.

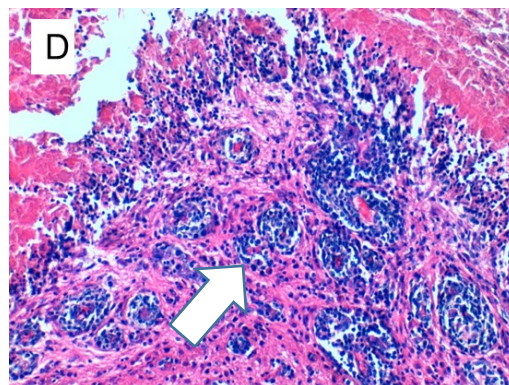
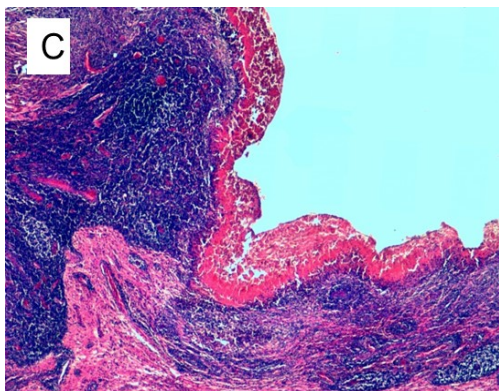
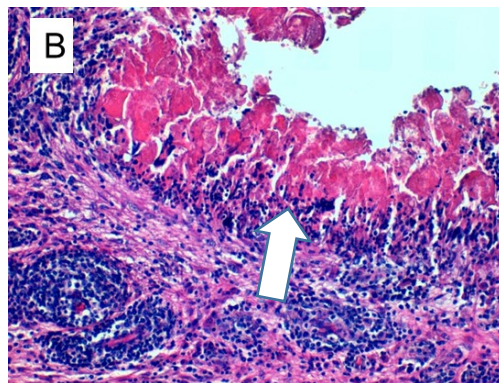
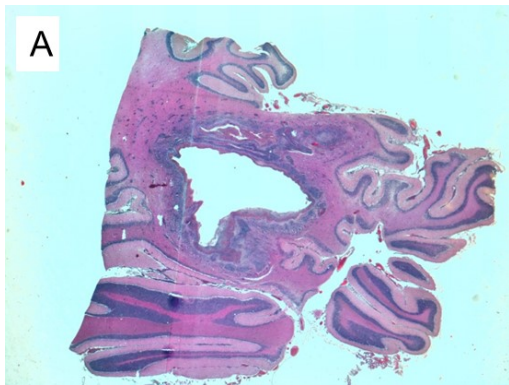
Nel caso di cavità doppie (nel forebrain e nel cervelletto) la prima si riduce maggiormente della seconda. Si nota interruzione del segnale del liquor in corrispondenza della craniectomia.

Controllo 28, 60 gg e 6 mesi gg

La cavità di dimensioni sempre inferiori non determina compressione sui tessuti vicini, si notano aree di gliosi cicatriziale attorno alla sede di intervento. I ventricoli laterali appaiono lievemente dilatati. Non si nota pneumocefalo. In 2 capi la cavità residua non è più osservabile in altri 2 è appena evidente e il parenchima riprende forma, aspetto e dimensioni normali. In 2 capi persiste una cavità poro encefalica di circa 10 cm³.

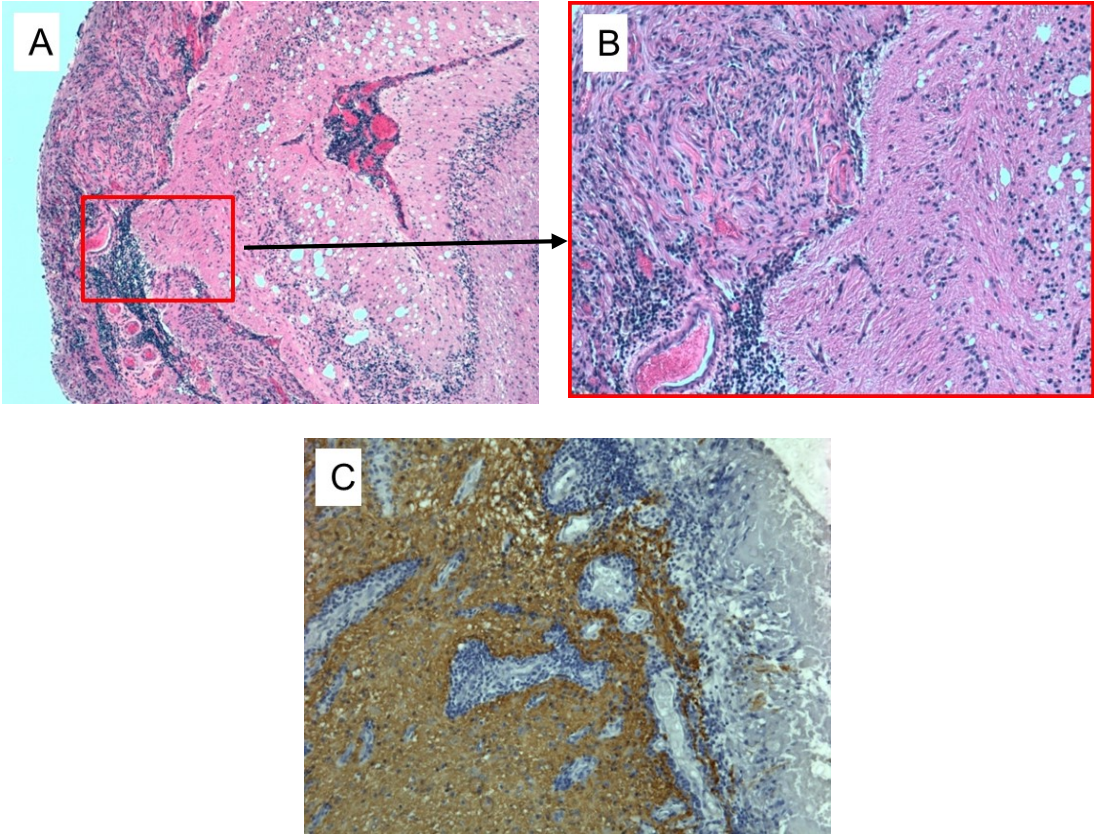
QUADRI ISTOLOGICI

In un recente nostro studio sono state osservate lesioni istopatologiche a 5gg post-intervento esse sono caratterizzate dalla presenza di una cavità cistica (Fig.A) contenente materiale amorfo eosinofilo, riferibile a tessuto necrotico, circondato da numerosi linfociti in preda a fenomeni degenerativi (Fig.B vedi freccia) e da una massiva reazione infiammatoria linfocitaria (Fig.C) che nell'area circostante risulta organizzata in manicotti perivasali (Fig.D vedi freccia).



A 15gg post-intervento si osserva una marcata riduzione della componente infiammatoria linfocitaria e la formazione di un'area costituita da una fitta rete di processi astrocitari associata a fenomeni di neoangiogenesi (cicatrice gliale) e ad aspetti di spongiosi (Fig.A vedi freccia) del tessuto nervoso circostante (Fig.A-B). La cicatrice gliale risulta immunohistochemicalmente positiva a glial fibrillary acidic protein (GFAP, Fig.C),.

Questi aspetti istopatologici subentrano quasi totalmente quelli osservati a 5gg post-intervento.



DISCUSSIONE

Lo Scopo di questo studio è descrivere, in animali affetti da cenurosi cerebrale cronica, l'esistenza di una correlazione tra segni clinici e quadri in RM, analizzare il liquor cerebro-spinale, valutare il tasso di sopravvivenza e la guarigione del tessuto cerebrale in RM e istologicamente.

Tuttavia ci sembra importante riportare inizialmente alcuni aspetti salienti necessari per poter interpretare l'esame neurologico nell'ovino che, per caratteristiche etologiche, è al tempo stesso gregario e preda. Pertanto se visitato alla stregua di un piccolo animale da compagnia, ossia da solo in ambulatorio, utilizzerà tutte le sue forze per fuggire a prescindere dallo stato clinico e neurologico, falsando pertanto i segni neurologici.

Per questo motivo è necessario, prima di tutto, osservare l'animale a distanza quando è con il resto del gregge. Nel suo ambiente è più facile osservare alterazioni del comportamento, dell'andatura, della postura e atteggiamenti particolari. Spesso, infatti, animali malati tendono a tenersi isolati dal gregge, osservazione spesso riportata dallo stesso allevatore. Viceversa, soggetti che potrebbero avere disturbi della visione cercano protezione all'interno del gruppo. E' nostra opinione, inoltre, che lo stato di ottundimento del sensorio sia più facilmente riconoscibile osservando l'animale da lontano dopo aver richiamato l'attenzione del gregge. In questo momento infatti tutti i capi si mettono in allerta (si compattano, mettono la testa alta e le orecchie in posizione di attenzione) mentre i soggetti con sensorio ottuso mostrano una reazione tardiva. Per le fasi successive dell'esame neurologico, è bene visitare l'animale in ambiente tranquillo dove ci siano almeno altri 2 ovini per evitare condizioni stressanti. Lievi alterazioni del sensorio sono più difficilmente osservabili se l'animale viene visitato da solo e/o in un ambiente a lui nuovo, poiché, in questo caso, entrerà in uno stato di stress e cercherà in ogni modo una via di fuga o rimarrà immobile, mascherando lievi deficit.

Le principali alterazioni neurologiche riscontrate sono state la depressione dello stato del sensorio, riduzione delle reazioni posturali, deficit della reazione alla minaccia, disturbi dell'andatura.

A differenza di quanto riportato da molti altri AA, sintomi quali head turn, head tilt e maneggio, considerati di frequente riscontro ed elementi utili per individuare il lato occupato dalla ciste, sono stati osservati molto raramente in questo studio. Questi sono segni che indicano una lesione

a focolaio. Con il sintomo “circling” o maneggio, de Lahunta indica l’incapacità di proseguire in linea retta. L’animale si muove descrivendo cerchi stretti o ampi. Head tilt e turn indicano, invece, la deviazione della testa, che nel primo caso è ruotata sul piano mediano a causa di lesioni vestibolari centrali monolaterali, nel secondo, a causa di lesioni del forebrain monolaterali ed etero laterali, l’asse del naso risulta ruotato. E’ probabile che lo scarso riscontro di questi segni dipenda proprio dalla limitata presenza di lesioni a focolaio e dalla prevalenza, invece, di cisti responsabili di un coinvolgimento imponente del parenchima nervoso. Ci sembra interessante sottolineare che questo segno non deve essere confuso con l’andatura in circolo che a volte mostrano gli animali affetti da deficit monolaterale della visione. Infatti, quando sottoposti a stress in un ambiente nuovo e in assenza di altri componenti del gregge, alcuni ovini con un sensorio nella norma, hanno presentato movimenti in circolo stretto con direzione opposta all’occhio affetto. Con questo comportamento, riportato anche da Targari et al. (1987), è probabile che l’animale cerchi di ampliare il campo visivo.

Un capo ha manifestato andatura compulsiva con una locomozione continua e senza meta. Constable ricollega questo sintomo a patologie cerebrali diffuse in cui il tronco encefalico si libera dall’inibizione corticale. I ruminanti infatti sembrano avere il tronco encefalico programmato per avere una locomozione lenta in avanti come default. In caso di gravi patologie intracraniche responsabili anche di amaurosi, l’animale continua a camminare in avanti senza meta e, se incontra un ostacolo fisso, vi si appoggia continuando a muovere gli arti in avanti. Se però residua una certa funzione visiva, l’animale evita gli ostacoli continuando a camminare senza meta. L’animale da noi osservato presentava effettivamente una grossa ciste nel forebrain, aveva i segni di una grave compromissione del parenchima cerebrale che probabilmente determinava, da un punto di vista funzionale, una errata comunicazione tra corteccia e tronco encefalico. In realtà altri capi presentavano cisti di dimensione uguale e maggiore senza mostrare andatura compulsiva.

La maggior parte dei capi esaminati, presentava segni in RM compatibili con incremento della pressione endocranica.

L’aspetto della ciste in RM era caratteristico: massa a limiti netti, di forma rotondeggiante, omogenea all’interno, ipointensa in T1W e Flair, iperintensa in T2W. La capsula, di spessore uniforme, presentava un segnale che risentiva della componente fibrosa perciò era iperintensa in T1W e iso-ipointensa in T2W. In alcuni casi era possibile individuare al suo interno gruppi di

scologici, con segnale iso-iperintenso. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si osservava una modica captazione nel parenchima attorno alla ciste.

La distribuzione delle cisti nei diversi distretti encefalici è simile a quella riportata in letteratura: la maggioranza dei capi mostrava infatti una cisti singola nel forebrain, il 26,6% una cisti nel cervelletto. Numerosi sono stati i capi con cisti multiple, anche se Scala et al. (2007) ritrovano, sempre in Sardegna, una percentuale maggiore che arriva fino al 53%.

La concordanza tra la localizzazione clinica e in RM è stata scarsa. La presenza di forme multiple ha reso l'individuazione clinica molto complessa dato che, almeno nella fase clinica in cui noi abbiamo osservato gli animali, le cisti non determinavano segni clinici compatibili con lesioni multifocali.

Lo studio in RM ha evidenziato significative modificazioni volumetriche e morfologiche delle ossa craniche fin'ora mai segnalate. Negli animali affetti da cenurosi cerebrale cronica il volume della cavità cranica è significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo di controllo. Inoltre gli animali affetti mostravano significative modificazioni del tessuto osseo che riflettevano fenomeni di riassorbimento della volta cranica, dell'osso sfenoide e deformazione dell'osso frontale. Tutti questi parametri erano positivamente correlati con il volume della ciste.

E' nostra opinione che queste modificazioni derivino dallo sviluppo del parassita adulto nel cervello. Ipotizziamo infatti che le variazioni morfologiche e volumetriche del cranio possano rappresentare una risposta del tessuto osseo alle stimolazioni continue e progressive esercitata dalla ciste parassitaria in formazione nel parenchima nervoso.

La ciste si accresce nel cervello secondo le modalità di una massa benigna a lenta crescita permettendo al parenchima di adattarsi così come descritto in medicina umana in corso di infestazione da *neurocisticercus* e da cisti idatidea. La ciste in crescita determina effetto massa graduale, compressione dei ventricoli cerebrali, riduzione fino alla scomparsa del segnale del liquor cerebro spinale dai solchi cerebrali e, quando i meccanismi di compensazione sono esauriti ernia del parenchima nervoso attraverso il foramen magnum o il tentorio. Tutte queste modificazioni sono correlata con il volume della ciste.

Per quanto riguarda l'esame del LCR, il riscontro di normali parametri non può escludere l'assenza della patologia in questione, come peraltro riportato in letteratura riguardo le patologie del sistema nervoso centrale in generale. Sono stati individuati due quadri citologici: pleocitosi linfo monocitaria con segni di attivazione dei macrofagi e dei linfociti di entità più o meno eclatante e un solo caso di pleocitosi neutrofilica. In letteratura tale tipo di pleocitosi si osserva

nei processi infiammatori in via di risoluzione dove la risposta dell'organismo ha la meglio rispetto alla patologia. In questo caso è stata osservata in soggetti in cui la parassitosi era nella sua ultima fase, con la ciste ormai formata, fase in cui la risposta dell'ospite si limita ad una tolleranza del parassita. Per tali motivi ci sembra che il quadro citologico alterato con pleocitosi linfo monolitica indica la presenza di cisti formate, ossia ciclo completato. L'esame dei risultati mostra l'assenza di correlazione tra caratteristiche del LCR e gravità dei segni clinici, parametri oggettivi e soggettivi delle RM.

Nella letteratura è riportata una mortalità che varia tra il 17% e il 46%, nel nostro è stata del 25%. L'8% è deceduto immediatamente dopo la RM. Il 15% dei soggetti sono deceduti entro le 48 ore dopo l'intervento chirurgico; solo un soggetto (2%) è deceduto dopo 7 giorni. La mortalità a breve termine è predominante, correlata al rischio anestesilogico e alle complicanze chirurgiche, quali ad esempio l'emorragia; Oltre alla condizione fisica dell'animale (malnutrizione) con la quale giunge ad affrontare l'intervento e alla gravità dei sintomi neurologici.

Le RM di controllo hanno mostrato le modificazioni post chirurgiche all'asportazione della ciste. L'idrocefalo ex vacuo con dilatazione del sistema ventricolare e degli spazi sub aracnoidei, era osservabile 48 ore dopo la chirurgia e costituisce una normale risposta dell'organismo per colmare gli spazi vuoti e compensare le modificazioni pressorie intracraniche. La cavità residua di dimensioni inferiori alla ciste conteneva liquido infiammatorio e, con le pareti collassate, non esercitava più un grave effetto massa sui tessuti circostanti. Si osservavano segni riferiti alla craniectomia, pneumocefalo, edema dei tessuti molli e del tessuto nervoso attorno all'area di intervento. Tutti questi sono eventi fisiologici legati al trauma chirurgico e al processo infiammatorio ripartivo che hanno mostrato un trend discendente e sono regrediti progressivamente nell'arco di 14 - 28 giorni. Nella maggioranza dei capi che hanno ricevuto la RM di controllo la cavità è scomparsa in un periodo compreso tra i 28 gg e i 6 mesi, in uno si è ridotta completamente fino a lasciare un esito cicatriziale, in due ha esitato in una cavità poro encefalica di ridotte dimensioni. In generale quindi il parenchima nervoso ha rapidamente recuperato forma, aspetto e dimensione simile a quello fisiologico.

In letteratura l'unico riferimento a quadri post chirurgici è di Kelly et al. che nel 1993 descrivono aspetti necroscopici e istopatologici di un ovino sottoposto ad asportazione della ciste 7 mesi prima venuto a morte per altre patologie. Nell'area di intervento il parenchima presentava una aderenza con la dura madre e una cavità di 5-15 mm di diametro, delimitata da tessuto

connettivale vascolarizzato circondato a sua volta da una reazione gliale. Lo stesso autore continua dicendo che la sostituzione del tessuto nervoso con tessuto cicatriziale non aveva determinato chiare sequele neurologiche. Sulla base di quanto esposto è verosimile pensare che l'effetto della ciste sia soprattutto di tipo compressivo e che non causi atrofia. Questo spiegherebbe anche il rapido recupero clinico degli animali operati così come suggerito da Kelly e Skerrit et al. In questo campo, ancora, il nostro lavoro risulta incompleto, difficoltà data nel reperire i soggetti alla macellazione nei tempi prestabiliti, disponiamo solo due capi a 5 e 15 giorni in cui le lesioni riscontrate sono quasi sovrapponibili, con presenza di una cavità cistica contenente materiale amorfo eosinofilo, circondato da numerosi linfociti in preda a fenomeni degenerativi e da una massiva reazione infiammatoria linfocitaria che col tempo tenderà a diminuire.

CONCLUSIONI

Assodato che l'ovino si infesta in giovane età e che, a differenza di altre specie, le fisi delle ossa craniche si chiudono molto tardi (alcune attorno ai 7 anni), è possibile che lo sviluppo del parassita adulto costituisca un incentivo ulteriore per la deposizione di tessuto osseo lungo le suture del cranio e allo stesso tempo induca fenomeni di riassorbimento osseo. Infatti le ossa piatte del cranio si accrescono per deposizione di tessuto osseo lungo le linee di sutura e per fenomeni di riassorbimento sulle superfici endo ed esocraniche secondo complessi meccanismi che includono anche stress meccanici. Fenomeni di macrocrania e/o curvatura delle ossa frontali sono stati osservati in bambini con fontanelle e/o linee di sutura non ancora saldate in caso di lesioni cistiche o idrocefalo. Questi reperti costituiscono un corollario dell'estrema tollerabilità delle ossa del cranio del bambino.

Effettivamente fenomeni di lisi focale a carico dell'osso frontale in vicinanza delle fossette cornuali sono raramente riportati in letteratura. Alcuni AA. Suggestivano di utilizzare questo dato come elemento per localizzare il lato occupato dalla ciste utile per l'intervento chirurgico. Altri AA invece interpretavano questo dato come segnale di ICP piuttosto che come segno di lisi focale da compressione. In questo studio sono stati individuati nella maggior parte degli animali sia fenomeni di lisi focale sia lisi generalizzata che tuttavia non erano osservabili all'esame clinico. La lisi generalizzata era correlata con il volume della ciste mentre la lisi focale con la localizzazione superficiale della medesima. Su questa base avremmo dovuto osservare una correlazione tra segni clinici e ICP. Sarà necessario confermare questa ipotesi con ulteriori studi, il primo di questi è esposto nel capitolo 2. Anomalie della forma e/o del volume del cranio non sono state osservate durante l'esame clinico. E' possibile che l'esteriore conformazione non venga alterata in quanto le modificazioni ossee interessano soprattutto la faccia interna della cavità cranica e dato che la deformazione delle ossa frontali verrebbe mascherata dai sovrastanti seni frontali.

Indubbiamente sarà necessario effettuare studi con metodiche diagnostiche più adatte allo studio dell'osso quali la TC.

Da un punto di vista strettamente parassitologico ed epidemiologico i risultati di questo studio suggeriscono che l'assottigliamento della teca ossea possa rappresentare un ulteriore

meccanismo del parassita che in questo modo può essere raggiunto più facilmente dall'ospite definitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bagedda G. e coll., L'arterio encefalografia nella cenurosi cerebrale degli ovini. Contributo alla diagnosi di sede, *Veterinaria*, 1964, XIII, 5.
2. Bagedda G. e coll., Immagini normali nell'arteriografia cerebrale in ovis aries – *Veterinaria*, 1963, XXXVI, 67.
3. Bagedda G., Sulla Cenurosi cerebrale e cerebellare degli ovini – “Studi Sassaresi”, XXVII, 1949
4. Bagedda G. and Muzzetto P., 1970. Atassia alla prova anottica segno di sede nella fossa posteriore nella cenurosi. Nota preliminare attinente a 9 casi sui quadri clinici ed E.E.G. pre e post operatori. *La Clinica Veterinaria* 93, 10, 390.
5. Bagedda G., Muzzetto P., Lepori S., 1969. Tecnica neurochirurgia per via trans-occipitale nella terapia radicale della cenurosi a sede nella fossa posteriore in *Ovis aries*. *La Clinica Veterinaria*, 92, 1.
6. Bagedda G., 1949 a. Rilievi sul liquido cefalo-rachidiano degli ovini. *La Nuova Veterinaria*, 25, 346.
7. Bagedda G., 1949 b. Rachicentesi e sindrome umorale cefalo-rachidiana nella cenurosi cerebrale degli ovini. *Zootecnica e Veterinaria*, 4, 630.
8. Bagedda G., 1949 c. La diagnosi di sede nella cenurosi cerebrale e cerebellare degli ovini. *Studi Sassaresi* 27, 343.
9. Bowles J., McManus D.P., NADH dehydrogenase 1 gene sequences compared for species and strains of the genus *Echinococcus*, *International Journal For Parasitology*, Volume 23, Issue 7, November 1993, Pages 969-972.
10. Cartella I., Spadola F., Musicò M., Davì D., Costa G., Siracusano L., Cucinotta G., 2002. La craniotomia nella terapia chirurgica della cenurosi cerebrale in un campione di ovini. *Summa* 3, 29-36.
11. Doherty M.L., McAllister H., Healy A. 1989. Ultrasound as an aid to *Coenurus cerebralis* cyst localisation in a lamb. *Vet Rec.* 124(22):591.
12. Edwards G.T., Herbert V. (1982)- Observation on the course of *Taenia multiceps* infections in sheep: clinical signs and post-mortem findings. *British vet. Journal*, 138, 489-500.
13. Casulli A, Vitelli G, Santagada G, Pozio E. (2004) Pilot vaccination project for the control of hydatid disease in Matera province (southern Italy). *Parassitologia* 46:421.

14. Euzeby J. (1966) - Les maladies vermineuses des animaux domestiques, tome II, 494-525.
15. Gasser R.B., Zhu X., McManus D.P., NADH dehydrogenase subunit 1 and cytochrome c oxidase subunit I sequences compared for members of the genus *Taenia* (Cestoda) *International Journal For Parasitology, Volume 29, Issue 12, December 1999, Pages 1965-1970.*
16. Gonzalo-Orden J.M., Díez A., Altónaga J.R., Gonzalo J.M., Orden M.A. 1999 Computed tomographic findings in ovine coenurosis. *Vet Radiol Ultrasound.* 40 (5), 441-444.
17. Gonzalo-Orden J.M., Altónaga J.R., Díez A., Gonzalo J.M., Asunción Orden M. 2000. Correlation between MRI, computed tomographic findings and clinical signs in a case of ovine coenurosis. *Vet Rec.* 146 (12), 352-353.
18. Herbert V., Edwards G.T. (1984) - Some host factors which influence the epidemiology of *Taenia Multiceps* in sheep. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78 (3), 243-248.
19. Kedra AH, Tkach VV, Swiderski Z, Pawlowski Z., Intraspecific variability among NADH dehydrogenase subunit 1 sequences of *Taenia hydatigena*, *Parasitol Int.* 2001 Jul;50(2):145-8.
20. Kommenou A., Argyroudis S., Giadinis N., Dessiris A., 2000. Surgical treatment of coenurosis (gid) in sheep. *Veterinary Record* Aug 26;147(9):242-4.
21. Lightowers M.W, Gauci C.G., Chow C., Drew D.R., Gauci S.M., Heath D.D., Jackson D.C., Dadley-Moore D.L., Read A.J., Molecular and genetic characterisation of the host-protective oncosphere antigens of taeniid cestode parasites, *International Journal For Parasitology, Volume 33, Issue 11, September 30, 2003, Pages 1207-1217*
22. Lightowers M.W., Flisser A., Gauci C.G., Heath D.D., Jensen O., Rolfe R., Vaccination against cysticercosis and hydatid disease, *Parasitology Today (Personal Ed.), Volume 16, Issue 5, May 2000, Pages 191-196*
23. Lightowers M.W., Vaccination for the prevention of Cysticercosis, *Developments In Biologicals, Volume 119, 2004, Pages 361-368*
24. Loverci L., Lepori S., Muzzetto P., 1964. Immagini retinografiche nella cenurosi cerebrale e cerebellare in *Ovis aries*. Contributo alla diagnosi di sede. *Veterinaria* XIII, 339.
25. Oliver J.E. jr, 1966. Principles of canine brain surgery. *Anim. Hosp* 2,73.
26. Oliver J.E. jr, 1968. Surgical approaches to the canine brain. *Am. J. Vet. Res.* 29,353.
27. Oryan A., Akbari M., Moazeni M, et al., 2014. Cerebral and non-cerebral coenurosis in small ruminants. *Tropical Biomedicine* 31(1): 1-16

28. Pau A, Turtas S, Brambilla M, Leoni A, Rosa M, Viale GL. 1987. Computed tomography and magnetic resonance imaging of cerebral coenurosis. *Surg Neurol.* 6, 548-552.
29. Petruzzi V., Del Bue M., Coda S., 1989. Recenti acquisizioni sulla cenurosi cerebrale negli agnelli: ipotesi eziopatogenetiche. *Atti Società Italiana Scienze Veterinarie*, XLIII, 42.
30. Petruzzi V. and Del Bue M., 1988. Cenurosi cerebrale in *Ovis musimon* (muflone). Diagnosi e terapia. *Atti Società Italiana Scienze Veterinarie* XLII, II, 1431.
31. Sabbatani S, Zucchelli M, Calbucci F, Roncaroli F, Chiodo F., A case of cerebral coenurosis, *Infez Med.* 2004 Sep;12(3):205-210.
32. Sanna Passino E., Careddu G.M., Manunta M.L., Masala G., Columbano N., Muzzetto P., Muzzetto P. 2007. Cerebral cenurosis in sheep: an even present pathology. *Vet Res Commun. Suppl 1*, 331-3.
33. Scala A., Ligios C., Leoni A., Nieddu A.M., Cenurosi degli ovini in Sardegna: rilievi epidemiologici, parassitologici ed anatomopatologici, *Atti Sisvet* vol XLVI, pp 1435-1439, 1992.
34. Scala A, Cancedda GM, Varcasia A, Ligios C, Garippa G, Genchi C (2007) A survey of *Taenia multiceps* coenurosis in Sardinian sheep. *Vet Parasitol* 143: 294-8
35. Varcasia A., M.W. Lightowers, G. Cattoli, G.M. Cancedda, S. Canu, G. Garippa, A. Scala, 2006 -Genetic variation within *Taenia multiceps* in Sardinia, Western Mediterranean (Italy). *Parasitology Research* 99(5):622-6.
36. Verster A., Tustin, R.C., Treatment of the larval stage of *Taenia multiceps* with praziquantel *Journal Of The South African Veterinary Association, Volume 53, Issue 2, June 1982, Pages 107-108*
37. Skerritt G.C. and Stallbaumer M.F., 1984. Diagnosis and treatment of coenuriasis (gid) in sheep. *Veterinary Record* Oct 20;115(16):399-403.
38. Tirgari M., Howard B.R., Boargob A., 1987. Clinical and radiographical diagnosis of coenurosis cerebrealis in a sheep and its surgical treatment. *Veterinary Record* Feb 21;120(8A):173-8.
39. Willis J.M., Herbert L.V. (1984) – Some factors affecting the eggs of *Taenia multiceps*: their transmission onto pasture and their viability. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78 (3), 243-248
40. Ying-jun Guo, Shu-han Sun, Yi Zhang, Zhu-huan Chen, Kai-yu Wang, Li Huang, Shu Zhang, Hong-ying Zhang, Qing-min Wang, Dan Wu and Wei-jia Zhu, Protection of pigs

against *Taenia solium* cysticercosis using recombinant antigen or in combination with DNA vaccine, *Vaccine*, Volume 22, Issues 29-30, 28 September 2004, Pages 3841-3847.

41. Zobba R, Manunta ML, Evangelisti MA, et al. Cisternal cerebrospinal fluid analysis in 24 sheep with chronic coenurosis. *Veterinaria Italiana* 2014; 50:57-63

TABELLE

Tabella n 1

Observer A	Localizzazione clinica				
Observer B	Localizzazione RM				
	Observer A				
Observer B	0	1	2	3	
	0	0	0	0	0(0.0%)
	2	20	0	0	22 (73.3%)
	0	2	1	0	3 (10.0%)
	1	3	1	0	5 (16.7%)
	3 (10.0%)	25 (83.3%)	2 (6.7%)	0(0.0%)	30

Tab. 1: Concordanza (test kappa)

Tabella n. 2A

ANIMALI AFFETTI	Cavità craniale (Cc)	Fossa Rostrale (Rf)	Fossa caudale (Cf)
1	179,3	129,5	39,6
2	204,5	154,3	14,7
3	165,9	149,1	11,0
4	192,6	175,4	17,2
5	172,0	152,1	19,8
6	116,2	94,9	21,3
7	122,0	91,3	30,7
8	114,3	103,4	16,5
9	106,3	86,3	20,0
10	186,2	165,7	20,5
11	163,4	143,5	19,9
12	122,4	95,7	26,7
13	153,9	118,4	35,5
14	138,8	97,2	41,6
15	156,8	131,0	25,8
16	152,5	130,1	22,4
17	143,6	121,3	22,4
18	174,1	148,6	25,5
19	176,5	159,6	13,7
20	186,7	166,6	19,5
21	201,7	182,9	18,7

22	131,4	88,6	34,2
23	192,4	138,3	20,3
24	138,3	114,7	23,6
25	179,8	164,9	13,7
26	138,9	84,1	56,8
27	154,7	135,5	19,2
28	166,0	141,5	24,4
29	141,6	123,1	18,5
30	179,6	159,7	14,3
31	136,6	120,1	16,5
31	153,0	132,2	20,7
33	167,3	148,6	18,8
Media	157,853	131,769	23,143
Dev. Stand.	26,366	27,908	9,425

Tab. n. 2A: cavità craniale, fossa rostrale, fossa caudale volume nel gruppo A (misurazioni espresse in cm³)

Tabella n. 2B

Gruppo controllo	Cavità Craniale (Cc)	Fossa Rostrale (Rf)	Fossa Caudale (Cf)
A	116,4	97,7	18,8
B	123,0	107,2	15,8
C	93,1	80,7	12,4
D	68,0	59,4	8,6
E	87,2	74,7	12,5
F	104,7	89,8	14,9
G	106,3	92,5	13,7
H	122,8	108,4	13,3
I	113,4	97,1	13,6
L	126,3	108,0	15,2
Media	106,133	91,554	13,876
Dev. Stand.	18,607	16,011	2,638
t test	p= 0,0000	p=0,0001	p=0,004

Tab. n°2B: cavità craniale, fossa rostrale, fossa caudale volume nel gruppo B-controllo (misurazioni espresse in cm³)

Tabella n. 3

ID	vol cisti 1	vol cisti 2	vol cisti 3	Rapporto cranio\cisti	Rapporto fossa rostrale/cisti	Rapporto fossa caudale/cisti
1	33,92	20,41		30,30	26,19	51,57
2	70,25			34,35	45,51	
3	67,42			40,64	45,22	
4	90,37			46,93	51,53	
5	62,04			36,07	40,78	
6	8,40	3,25		10,02	8,85	15,24
7	10,74			8,80		34,96
8	35,92			31,42	34,75	
9	10,64			10,01	12,33	
10	64,19			34,48	38,75	
11	49,31			30,17	34,35	
12	5,39			4,40		20,22
13	4,88	11,21		10,45	4,12	31,61
14	17,77			12,81		42,72
15	45,33			28,91	34,61	
16	10,36	28,62	10,913	32,72	38,35	
17	30,28			21,08	24,97	
18	44,66			25,65	30,05	
19	69,12			39,15	43,30	
20	61,30	18,50		42,74	47,88	
21	87,37			43,32	47,76	
22	13,46			10,24		39,39
23	73,76			38,34	53,33	
24	17,94	18,99		26,71	32,20	
25	37,39			20,79	22,68	
26	38,77			27,91		68,30
27	55,67			35,98	41,08	
28	51,76			31,19	36,57	
29	32,75			23,13	26,60	
30	70,11			39,03	43,89	
31	48,39			35,42	40,29	
31	42,26			27,62	31,96	
33	19,16	40,20		11,45	39,96	

Tab. n°3: numero, localizzazione, volume delle cisti. Percentuale occupata dalle cisti nella cavità craniale.

Tabella n. 4

Punteggio Soggettivo	Alterazioni diffuse dell'osso	Alterazioni focali dell'osso	Edema perilesionale	Emorragia e Necrosi	Segni predittori di ICP
0/ assente	8	10	28	33	5
1/lieve	4	8	0	0	4
2/moderato	14	12	5	0	10
3/grave	7	3	0	0	14
totale	33	33	33	33	33

Tab. n°4: valutazioni soggettive

Tabella n.5

ID Ovino	Dimensioni pre op		48 h po		7 gg po		14 gg		21 gg po		28 gg po		60 gg po		6 mesi	
	Vol Cm ³	Ciste\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %	Vol Cm ³	Cavità\ cranio %
Cen 1	48,6	27									5,4	2,7	0,07	0		
Cen2	73,8	35					16,2	8,8			3	1,7				
Cen 3	56	29							3,15	1,7			0,17	0,001		
Cen 7	17,4	1					12,7	7								
Cen 10	43,8	22					5,7	3,2								
Cen 11	50,2	27							13,4	9,5			11	6,2		
Cen 12	59,5	16			22	15,5					0	0				
Cen 13	43,1	24					6,3	4								
Cen 14	27,2	18			2	1,4					0,3	0,3				
Cen 16	13,4	4	2,6	2												
Cen 17	92,5	43			3,7	2										
Cen 19	45,9	24							3,7	2,2						
San1	60,4	15							10,3	8,3						
San2	71,6	33					16,8	8,8								
san3	88,3	41	15,2	8												
Gon1	11,6	2					0	0							0	0
Gon2	10,5	8					0,4	0,3							0	0
Gon3	40,4	29											10	5,6		

Tab.n.5: Misurazioni in Rm post-chirurgia

MATERIALE ICONOGRAFICO



Fig. 1: ovino in RM



Fig.2: visita neurologica

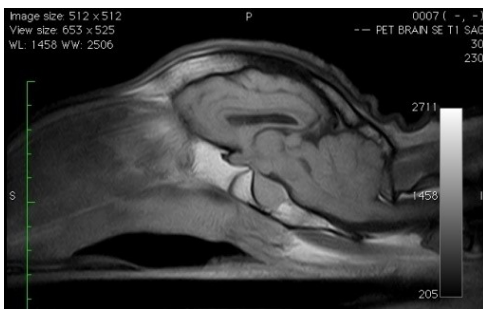


Fig. 3: RM ovino sano

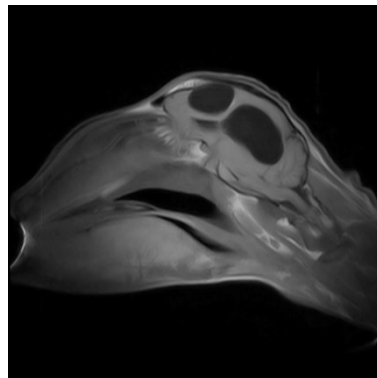


Fig. 4: Alterazioni focali dell'osso

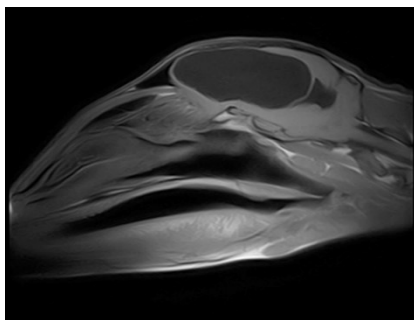


Fig. 5: Alterazioni generalizzate dell'osso

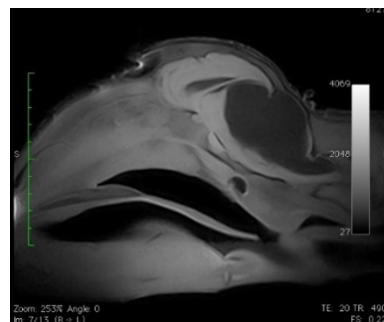


Fig. 6: Erniazione della ciste

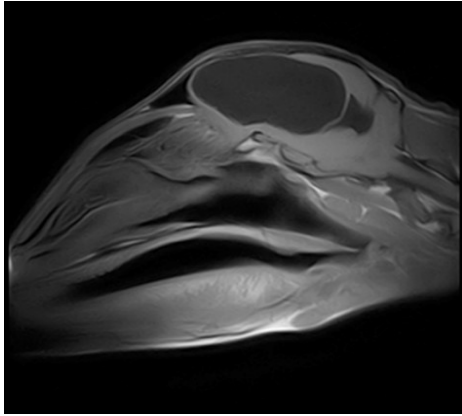


Fig. 7: Ciste nella Fossa Rostrale

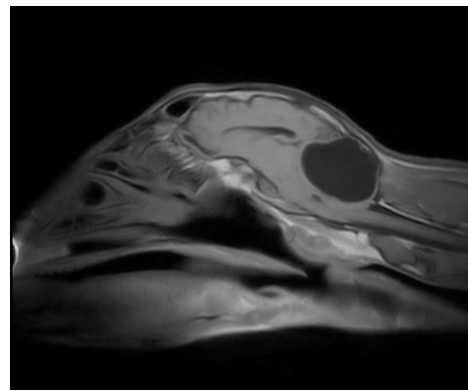


Fig. 8: Ciste nella Fossa Caudale

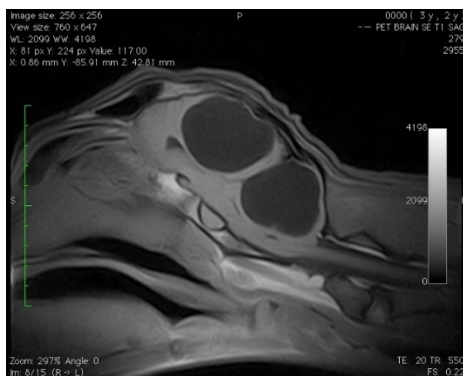


Fig.9: Cisti multiple

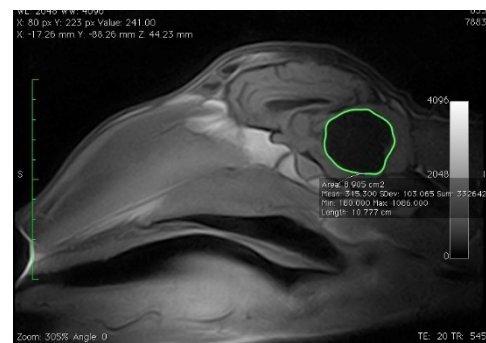


Fig. 10: Misurazione ciste con metodo della somma delle aree

CAPITOLO 2

CORRELAZIONE TRA SINTOMATOLOGIA CLINICA, RM E ICP IN OVINI NATURALMENTE AFFETTI DA CENUROSIS CEREBRALE CRONICA.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo di questo studio è stato quello di correlare l'aspetto clinico, la risonanza magnetica (RM) e valori di pressione intracranica (ICP) in ovini naturalmente affetti da infezione cronica di *Coenurus Cerebralis* (CC).

INTRODUZIONE

La dottrina Monro-Kellie afferma che la scatola cranica è incompressibile, presenta un volume fisso composto da tessuto cerebrale, liquido cerebrospinale e sangue. Un aumento del volume di uno di questi componenti deve essere compensato da una diminuzione del volume di un altro componente, da queste modifiche ne deriva un aumento dell'ICP (Kornegay et al, 1983;. Mokri, 2001).

MATERIALI E METODI

Sono stati utilizzati 20 ovini di razza sarda, tutte femmine affetti da malattia in fase cronica. Si trattava di animali d'età compresa tra 1-2 anni, con un peso corporeo compreso tra 26 e 35 kg (30,5 kg media). 10 ovini sani appartenenti tutti allo stesso allevamento, simili per età e peso, hanno costituito il gruppo di controllo. Tutti gli animali sono stati sottoposti ad esame clinico, neurologico e a RM del cranio.

Parametri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio gli animali con cisti localizzate solo nella fossa caudale (CF). Tutti gli animali sono stati sottoposti ad esame clinico, neurologico e a RM del cranio.

Esame neurologico

Per ogni ovino è stata eseguita una completa valutazione neurologica. In particolare è stato valutato: lo stato del sensorio, le reazioni posturali e la reazione alla minaccia. In base alla risposta veniva attribuito un punteggio. La somma di ogni parametro ha determinato il punteggio neurologico complessivo (tabella n. 1).

Risonanza Magnetica

Previa anestesia generale e posizionamento in decubito sternale, gli animali sono stati sottoposti a risonanza magnetica (Paramed 0,23 T) del cranio utilizzando una bobina a due canali. Lo studio ha previsto l'esecuzione di sequenze T1W e T2W su piani sagittali, trasversali e dorsali. Il protocollo RM e il metodo di valutazione oggettiva e soggettive delle immagini sono descritte nel capitolo precedente (Manunta et al. 2012).

In breve, i dati sul volume del cranio e delle cisti sono stati ottenuti caricando le immagini in un apposito software (Osirix Medical Imaging Software open source software-<http://www.osirix-viewer.com>).

La cavità cranica (CrC) è stata divisa in un fossa rostrale (RF) e una fossa caudale (CF) dal tentorio del cervelletto. Il volume della CrC, RF, e CF è stata valutato separatamente. La misurazione del numero, posizione e volume delle cisti parassitarie è stata eseguita con lo stesso

metodo. Per la valutazione soggettiva le sequenze in T1W e T2W sono state analizzate da un unico esaminatore. Segni soggettivi, predittivi di innalzamento di ICP sono stati: edema perilesionale, effetto massa, compressione o deviazione dello spazio ventricolare e cancellazione dei solchi. A ciascun parametro è stato attribuito un valore compreso tra 0 e 3, considerando che 0 significa assente, 1 lieve, 2 moderata, 3 grave. L'ernia transtentoriale e/o del *forame magno* erano considerati come segni di grave aumento di ICP. La somma di ciascun parametro ha determinato la valutazione soggettiva.

Immediatamente dopo la RM gli animali sono stati sottoposti a chirurgia per misurazione dell'ICP e rimozione della ciste.

L'animale è stato posizionato in decubito sternale con la testa appoggiata e fissata ad un sostegno apposito in modo da non comprimere le vene giugulari e tenere il cranio in posizione più elevata rispetto al cuore per ridurre la possibilità di insorgenza di ipertensione intracranica.

La pressione intracranica diretta (Codman® micro sensor products) è stata misurata in ciascun animale prima di rimuovere la cisti. Un trasduttore di pressione a fibre ottiche (Codman® ICP) è stato inserito intraparenchimale ad una profondità di 1 cm nella regione parieto-temporale, dal lato opposto alla ciste. La pressione di perfusione cerebrale è stata calcolata secondo la definizione: pressione di perfusione cerebrale (PPC) = MAP (pressione arteriosa media) - ICP.

L'approccio chirurgico è stato progettato in base alle informazioni ottenute dalla RM. La minicraniectomia è stata eseguita sulla regione dove la cisti era più facilmente raggiungibile. In caso di cisti multiple, sono state eseguite più minicraniectomie. Una volta localizzata, la cisti è stata aspirata e rimossa.

Durante tutte le procedure, il paziente è stato mantenuto in anestesia generale, si è preceduto con pre-medicazione con Fentanil 2,5 microgrammi/kg (Fentanest) in associazione a Diazepam 0,3 mg/kg (Valium), induzione con Tiopentale sodico 10 mg/kg (phentotal) fino a permettere l'intubazione, dopo di che mantenimento in anestesia gassosa con sevofluorano (mac 2.1), monitorato tramite monitor multi-parametrico che registrava costantemente la frequenza cardiaca e il ritmo ECG, pressione arteriosa diretta e forme d'onda, frequenza respiratoria, concentrazione di CO₂ di fine espirazione, SpO₂ e temperatura rettale.

Gli animali, dopo la chirurgia, venivano trasferiti in un locale apposito per seguire le successive fasi di risveglio. Sono stati effettuati controlli clinici post operatori dopo 2, 4, 6 e 24 h dalla fine della chirurgia e successivamente dopo 7, 14, 28 gg e dopo 6 mesi. Per ciascuna fase si controllavano i parametri clinici e neurologici.

Analisi statistiche

Le valutazioni oggettive sono state confrontate tra animali sani e malati. Inoltre, le differenze tra il volume della cavità cranica, il volume della fossa rostrale, il volume della fossa caudale, così come i valori di ICP tra animali sani e malati sono stati valutati con un t di Student's, previa verifica della normalità della distribuzione (Shapiro-Wilk W test) o, in alternativa, con il test non parametrico Mann-Whitney. Inoltre, è stato applicato un modello di regressione lineare per verificare l'eventuale associazione tra il volume cisti fb/cervelletto e il volume del cranio.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software Stata 11.2.

Il valore di $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

ANALISI CLINICA

Lo stato mentale risulta alterato in tutti gli animali: depresso (9), stuporoso (12), comatoso (0). Le reazioni posturali anomale sono state osservate in 11 soggetti. La reazione alla minaccia era anormale in n. 12 soggetti. N. 6 animali avevano un punteggio neurologico di grado 1; N. 5 avevano grado un 2; N. 3 avevano grado 3; N. 4 avevano grado 4; N.1 soggetto aveva grado 5 (tabella 2).

Risonanza magnetica

In totale sono state identificate n. 25 cisti attraverso la risonanza magnetica: cisti singole e multiple sono state osservate rispettivamente in n. 15 e n. 5 pecore. N. 3 ovini avevano cisti solo nella fossa caudale e sono stati esclusi dallo studio (tabella 2).

➤ N. 17 soggetti sono entrati a far parte studio.

Il volume medio della CrC negli ovini malati era 173,10 centimetri³ ($\pm 50,18$); il volume medio del RF è di 155,57 ($\pm 50,54$); il volume medio di CF è stato 21,16 ($\pm 8,07$). Nel gruppo di controllo il volume medio di CrC è stato 105,53 centimetri³ ($\pm 18,13$); il volume medio del RF era 91.55 cm³ ($\pm 16,01$); il volume medio del CF era 13.87 cm³ ($\pm 2,63$).

Il volume della CrC era significativamente maggiore negli animali colpiti rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,0001$) (grafico n.1) (tabella 3, 4).

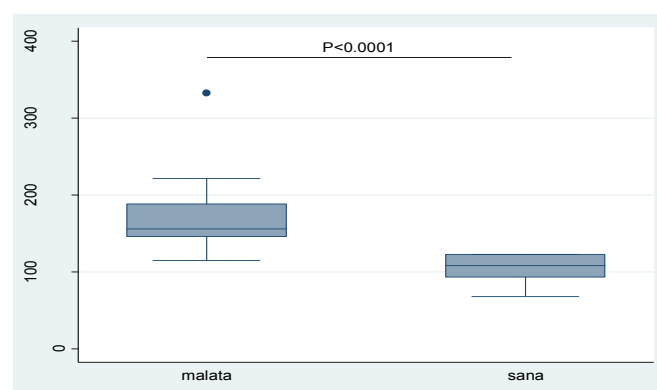


Grafico n. 1: confronto CrC animali malati e sani

Esiste una relazione tra il volume del cranio e volume cisti fb/cervelletto statisticamente significativa per $p < 0.05$ ($R = 0,7881 *$) ovvero all'aumentare del volume delle cisti aumenta il volume del cranio (grafico n.2).

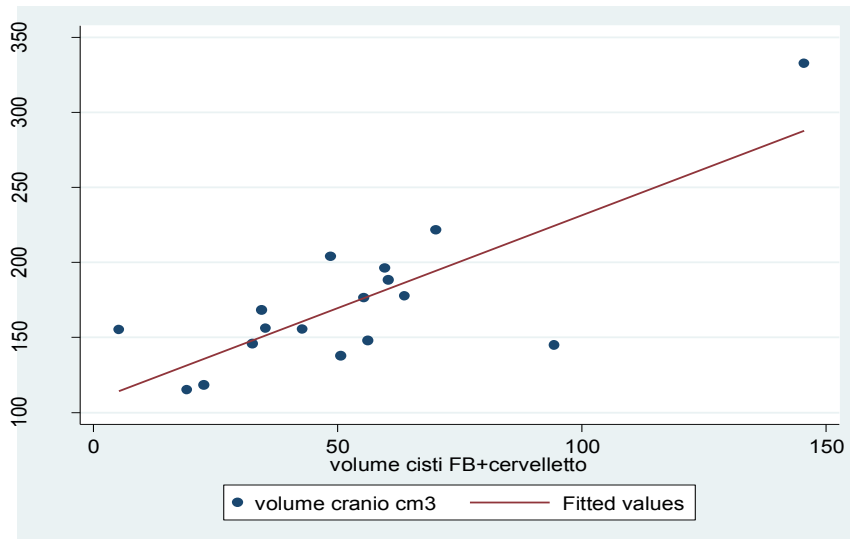


Grafico n.2: relazione volume cranico e volume cisti fb/cervelletto

Inoltre esiste un modello in grado di spiegare la relazione lineare tra il volume del cranio (Y) ed il volume cisti fb/cervelletto (X). Y (volumecraniocm3) = $107,8996 + 1,237067$ (volume cisti fb/cervelletto) $R^2: 0,6210$.

Tale modello può essere utilizzato per predire il volume del cranio (Y) in relazione alla dimensione della cisti (X).

Segni presuntivi di aumento della ICP sono stati osservati in risonanza magnetica in tutti gli ovini colpiti: un lieve aumento è stato osservato in n. 2 soggetti, un moderato aumento è stato registrato in n. 5 e un grave aumento è stato rilevato in n. 10 ovini.

Il valore della pressione di perfusione cerebrale (CPP) variava tra 27-109 mmHg (media $74,64 \pm 23,32$); era al di sopra della soglia di 50 mmHg in tutti gli animali, tranne una in due soggetti in cui era < 50 mmHg, rispettivamente di 27 e 43. In questi animali si è sospettata un ischemia cerebrale.

Il valore dell'ICP negli ovini malati era compresa tra 2-31 mmHg (media $13,23 \pm 7,36$). Nel gruppo di controllo l'ICP era compresa tra 1-7 mmHg (media $3,6 \pm 1,89$).

Il valore di ICP era più alto negli ovini malati rispetto al gruppo di controllo. (grafico n.3).

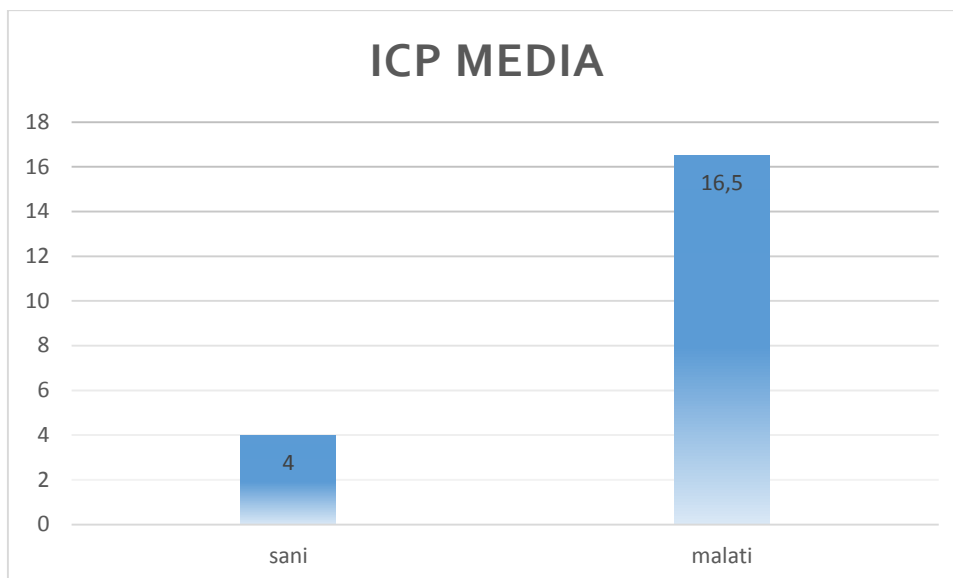


Grafico n.3: ICP media ovini sani e ovini malati

Il punteggio neurologico era positivamente correlato al valore di ICP, poiché un punteggio ≤ 2 è stato correlato ad un valore di ICP < 15 mmHg, mentre un punteggio ≥ 5 è stata correlata ad un valore ICP > 15 mmHg. Negli animali affetti è stata osservata, una correlazione debole, non statisticamente significativa, tra il valore dell'ICP e il volume CrC e tra valore dell'ICP e il volume della cisti.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio ci permettono una migliore comprensione circa la patogenesi della cistice cerebrale cronica, e può aiutarci a spiegare alcune caratteristiche sull'evoluzione della ICP in corso di patologie a lenta evoluzione.

Le cisti si sviluppa nel cervello come una neoformazione benigna a lenta crescita che consente l'adeguamento alle strutture circostanti. La cisti crescendo provoca un graduale effetto massa, compressione dei ventricoli cerebrali, riduzione e successiva scomparsa del segnale liquor dai solchi cerebrali, come osservato nelle immagini RM. Inoltre, si evidenziano modificazioni morfologiche e volumetriche del cranio. Il volume della cavità cranica è significativamente più grande nelle pecore colpite rispetto animali sani come riportato in precedenza da Manunta (2012). In questo studio abbiamo trovato che la cisti è responsabile del notevole aumento del volume della cavità cranica. Tale rapporto è talmente stretto che abbiamo individuato una formula che consente di predire la dimensione del cranio conoscendo la sola dimensione della cisti. Il rimodellamento osseo si verifica come un adattamento di carico meccanico secondo la legge di Wolff's. Nelle pecore questo meccanismo è possibile grazie alla fisiologia delle ossa craniche che avvolte, permangono aperte fino a 7 anni di età. Pertanto, è possibile che lo sviluppo del parassita adulto sia un ulteriore incentivo per la deposizione di nuovo tessuto osseo lungo le suture del cranio e stimoli fenomeni di riassorbimento osseo e rimodellamento. Da un punto di vista epidemiologico, l'assottigliamento della lamina ossea, potrebbe essere una strategia del parassita, in modo tale da raggiungere il suo ospite definitivo per completare il suo ciclo biologico.

Il valore diretto di ICP è risultato significativamente aumentato negli animali malati rispetto agli animali sani. Tuttavia, solo in 7 ovini su 17 avevano un valore superiore alla norma; in tutti gli altri casi il valore dell'ICP rientrava nel range, ma era vicino al limite superiore. Questa osservazione potrebbe essere dovuta a diversi fattori. In primis, potrebbe rappresentare una caratteristica dinamica delle variazioni a carico del cranio e del tessuto nervoso durante l'accrescimento della cisti.

La cisti crescente rappresenta *il primum movens* che avvia il meccanismo di compensazione dettata dalla dottrina di Monro-Kellie, al fine di mantenere la conformità intracranica. Il meccanismo principale di compensazione è dato dalle modifiche del LCS, quali: fuoriuscita del

LCS dalla scatola cranica, una minor produzione, una riduzione del flusso cerebrale, tutto questo porta al ripristino pressorio intracranico e l'ICP rientra nel range di normalità. La RM eseguita in questa fase dell'infezione consentirebbe di rilevare la presenza di una cisti di una certa dimensione e segni quali: effetto massa, compressione e/o deviazione dello spazio ventricolare, scomparsa dei solchi cerebrali, che, in questo caso, rappresentano l'attuazione di meccanismi compensatori per contrastare l'aumento di ICP. Questa teoria è supportata dai risultati soggettivi ottenuti in risonanza magnetica del presunto aumento di ICP, rilevati in tutti gli animali colpiti, e dalla debole correlazione osservata tra valore diretto di ICP, segni in RM e volume della cisti. Una condizione simile è stata descritta nell'uomo affetto da "sindrome di idrocefalo normoteso" (Hakim), caratterizzata dalla dilatazione anormale del sistema ventricolare, anche se la pressione del LCS intraventricolare è normale. Molte teorie sono state proposte per spiegare la patogenesi di questa malattia. Recentemente Levine (2008) ha proposto la teoria della differenza di pressione trasmurale tra ventricoli e spazio subaracnoideo, dimostrando che anche la piccola differenza di pressione tra ventricoli e spazio subaracnoideo è necessaria per la dilatazione ventricolare che caratterizza idrocefalo. Questo spiega perché l'ICP può essere normale in paziente con idrocefalo, ciò non esclude, che nel corso della malattia ci siano occasionali incrementi assoluti della ICP che determinano allargamento del cranio nei neonati idrocefalici. Nonostante l'ipotesi proposta da Edwards et al. nel 1982, che i segni clinici erano largamente dipendente dalla posizione della cisti parassitaria, recenti studi hanno dimostrato che questa correlazione è limitata (Gonzalo-Orden 1999,2000; Manunta 2012). L'aumento dell'ICP come causa dei sintomi neurologici è stata ipotizzata da Tirgari. I risultati di questo studio hanno rivelato che il punteggio neurologico era positivamente correlato al valore ICP. E' probabile che l'anomalia della stato mentale, la reazione minaccia, e le reazioni posturali viste negli animali colpiti può essere correlato al relativo aumento cronico della pressione intracranica. Dato che la gamma di pressione normale LCS è molto ampia, è possibile che l'aumento relativo cronico dell'ICP, seppur entro la norma, in un dato paziente può sembrare normale, in altro elevato. Inoltre, Packer (2011), afferma che lesioni intracraniche acute, occupanti spazio, di massa superiore al 2% del volume del cervello suggeriscano un aumento dell'ICP. Nel nostro studio ciò non si è verificato, a conferma delle differenze che intercorrono tra una massa ad accrescimento rapido (ematoma) e un masse ad accrescimento lento (cisti, neoplasie benigne)

CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio suggerisce che durante l'infezione cronica da *Coenurus cerebralis*, sono coinvolti diversi meccanismi per compensare l'aumento di ICP. Nonostante questo, o forse, a causa di questi meccanismi il valore di ICP è risultato significativamente aumentato negli animali malati rispetto agli animali sani, pur rimanendo nei limiti della norma nella maggior parte degli animali.

BIBLIOGRAFIA

1. Alperin Noam J., Lee Sang H., Loth BA Francis, et al. 2000. MR–Intracranial Pressure (ICP): A Method to Measure Intracranial Elastance and Pressure Noninvasively by Means of MR Imaging: Baboon and Human Study. *Radiology*; 217:877–885
2. Shehata Anwar; Emad Mahdy; Khalid Ali El-Nesr; et al. 2013; Monitoring of parasitic cysts in the brains of a flock of sheep in Egypt. *Rev. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal*, v. 22, n. 3, p. 323-330.
3. Bittermann S, Lang J , Henke D. 2014. Magnetic resonance imaging signs of presumed elevated intracranial pressure in dogs. *The Veterinary Journal* 201 101–108;
4. Ding J, Guo Y, Tian H, et al. 2014. The influence of decompressive craniectomy on the development of hydrocephalus: a review *Arq Neuropsiquiatr*;72(9):715-720
5. Edwards G.T., Herbert V. (1982)- Observation on the course of *Taenia multiceps* infections in sheep: clinical signs and post-mortem findings. *British vet. Journal*, 138, 489-500
6. Edwards RJ, Dombrowski SM, Luciano MG, et al. 2004. Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol* ; 14 :325-336.
7. Gonzalo-Orden J.M., Díez A., Altónaga J.R., Gonzalo J.M., Orden M.A. 1999 Computed tomographic findings in ovine coenurosis. *Vet Radiol Ultrasound*. 40 (5), 441-444.
8. Gonzalo-Orden J.M., Altónaga J.R., Díez A., Gonzalo J.M., Asunción Orden M. 2000. Correlation between MRI, computed tomographic findings and clinical signs in a case of ovine coenurosis. *Vet Rec*. 146 (12), 352-353.
9. Hakim S, Venegas JG, Burton JD. 1976. The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. *Surgical Neurology* ,5(3):187-210;
10. Haridy M, Sakai H, El-Nahass ES, 2013. *Coenurus cerebralis* Cysts in the Left Lateral Cerebral Ventricle of a Ewe. *J. Vet. Med. Sci.* 75(12): 1643–1646,
11. Herbert V., Edwards G.T. 1984 - Some host factors which influence the epidemiology of *Taenia Multiceps* in sheep. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 78 (3), 243-248.
12. Kornegay JN, Oliver JE Jr, Gorgacz EJ.1983. Clinicopathologic features of brain herniation in animals. *15;182(10):1111-6*

13. Levine DN. Intracranial pressure and ventricular expansion in hydrocephalus: have we been asking the wrong question? *J Neurol Sci.* Jun 15;269(1-2):1-11; 2008
14. Levine DN. 1999. The pathogenesis of normal pressure hydrocephalus: a theoretical analysis. *Bull Math Biol.* Sep;61(5):875-916.
15. Manunta ML, Evangelisti MA, 2012. Varcasia A, et al. What is your neurologic diagnosis? *J Am Vet Med Assoc*; 240:525–527.
16. Medina LS, Frawley K, Zurakowski D, et al. 2001. Children with Macrocrania: Clinical and Imaging Predictors of Disorders Requiring Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:564–570.
17. Mokri B, 2001. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 56:1746–1748
18. Packer RA, Simmons JP, Davis NM, et al. 2011. Evaluation of an acute focal epidural mass model to characterize the intracranial pressure-volume relationship in healthy Beagles. *AJVR*, Vol 72, No. 1
19. Salma A, 2014. Normal pressure hydrocephalus as a failure of ICP homeostasis mechanism: the hidden role of Monro–Kellie doctrine in the genesis of NPH. *Childs Nerv Syst* 30:825–830
20. Singhi, 2011. Neurocysticercosis. *Ther Adv Neurol Disord*4(2) 67-81
21. Scott PR., 2012. Diagnosis and treatment of coenurosis in sheep. *Veterinary Parasitology* 189; 75– 78
22. Skerritt G.C. and Stallbaumer M.F., 1984. Diagnosis and treatment of coenuriasis (gid) in sheep. *Veterinary Record* Oct 20;115(16):399-403
23. Tirgari M., Howard B.R., Boargob A., 1987. Clinical and radiographical diagnosis of coenurosis cerebri in a sheep and its surgical treatment. *Veterinary Record* Feb 21;120 (8A):173-8.
24. Tsai TH, Huang TY, Kung SS, et al. 2013. Intraoperative intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for predicting surgical outcome in severe traumatic brain injury. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*; 29, 540-546.
25. Zahl SM, Wester K. 2008. Routine Measurement of Head Circumference as a Tool for Detecting Intracranial Expansion in Infants: What Is the Gain? A Nationwide Survey. *Pediatrics* 121 (3) 416-420
26. Zobba R, Manunta ML, Evangelisti MA, et al. 2014. Cisternal cerebrospinal fluid analysis in 24 sheep with chronic coenurosis. *Veterinaria Italiana*; 50:57-63

TABELLE

Tabella n.1

Valutazioni neurologiche	Valutazione	Punteggio
Stato del sensorio	Normale	0
	Depresso	1
	Stuporoso	2
	Comatoso	3
Reazioni Posturali	Normale	0
	Moderatamente anormale	1
	Gravemente anormale	2
Reazione alla minaccia	Normale	0
	Anormale	1

Tabella n. 1: punteggio neurologico

Tabella n.2

ID paziente	Stato del sensorio	Reazioni posturali	Reazione alla minaccia	Punteggio neurologico	Numero e posizione della ciste (FR/FC)
1	2	1	1	4	1 (FR)
2	1	1	1	3	1 (FC)*
3	1	0	0	1	1 (FR)
4	2	1	0	3	1 (FR)
5	2	0	0	2	2 (FR)
6	1	0	1	2	1 (FR)
7	1	0	0	1	1 (FR)
8	2	1	1	4	2 (FR)
9	2	1	1	4	2 (FR)
10	1	0	1	2	2 (FR +FC)
12	2	1	1	4	2 (FR +FC)
13	1	1	1	3	1 (FR)
14	1	1	0	2	1(FR)
15	2	1	1	4	1 (FR)
16	1	0	1	2	1 (FC)*
17	1	0	0	1	1 (FR)
18	1	0	0	1	1 (FC)*
19	1	0	0	1	1 (FR)
20	1	0	0	1	1 (FR)
21	2	1	1	4	1 (FR)

Tabella n. 2: Punteggio neurologico, numero e posizione della ciste

** Soggetti esclusi dallo studio perché prestavano una sola cisti nella FC.*

Tabella n.3

ID paziente	Volume cisti in FR(cm ³)	Volume in FC (cm ³)	Volume complessivo (FR+FC) (cm ³)	Volume FR (cm ³)	Volume FC (cm ³)	Volume CrC (cm ³)	ICP ipotizzata
1	34,41	0	34,41	147,37	21,05	168,42	2
3	56,18	0	56,18	136,76	11,22	147,98	1
4	60,36	0	60,36	163,77	24,61	188,38	2
5	42,77	0	42,77			155,45	3
6	22,61	0	22,61	105,85	12,48	118,33	3
7	35,26	0	35,26	125,38	30,79	156,17	3
8	59,64	0	59,64	168,8	27,4	196,2	3
9	94,32	0	94,32	**		145	3
10	21,38	11,12	32,5	121,96	24,02	145,98	3
12	127,36	18,17	145,53	291,49	41,27	332,76	3
13	55,27	0	55,27	158,83	17,67	176,5	2
14	48,5	0	48,5	186,75	17,2	203,95	1
15	5,21	0	5,21	**		155,35	3
17	19,1	0	19,1	82,8	19,68	115,14	3
19	63,67	0	63,67	160	17,73	177,63	3
20	70,09	0	70,09	203,59	18,11	221,7	2
21	50,6	0	50,6	124,71	13,08	137,79	2

*Tabella n.3: Parametri oggettivi e soggettivi valutati in RM***Tabella n.4**

ID gruppo di controllo	Volume FR (cm ³)	Volume FC (cm ³)	Volume CrC (cm ³)
C1	97,66	18,77	116,43
C2	107,2115	15,8345	123,046
C3	80,7345	12,3865	93,121
C4	59,374	8,631	68,005
C5	74,736	12,456	87,192
C6	89,766	14,895	104,661
C7	92,547	13,727	106,274
C8	108,396	13,33	122,846
C9	97,1145	13,581	110,7
C10	108,00405	15,15555	123,1

Tabella n. 4: Valutazione obiettive in RM nel gruppo di controllo.

Tabella n. 5

ID Ovino	MAP	ICP	PPC
1	76	19	57
3	100	20	80
4	104	18	86
5*	42	15	27
6	101	6	95
7	111	2	109
8	74	17	57
9	87	14	73
10	64	9	55
12	108	20	88
13	97	8	89
14	95	6	89
15*	74	31	43
17	53	8	45
19	105	6	99
20	108	9	99
21	95	17	78
C1		5	
C2		7	
C3		5	
C4		2	
C5		4	
C6		5	
C7		3	
C8		2	
C9		1	
C10		2	

Tabella n.5: MAP, ICP e PPC in animali malati e in animali sani.

MATERIALE ICONGRAFICO



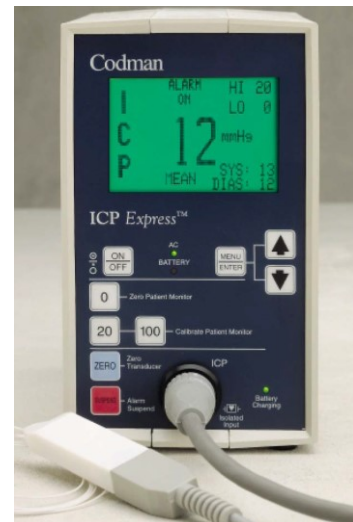
Fig. 1: Pressione arteriosa diretta



Fig. 2: Monitoraggio pressorio



Fig. 3: Monitoraggio anestesilogico



*Fig. 4: Rilevamento ICP tramite
CODMAN® (MicroSensor ICP trasducer)*

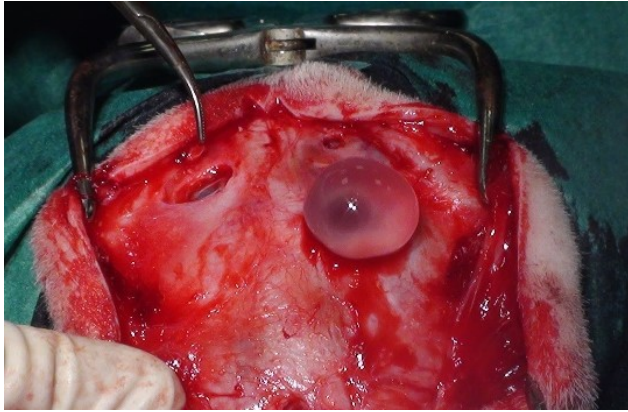


Fig. 5: Cisti di Coenurus Cerebralis, particolare della chirurgia

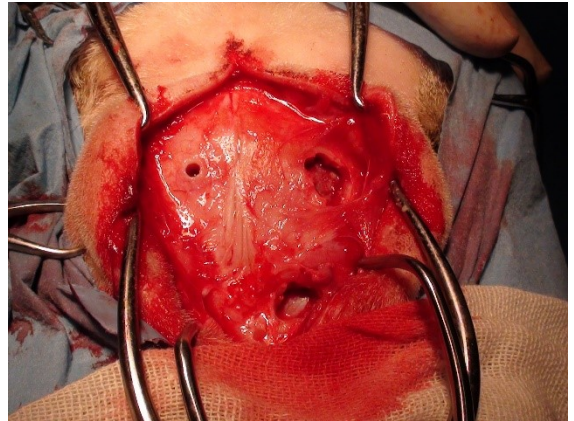


Fig. 6: Foro a dx per monitoraggio ICP, foro a sn per rimozione delle cisti nella FR e FC

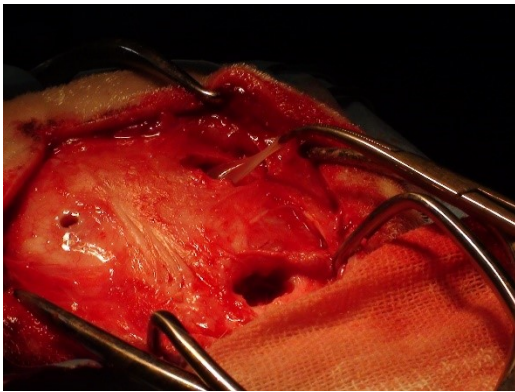


Fig. 7.: Rimozione Cisti

CAPITOLO 3

EVOLUZIONE CLINICA E RISONANZA MAGNETICA DELLA COENUROSIS CEREBRALE IN TRE PICCOLI RUMINANTI.

SCOPO DEL LAVORO

Descrive gli aspetti clinici e in risonanza magnetica dell'evoluzione *in vivo* della cenurosi cerebrale cronica in tre piccoli ruminanti.

INTRODUZIONE

La *Cenurosi cerebrale* è una malattia comune nei piccoli ruminanti allevati con metodo tradizionale (Varcasia, 2011). Il parassita adulto abita nel piccolo intestino dei canidi, mentre lo stadio larvale si sviluppa nel sistema nervoso centrale di ovini e altri ungulati (Herbert, 1984). La malattia si verifica in tre diverse fasi: acuta, quiescente e cronica. La fase acuta si verifica negli animali di giovane età, compresa tra 3-18 mesi, con sintomi focali o multifocali causati dalla reazione infiammatoria e/o allergica. Quando la prima fase del metacestode viene distrutto dalla risposta immunitaria, può verificarsi una guarigione clinica, in caso contrario si avrà una fase acuta più o meno grave, a cui seguirà una fase quiescente in cui il parassita si sviluppa in una cisti. La *cenurosi* cronica appare in ovini di età compresa tra 7-36 mesi come conseguenza dello sviluppo della cisti. Cambiamenti comportamentali, deficit posturali, circling, incoordinazione, deficit visivi, healt tilt e alterazione dei nervi cranici, sono i segni clinici più comuni riportati in letteratura (Varcasia 2011; Scala 2007). I segni clinici possono essere causati dalla compressione diretta della cisti sull'encefalo o indirettamente per l'aumento della pressione intracranica (Herbert 1984; Gonzalo-Orden 2000; Skerritt 1984).

La misurazione diretta della pressione intracranica è stata valutata per chiarire la patogenesi di segni neurologici in fase cronica della malattia (Manunta 2012).

La patogenesi della malattia è stata ampiamente descritta in letteratura, tuttavia, i dati sono basati principalmente su infestazioni sperimentali e anatomo-patologici, privo di studi *in vivo* sull'evoluzione della malattia. La risonanza magnetica e la tomografia computerizzata sono stati proposti come strumenti utili per diagnosticare e localizzare la cisti, superando le difficoltà di interpretazione dei segni neurologici (Gonzalo-Orden 1999;2000). Una volta che la cisti è stata localizzata, la rimozione chirurgica del parassita adulto è relativamente semplice, con tassi di recupero completi che oscillano tra il 75-90% (Skerritt 1984; Manunta 2012).

In questo articolo si descrive l'evoluzione *in vivo* del *Coenurus cerebralis* in tre piccoli ruminanti, valutando l'aspetto clinico, le immagini in RM e il LCS. Inoltre, prima della rimozione chirurgica delle cisti è stata misurata la pressione intracranica diretta (ICP).

MATERIALI E METODI

Due ovini di razza Sarda e un capra Maltese, tutti maschi, di circa 4 mesi d'età, di peso compreso tra 9-14 kg (media 10.3), sono stati portati visita per la comparsa di una sintomatologia neurologica da circa 10 giorni. Gli animali sono stati allevati insieme, al coperto, per i primi tre mesi di vita e poi lasciati liberi pascolo. Nello stesso allevamento vengono riportati in anamnesi sporadici casi di cenurosi da *Taenia multiceps*, segnalati ogni anno. L'esame fisico e neurologico ha rivelato una perdita di peso, andatura instabile, isolamento dal gruppo, tremori testa, depressione del sensorio, e la riduzione bilaterale della reazione alla minaccia in tutti gli animali. Inoltre, la capra ha mostrato piressia (40,2 ° C) e reazioni posturali deficitarie nei quattro arti. La localizzazione neuro-anatomica è stata diffusa o multifocale nel proencefalo e tronco encefalico. L' esame emocromocitometrico completo e il profilo biochimico erano nella norma. La risonanza magnetica del cervello, e la raccolta del liquido cerebrospinale (LCS) sono stati eseguiti con l'animale in anestesia generale.

PROTOCOLLO ANESTESIOLOGICO

Ogni animale è stato premedicato con fentanil per via endovenosa a 2,5 mcg / kg (Fentanest 0,1 mg / 2ml, Pfizer®) e diazepam 0,3 mg / kg (Valium 10 mg / 2ml, Roche®) seguito dopo cinque minuti dall'induzione con tiopentale 10 mg / kg (Pentotal sodio, Intervet®) e quindi collegato tramite un circuito rotatorio con una macchina per l'anestesia (Perseus A500, Drager®). Gli animali sono stati mantenuti in anestesia con sevoflurano ETsev 2,6% (SevoFlo, Abbott®) veicolato da una miscela di aria e ossigeno (Fi ossigeno 60%). Tutti gli animali sono stati ventilati meccanicamente durante l'anestesia per mantenere la normocapnia (38-42 mmHg). Negli ovini sottoposti a procedura chirurgica è stato somministrato fentanil in infusione continua (8 mcg / kg / h) per la supplementazione analgesica.

PROTOCOLLO RM.

La RM è stata effettuata utilizzando una macchina da 0.23-Tesla (0.23-T MRI scanner, Paramed medical system, Genova, Italy) nei tre piani dalle atlante alla cavità nasale con una bobina a due canali, con gli animali in decubito ventrale. Sequenze inclusi T1 ponderata - di spin echo (TR = 480-650 ms, TE = 20-22ms, matrix 224 x 224) pre e post mezzo di contrasto (gadopentetate dimeglumine, Multi- Hance, Bracco Imaging SPA) la somministrazione alla dose di 0,1 ml / kg,

e T2 ponderato eco veloce rotazione (TR = 4000-5000 ms, TE = 108-114, matrix 192 x 192), sia eseguite utilizzando un campo 22 centimetri di vista e di 5 mm di spessore fetta.

RISULTATI

Giorno 1°

RM del cervello ha rivelato cisti di forma ovoidale, ipointense in T1W e iperintense in sequenze T2w, di diverso diametro, a margini netti, senza causare effetto massa, edema perilesionale o emorragia. Le cisti giacevano all'interno o in prossimità degli strati meningei, sia nel proencefalo e nel cervelletto (tab. 1) (fig.3). Dopo l'iniezione endovenosa di gadolinio, l'evidenziazione del contrasto diffuso alle meningi, suggestivo per la meningite, è stato notato solo nella capra. L'ovino 1 presentava n. 4 cisti: 1 sul lobo parietale sinistro, 1 vicino al lato sinistro della falce cerebrale, 1 a destra nel lobo temporale e 1 a destra nel lobo frontale. L'ovino 2, presentava n. 2 cisti: 1 sul lobo frontale sinistro e 1 sul lobo temporale destro. La capra presentava n. 3: 1 cisti nel lobo parietale, 1 sul lato sinistro del cervelletto e 1 nel 4° ventricolo. LCS è stato raccolto dalla *cisterna magna*. L'esame citologico era anormale nell'ovino 1 e nella capra, con una conta di cellule nucleate totale di 28/ml e 39/ml, rispettivamente. Tale esame ha messo in evidenza nella capra, una pleocitosi mononucleare con l'80% di linfociti e il 20% composto da monociti e macrofagi, mentre nell'ovino era sempre presente una pleocitosi mononucleare costituita dal 72% di linfociti, 16% monociti/macrofagi e 12% di eosinofili. Le proteine totali, il peso specifico e il Pandy-test del LCS erano nel range di normalità in tutti gli animali.

Basandoci sull'anamnesi, la risonanza magnetica, e l'analisi LCS è stato possibile diagnosticare la cenurosi cerebrale da *T. multiceps*.

A causa della mancanza di trattamento contro la fase acuta della malattia, la rimozione chirurgica della cisti adulta è stata proposta al proprietario. A causa di ragioni emotive, il proprietario ha deciso di pianificare l'intervento chirurgico solo quando sono stati rilevati segni clinici riconducibili a cenurosi cronica. Gli animali sono stati rivalutati dopo 30, 90, 120 (solo per la capra), 180 e 240 giorni. Ogni volta, sono stati eseguiti gli esami generali e la visita neurologica, la risonanza magnetica del cervello e quando possibile l'esame del LCS. Il volume di ogni cisti è stato successivamente misurato utilizzando un software di immagini reperibile in commercio (Osirix Medical Imaging Software open source software—<http://www.osirix-viewer.com>.) come descritto altrove (Manunta,2012) . Dopo la rimozione delle cisti, era previsto l'identificazione morfologica e biomolecolare del parassita (Varcasia 2013).

Giorno 30°

Tutti gli animali hanno mostrato un marcato miglioramento dei segni neurologici. L'RM del cervello ha rivelato che la cisti è aumentata di volume, senza creare effetto massa, edema perilesionale o aumento del contrasto. Nell'ovino 2, è stata osservata la completa scomparsa della ciste situata nel lobo temporale destro (fig. 2,3). Il LCS era normale in tutti i soggetti.

Giorno 90°

L'esame neurologico era nella norma in tutti i ruminanti. La RM del cervello mostrava cisti ancora più grandi causando lieve e/o moderato effetto massa; ma non si osservava edema perilesionale né aumento del contrasto. Il LCS nell'ovino era nel range di normalità; nella capra non è stato eseguito a causa della presenza delle cisti nella fossa caudale.

Giorno 120°

Un peggioramento della sintomatologia clinica è stata osservata solo la capra. Presentava depressione del sensorio, riduzione della reazione alla minaccia sull'occhio sinistro e deficit delle reazioni posturali in tutti e quattro gl'arti. La risonanza magnetica del cervello ha messo in evidenza la cisti, localizzata nella fossa craniale, la quale ha causato la deviazione della *falx cerebri* con lieve compressione del ventricolo laterale. Le cisti nella fossa caudale hanno causato una grave ostruzione e dilatazione secondaria del 4° ventricolo, nonché una grave compressione e deviazione del tronco cerebrale e del cervelletto. La rimozione chirurgica delle cisti è stata eseguita alla fine della RM.

Giorno 180°

La valutazione neurologica dell'ovino 2 era nel range di normalità. L'ovino 1 ha mostrato uno stato del sensorio depressolo, e deficit posturale dei quattro arti. LA RM del cervello ha mostrato che l'aumento di volume delle quattro cisti hanno causato la cancellazione dei solchi cerebrali, un grave effetto massa, la compressione del sistema ventricolare, una lieve dilatazione bilaterale delle cavità olfattive. Inoltre la cisti, inizialmente era localizzata nel lobo temporale destro, in seguito raggiunge la fossa caudale passando sotto il tentorio, causando una grave compressione e deviazione del cervelletto. La RM ha suggerito un grave innalzamento dell'ICP, quindi il LCS non è stato raccolto. L'animale alla fine della RM è stato sottoposto a terapia chirurgica.

Giorno 240°

L'ovino 2 presentava stato del sensorio depresso e la riduzione della reazione alla minaccia sull'occhio destro. Alla RM l'aumento della cisti, ha causato un effetto massa da moderata a grave sul lobo frontale sinistro suggerendo un aumento localizzato della pressione intracranica. Il LCS non è stato raccolto e la rimozione chirurgica della cisti è stata eseguita immediatamente dopo l'RM.

Procedura chirurgica e la misurazione ICP.

Gli animali sono stati posizionati in decubito sternale, evitando la compressione delle giugulari, con la testa sollevata e fissata ad un supporto per consentire la craniotomia. L'ICP è stata misurata in ciascun animale prima di rimuovere le cisti. Il trasduttore di pressione a fibre ottiche (Codman® microsensor® products 2005-2011 Codman & Shurtleff, Inc. a division of Johnson & Johnson medical Ltd. Pinewood Campus, Nine Mile Ride Wokingham, RG40 3EW United Kingdom) è stato inserito in sede intraparenchimale a 0,5 cm di profondità, attraverso un foro cranico praticato nel cranio, nella regione parieto-temporale, nella parte opposta della cisti. I valori di ICP sono stati: 10 mmHg nella capra, 32 mmHg nell'ovino1, 5mmHg nell'ovino 2. La procedura chirurgica è proseguita eseguendo minicraniectomie (0.8 cm di larghezza) rostrotentoriali e/o suboccipitali, nei siti in cui le cisti erano più superficiali. Dopo la durectomia, la cisti è stata raggiunta attraverso la dissezione del parenchima (fig.n.1A,1B). Ogni cisti è stata ghermita con una klemmer, il liquido cistico è stato aspirato e attraverso una leggera trazione della sua parete, la cisti è stata rimossa completamente. Il parenchima cerebrale è stato ripetutamente lavato con soluzione salina (NaCl 0,9%). La dura è stata suturata con punti nodosi semplici con sutura 3-0 in acido-poliglicolico. A causa della piccole dimensione delle craniectomie, i fori sono stati lasciati vuoti. Si è proceduto, come da routine, ad una sutura per piani. Gli animali hanno ricevuto una terapia antibiotica e una terapia anti-infiammatoria per i 7 giorni seguenti. Tutti gli animali hanno iniziato a mangiare e bere dopo 24 ore. L'esito neurologico è stato considerato eccellente in 10-30 giorni (media 16,6). Le caratteristiche morfometriche dei parassiti erano coerenti con quelli della *T. multiceps* riportati nella descrizione originale di Leske (1780). Le identificazioni morfologiche di cui sopra sono state confermate dal amplificazione molecolare e sequenziamento del gene mitocondriale *cox 1*, come descritto altrove (Varcasia, 2006)

DISCUSSIONE

A conoscenza degli autori, questo è il primo studio in cui si descrive *in vivo* l'evoluzione dell'infestazione del *C. cerebralis* a partire dalla fase acuta alla fase cronica.

Questo studio ha permesso di mostrare la transizione tra la fase acuta e quiescente dell'infestazione. L'anamnesi, e i segni clinici hanno suggerito una reazione infiammatoria multifocale o diffusa, imputabile alla fase acuta dell'infestazione da *Coenurus cerebralis*. La rielvazione di piressia transitoria e disfunzioni del sistema nervoso sono stati legati alla migrazione di metacestode immaturo nel cervello (Scala, 2007). Tuttavia, i risultati della RM e LCS hanno rivelato la presenza concomitante di meningite e piccole cisti, evidenziando il passaggio dalla fase acuta alla fase quiescente.

Le immagini in sequenza della RM hanno permesso di descrivere il modo di crescita del metacestode. Durante la prima risonanza magnetica, tutte le cisti erano situate vicino o alle meningi. Infatti, le oncosfere migrano attraverso il flusso sanguigno meningeo, per poi raggiungere i diversi sito dove si sviluppano in cisti mature (Edwards,1982; Singhi,2011). La predilezione di *C. cerebralis* per lo spazio subaracnoideo sembra sia data da una facilità di nutrimento della cisti dal liquido cerebrospinale. Tra la prima e la seconda risonanza magnetica, una cisti (0.06 cm³ di diametro) è scomparso senza lasciare lesioni residue, come emorragie o tessuto cicatriziale. La letteratura afferma che *C. Coenurus* può morire ed essere attaccato dalla risposta immunitaria prima dell'evolversi della malattia cronica (Scala,2007). La valutazione post-mortem in caso di cenurosi acuta ha dimostrato la presenza di lesioni necrotiche nel cervello, provocate dal metacestode immaturo, di 2-4 mm di diametro, circondato da focolai emorragici fino a 2 mm di larghezza. Tuttavia, il completo riassorbimento della cisti viene descritto qui per la prima volta.

Durante la fase di quiescenza, i sintomi neurologici sono scomparsi in tutti gli animali, mentre le cisti sono cresciute progressivamente. La progressiva crescita delle cisti è stata evidenziata in risonanza magnetica, in assenza di edema perilesionale, emorragia e presa di contrasto (Orioles,2014). In questa fase, anche l'esame citologico del liquor era nel range di normalità. Come riportato da Zobba et al. (2014), LCS normale permette non sempre di escludere la presenza di cenurosi cronica (Zobba, 2014). Questo è un aspetto peculiare della malattia, infatti, dopo l'invasione, il parassita vive all'interno dei tessuti dell'ospite in modo asintomatica, per periodi di tempo prolungati causando alterazioni infiammatorie di scarso

rilievo. Diversi autori affermano che ciò è dovuto all'isolamento creato dalle cisti nei confronti dei tessuti dell'ospite e del sistema immunitario all'interno del sistema nervoso (Singhi 2011; Scala 2006).

La distribuzione delle cisti nelle varie regioni del cervello è in accordo con la letteratura. La maggior parte delle cisti si trovano nella corteccia cerebrale (80,6%), e nel cervelletto (7,3%) e nel talamo (5,7%). Altre localizzazioni sono sporadiche (Gonzalo-Orden 1999). Questa distribuzione principalmente nella corteccia può essere una conseguenza della sua biomassa maggiore rispetto ad altre strutture del SNC, soprattutto nella middle cortex. Il tasso di crescita differente nello stesso animale, probabilmente riflette sia la relativa opportunità per il parassita di raggiungere queste regioni e la diversa capacità di ottenerne un nutrimento. Inoltre, potrebbe essere correlato alla capacità di sviluppo del parassita di crescere senza causare gravi segni clinici che altrimenti verrebbero immediatamente notati (Gonzalo-Orden,1999).

Skerritt aveva suggerito un legame tra sintomatologia e ICP causati dalle dimensioni della cisti (Varcasia 2006). Lo stesso collegamento è stata riportata anche negli esseri umani nel corso di cisti idatidea cerebrale (Baglam,2009). È un dato di fatto che, in tutti gli animali, l'insorgenza della sintomatologia neurologica abbia coinciso con segni di ICP diffusa o localizzata evidenziati in RM. Nell' ovino 1, la risonanza magnetica ha suggerito un aumento diffuso della ICP come confermato dalla misurazione diretta. Nell' ovino 2 e nella capra, le caratteristiche in RM erano indicative di aumento localizzato della ICP nel sito delle cisti, confermato dalla misurazione diretta di ICP. In particolare, nella capra che aveva 3 cisti, i segni in RM erano predittivi principalmente di un grave aumento dell'ICP nella fossa caudale nonostante un valore normale ICP misurato nel proencefalo. La presenza nei ruminanti di una chiara divisione ossea tra fossa cranica e caudale può spiegare perché le variazioni di pressione in una cavità non si trasferiscano necessariamente su quelli vicini. È possibile che la comparsa precoce di gravi sintomi neurologici osservati nella capra siano derivati dalla compressione diretta esercitata dalla cisti tronco cerebrale, provocando l'aumento localizzato della ICP. Questi risultati, insieme con il rapido recupero clinico dopo la rimozione chirurgica della cisti, rafforzano l'ipotesi che la sintomatologia dipenda anche da un aumento diffuso o localizzato dell' ICP. Studi più approfonditi sono necessari per confermare questa ipotesi. Pertanto, a nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta l' ICP in corso di infezione cronica da *Coenurus*. Sarebbe interessante misurare ICP durante l'intero periodo dello studio per chiarire l'esistenza di una relazione tra la crescita del parassita, i sintomi clinici e RM. Tuttavia, questa procedura non è

stata effettuata perché ritenuto troppo rischioso per la salute degli animali. Altri segni di cenurosi acuta e cronica, riportati dalla letteratura sono stati: emorragia retinica e papilledema (Skerritt 1984). La fondoscopia avrebbe potuto permettere di correlare le variazioni del fondo dell'occhio con le caratteristiche in RM durante l'evoluzione della malattia.

CONCLUSIONI

In conclusione, la valutazione clinica e le risonanze magnetiche eseguite in modo sequenziale nei tre piccoli ruminanti ha permesso di approfondire le conoscenze sui vari aspetti della patogenesi dell'infestazione da *C. cerebralis*. Sia la risonanza magnetica che la misurazione diretta dell'ICP hanno suggerito che la sintomatologia può dipendere principalmente da un incremento locale o diffuso di ICP.

BIBLIOGRAFIA

1. Baglam T1, Karatas E, Durucu C, et al.. Primary hydatid cyst of the infratemporal fossa. *J Craniofac Surg* 2009;20:1200-1201
2. Edwards GT, Herbert IV. Observations on the course of *Taenia multiceps* infections in sheep: clinical signs and post-mortem findings. *Br Vet J.* 1982;138:489-500.
3. Gonzalo-Orden JM, Altónaga JR, Díez A, et al. Correlation between MRI, computed tomographic findings and clinical signs in a case of ovine coenurosis. *Vet Rec* 2000; 146: 352–353.
4. Gonzalo-Orden JM, Díez A, Altónaga JR, et al. Computed tomographic findings in ovine coenurosis. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40:441–444.
5. Herbert IV, Edwards GT, Willis JM. Some host factors which influence the epidemiology of *Taenia multiceps* infections in sheep. *Ann Trop Med Parasitol.* 1984;78:243-248.
6. Manunta ML, Evangelisti MA, Burrai GP, et al. Results of magnetic resonance imaging of the brain and skull of sheep with cerebral coenurosis. *Am J Vet Res* 2012; 73:1913-1918.
7. Manunta ML, Evangelisti MA, Varcasia A, et al. What is your neurologic diagnosis? *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240:525–527.
8. Orioles M, Beltran E, Stewart J, et al. Cats: Cerebral coenurosis in a cat. *Vet Rec Case Rep* 2014;2:1.
9. Scala A, Cancedda GM, Varcasia A, et al. A survey of *Taenia multiceps* coenurosis in Sardinian sheep. *Vet Parasitol* 2007; 143(3–4):294–298.
10. Scala A, Varcasia A. Updates on morphobiology, epidemiology and molecular characterization of coenurosis in sheep. *Parassitologia.* 2006 Jun;48(1-2):61-3.
11. Singhi P. Neurocysticercosis. *The Adv Neurol Disord* 2011; 4: 67-81.
12. Skerritt GC, Stallbaumer MF. Diagnosis and treatment of coenuriasis (gid) in sheep. *Vet Rec* 1984; 115:399-403.
13. Varcasia A, Lightowlers MW, Cattoli G, et al. A Genetic variation within *Taenia multiceps* in Sardinia, Western Mediterranean (Italy). *Parasitol Res* 2006; 99: 622–626.
14. Varcasia A, Pipia AP, Arru D, et al. Morphological and molecular characterization of bovine coenurosis in Sardinia, Italy. *Parasitol Res* 2013;. 112(5):2079-82.
15. Varcasia A, Tanda B, Giobbe M, et al. Cystic echinococcosis in Sardinia: farmers' knowledge and dog infection in sheep farms. *Vet Parasitol* 2011;18:335-340.

16. Zobba R, Manunta ML, Evangelisti MA, et al. Cisternal cerebrospinal fluid analysis in 24 sheep with chronic coenurosis. *Veterinaria Italiana* 2014; 50:57-63.

TABELLE

Subjects	Cyst number, distribution	Day 1st	Day 30th	Day 90th	Day 120th	Day 180th	Day 240th
Sheep 1	Cysts number	4	4	4		4	
	Cyst on left parietal lobe (cm ³)	0.17	0.7	2.4		6	
	Cyst on left side of falx cerebri (cm ³)	0.15	1.3	5.5		9.3	
	Cyst on right temporal lobe (cm ³)	0.15	1.08	5.1		46.7	
	Cyst on right frontal lobe (cm ³)	0.0075	0.09	0.3		1.1	
	Comprehensive cists volume (cm ³)	0.48	3.17	13.3		63.1	
Sheep 2	Cysts number	2	1	1		1	1
	Cyst on left frontal lobe (cm ³)	0.06	0.19	2.3		6.63	16.61
	Cyst on right temporal lobe (cm ³)	1.12	0	0		0	0
	Comprehensive cists volume (cm ³)	0.18	0.19	2.3		6.63	16.61
Goat	Cysts number	3	3	3	3		
	Cyst on right parietal lobe (cm ³)	0.1	0.6	5.55	7.4		
	Cyst on left side cerebellum (cm ³)	0.06	0.3	1.5	1.75		
	Cyst in the 4 th ventricle (cm ³)	0.13	0.7	2.7	3.62		
	Comprehensive cists volume (cm ³)	0.3	1.6	9.8	12.8		

Tabella n.1: Progresso delle cisti nel tempo dei tre animali

MATERIALE ICONOGRAFICO



Fig. n. 1A: particolare della chirurgia con evidente lisi ossea

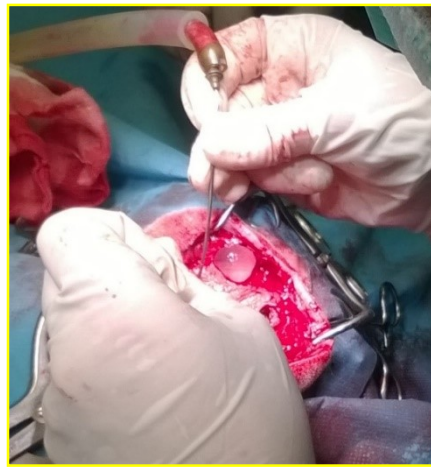


Fig. n. 1B: Rimozione della cisti

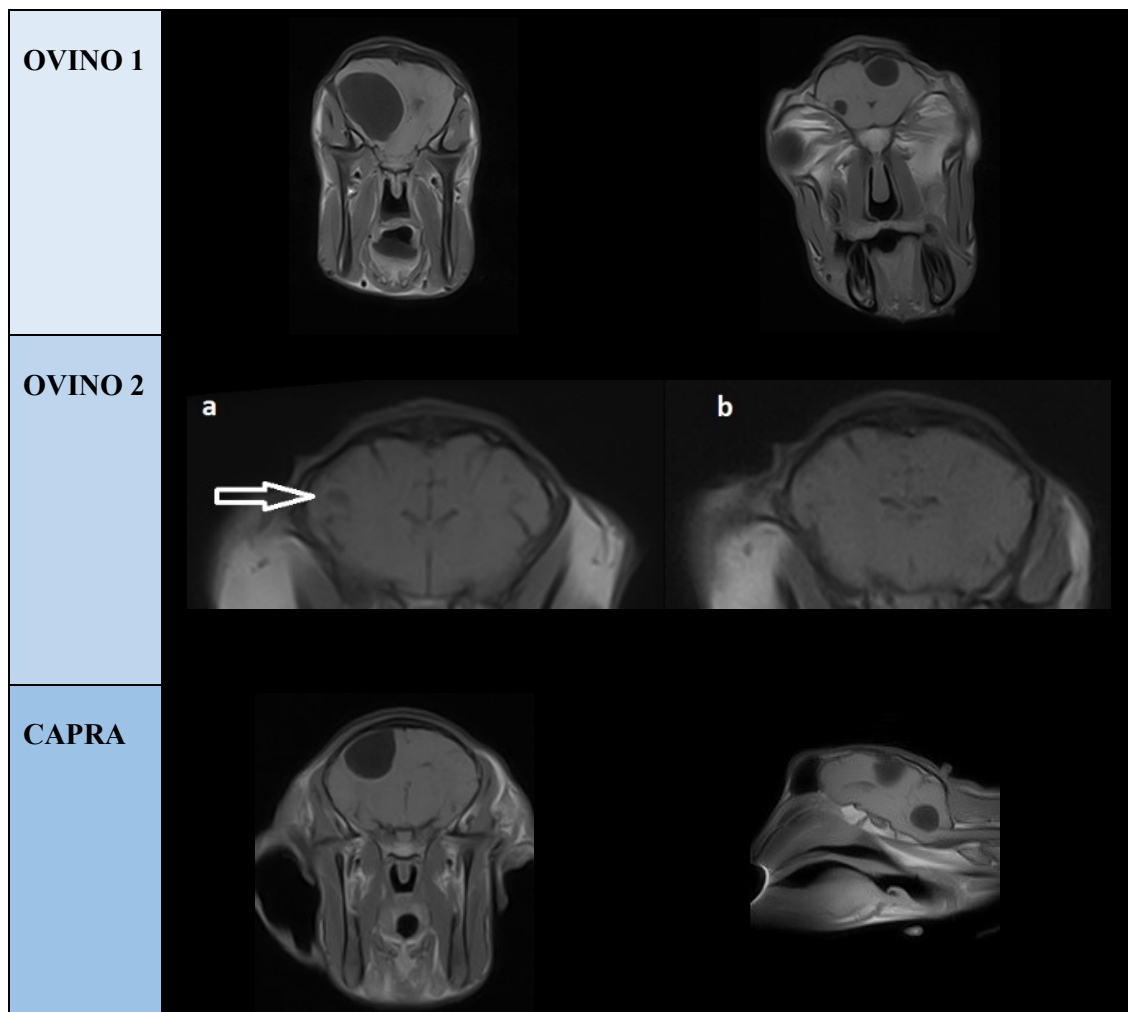


Fig. n. 2: Particolari della RM, notare nell'ovino 2 la scomparsa della ciste.

Sheep 1				
Cyst on the right parietal lobe				
Cyst on the left side of the falx cerebri				
Cysts on the right frontal lobe and on the left parietal lobe				
	Day 1	Day 30	Day 90	Day 180
Sheep 2				
Cyst on the right temporal lobe; Note the cyst in the right temporal lobe (white arrow) and its disappearance in the subsequent study				
Cyst on the left frontal lobe				
	Day 1	Day 30	Day 90	Day 240
Goat				
Cyst on the right parietal lobe				
Cysts on the caudal fossa: one in the 4 th ventricle and one on the left side of the cerebellum				
	Day 1	Day 30	Day 90	Day 120

Fig. n. 3: Sequenze evolutive della cisti in RM

Clinical, CSF and MRI findings during the evolution of the *Coenurus cerebralis* in three small ruminants.

Deiana R.¹, Evangelisti M.A.¹, Varcasia A.², Melosu V.¹, Pipia A.P.², Tamponi C.², Zobba R.³, Ballocco I.¹, Guida L.¹, Mura M.C.¹, Pau M.², Toscri G.², Scala A.², Manunta M.L.¹

¹Department of Veterinary Medicine, Sezione di Clinica Chirurgia, Sassari University, Via Vienna 2, 07100 Sassari.
²Department of Veterinary Medicine, Sezione di Parasitologia, Sassari University, Via Vienna 2, 07100 Sassari.
³Department of Veterinary Medicine, Sezione di Clinica Medica, Sassari University, Via Vienna 2, 07100 Sassari.

Introduction:

Coenurosis cerebralis is a common disease in small ruminants bred with extensive (traditional) methods. The adult worm inhabits the small intestine of canids while the larval stage develops in the central nervous system of sheep and other ungulates.



Aims:

To describe clinical, cerebrospinal fluid (CSF) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) features during *Coenurus cerebralis* infection in two sheep and one goat.

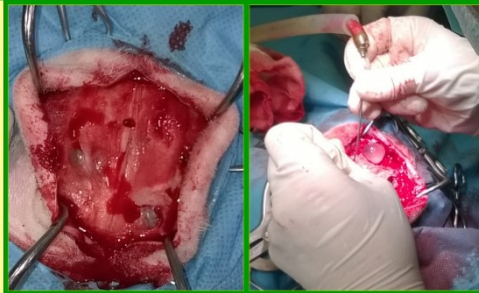
Material and methods:

Two Sarda sheep and one Maltese goat four months old were admitted in Veterinary Teaching Hospital of Sassari University for neurological symptoms with acute onset. Presumptive diagnosis of *Coenurus cerebralis* infection was done. Animals were hospitalized and submitted to sequential clinical, CSF examination and brain MRI in the subsequent 240 days with the aim of studying in vivo the development of cysts. Surgical removal of the cysts were scheduled when symptoms were worse. Direct intracranial pressure (ICP) was measured in each animal before the surgical removal of the cysts. After surgery, morphological and biomolecular characterization of the parasite was carried out.

Results:

All the animals showed progressive clinical and neurological improvement, later neurological symptoms appeared again. Sheep 1 had 4 cysts in the forebrain; sheep 2 had initially two cysts in the forebrain, and after 30 days, one cyst disappeared; the goat had one cyst in the forebrain, one in the cerebellum, and one in the 4th ventricle. Initially, CSF cytological examination was abnormal in sheep 1 and in the goat with a total nucleated cell count of 28/μl and 39/μl respectively, later CSF examination was normal in all the animals. ICP value was increased in sheep 1 and in the normal range in sheep 2 and in the goat.

The morphometrical features of the cysts were consistent with those described for *Taenia multiceps* and also confirmed by the molecular sequencing of *cox1* mitochondrial gene.



Subjects	Cyst number, distribution	Day 1 st	Day 30 th	Day 90 th	Day 120 th	Day 180 th	Day 240 th
Sheep 1	Cysts number	4	4	4	4		
	Cyst on left parietal lobe (cm ³)	0.17	0.7	2.4	6		
	Cyst on left side of falx cerebri (cm ³)	0.15	1.3	5.5	9.3		
	Cyst on right temporal lobe (cm ³)	0.15	1.08	5.1	46.7		
	Cyst on right frontal lobe (cm ³)	0.0075	0.09	0.3	1.1		
	Comprehensive cysts volume (cm ³)	0.48	3.17	13.3	63.1		
Sheep 2	Cysts number	2	1	1	1	1	
	Cyst on left frontal lobe (cm ³)	0.06	0.19	2.3	6.63	16.61	
	Cyst on right temporal lobe (cm ³)	1.12	0	0	0	0	
Comprehensive cysts volume (cm ³)	0.18	0.19	2.3	6.63	16.61		
Goat	Cysts number	3	3	3	3		
	Cyst on right parietal lobe (cm ³)	0.1	0.6	5.55	7.4		
	Cyst on left side cerebellum (cm ³)	0.06	0.3	1.5	1.75		
	Cyst in the 4 th ventricle (cm ³)	0.13	0.7	2.7	3.62		
	Comprehensive cysts volume (cm ³)	0.3	1.6	9.8	12.8		



Conclusion:

To authors' knowledge this is the first time describing in vivo the evolution of *Coenurus Cerebralis* infection in sheep and goat. Sequential MRI allowed to describe interesting features regarding the evolution of the disease, such as the transition in the same animal from the acute to the early quiescent phase, the death of parasitic cyst, parasite different growth rate in the same host. Finally, ICP was measured in each patient.

Bibliografia:
Manunta ML, Evangelisti MA, Burrai GP, et al. Results of magnetic resonance imaging of the brain and skull of sheep with cerebral coenurosis. Am J Vet Res 2012; 73:1913-1918
Scala A, Cancedda GM, Varcasia A, et al. A survey of Taenia multiceps coenurosis in Sardinian sheep. Vet Parasitol 2007; 143(3-4):294-298

Address correspondence to prof. Maria L. Manunta to Imanun@uniss.it.

Fig. n. 4: Poster presentato al congresso Fe.Me.S.P.Rum 2015

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI GENERALI

Scopo di questo studio è stato quello di descrivere, in soggetti colpiti da cenurosi cronica, aspetti clinici, esame del LCR e tasso di sopravvivenza dopo l'asportazione chirurgica della ciste; valutare tali aspetti clinici, in correlazione con le immagini in RM e ICP. In ultimo, descrivere per la prima volta l'evoluzione in vivo della cisti della *T. Multiceps* in tre piccoli ruminanti.

La distribuzione delle cisti nei diversi distretti encefalici è simile a quella riportata in letteratura: la maggioranza dei capi mostrava infatti una cisti singola nel forebrain, e il 26,6% una cisti nel cervelletto; Numerosi sono stati i capi con cisti multiple. Lo studio in RM ha evidenziato significative modificazioni volumetriche e morfologiche delle ossa craniche fin'ora mai segnalate. Difatti, negli animali affetti da cenurosi cerebrale cronica il volume della cavità cranica è risultato essere significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo di controllo. Inoltre gli animali malati mostravano significative modificazioni del tessuto osseo che riflettevano fenomeni di riassorbimento della volta cranica, dell'osso sfenoide e deformazione dell'osso frontale. Tutti questi parametri erano positivamente correlati con il volume della ciste. La ciste si accresce nel cervello secondo le modalità di una massa benigna a lenta crescita permettendo al parenchima di adattarsi.

Per quanto riguarda l'esame del LCR, i risultati del lavoro hanno evidenziato che un esame citologico nella norma non permette di escludere l'assenza della patologia in questione. Quando alterato, l'esame del LCR era caratterizzato da due principali quadri citologici: pleocitosi linfomonocitaria con segni di attivazione dei macrofagi e dei linfociti di entità più o meno eclatante e un solo caso di pleocitosi neutrofilica. La letteratura segnala che nella CC acuta, l'esame del LCR assume un ruolo determinante per aiutare il clinico nella diagnosi di patologia. Infatti durante la fase acuta della CC, l'esame del LCR rileva una marcata pleocitosi neutrofilica, essa sta ad indicare una risposta a stimoli infiammatori e infettivi recenti, e tale quadro si può osservare nella fase successiva alla migrazione delle oncosfere, stadio in cui le cisti si stanno formando e in cui la risposta infiammatoria è massiva. Mentre, per quanto riguarda la pleocitosi linfomonocitaria, è un quadro tipico di un processo infiammatorio in evoluzione o in cronicizzazione. E' probabile che rispecchi le fasi relative alla produzione della reazione immunitaria e successivamente alla cronicizzazione della patologia. Tale metodo potrebbe aiutare a sospettare infezioni parassitarie, quando sono presenti alterazioni, quali la presenza di eosinofili.

Nella letteratura è riportata una mortalità che varia tra il 17% e il 46%, in questo lavoro è stata del 25 %, così distribuita: l' 8 % subito dopo l'RM, 14% entro le 48 ore post-chirurgia e solo un soggetto (2 %) è deceduto dopo 7 giorni. La mortalità a breve termine post-chirurgica è stata del 14 % e la mortalità a lungo termine del 2 % . La significativa riduzione della percentuale di mortalità dopo la rimozione della ciste, è a nostro avviso da imputare all'impiego della diagnostica per immagini avanzata nella identificazione della sede della cisti. Questo ha permesso di modificare drasticamente le procedure chirurgiche con l'esecuzione di una minicraniectomia sul punto in cui la cisti era più superficiale riducendo così il danno tissutale e al tempo stesso ridurre la durata del tempo di chirurgia. Gli animali sopravvissuti (75%) hanno presentato un rapido recupero clinico e una completa risoluzione della sintomatologia neurologica. La mortalità maggiore è stata osservata nelle prime ore post-chirurgia, ed è stata prevalente nei primi anni. A nostro avviso questo è da imputare a due aspetti: il perfezionamento della manualità del chirurgo e la migliore selezione del paziente. Come in tutte le procedure operatore-dipendente anche la chirurgia risente dell'esperienza del chirurgo. Il perfezionamento della pratica ha permesso di ridurre complicanze quali emorragie intra-operatorie e manipolazione prolungata del tessuto cerebrale. Per quanto riguarda la selezione del paziente, nei tempi passati si tendeva ad operare il capo solo quando la sintomatologia era molto grave per migliorare le chance di individuazione della cisti. Con l'uso della RM è possibile, anzi è auspicabile esaminare il capo quando ancora si trova in buone condizioni di salute in modo che possa affrontare la chirurgia con un rischio minore.

Le RM di controllo hanno mostrato modificazioni post-chirurgiche all'asportazione della ciste ancora non descritte in questa patologia. L'idrocefalo ex vacuo con dilatazione del sistema ventricolare e degli spazi sub-aracnoidei, era osservabile 48 ore dopo la chirurgia e costituisce una normale risposta dell'organismo per colmare gli spazi vuoti e compensare le modificazioni pressorie intracraniche. La cavità residua di dimensioni inferiori alla ciste conteneva liquido infiammatorio e, con le pareti collassate, non esercitava più un grave effetto massa sui tessuti circostanti. Tutti questi sono eventi fisiologici legati al trauma chirurgico e al processo infiammatorio ripartivo sono regrediti progressivamente nell'arco di 14 - 28 giorni. L'unico riferimento a quadri necroscopici e istopatologici post-chirurgici è di Kelly (1993), su un unico caso, nel nostro studio, ancora in fase di sviluppo, le lesioni riscontrate a 5 e 15 giorni sono quasi sovrapponibili, con la presenza di una cavità cistica contenente materiale amorfo eosinofilo,

circondato da numerosi linfociti in preda a fenomeni degenerativi e da una massiva reazione infiammatoria linfocitaria che col tempo tenderà a diminuire.

Il secondo capitolo ci permette una migliore comprensione circa la patogenesi della cenurosi cerebrale cronica, e può aiutarci a spiegare alcune caratteristiche sull'evoluzione della ICP in corso di patologie a lenta evoluzione. Il volume della cavità cranica è significativamente più grande nelle pecore colpite rispetto animali sani come riportato in precedenza da Manunta (2012). Il valore diretto di ICP è risultato significativamente aumentato negli animali malati rispetto agli animali sani. Tuttavia, solo in 7 ovini su 17 avevano un valore superiore alla norma; in tutti gli altri casi il valore dell'ICP rientrava nel range, ma era vicino al limite superiore. Questa osservazione potrebbe essere dovuta all'attivazione di diversi meccanismi di compensazione. Questa teoria è supportata dai risultati soggettivi ottenuti in risonanza magnetica del presunto aumento di ICP, rilevati in tutti gli animali colpiti, e dalla debole correlazione osservata tra valore diretto di ICP, segni in RM e volume della cisti. I risultati di questo studio hanno rivelato che il punteggio neurologico era positivamente correlato al valore ICP.

Per quanto riguarda l'ultimo capitolo, a conoscenza degli autori, questo è il primo studio in cui si descrive *in vivo* l'evoluzione dell'infestazione del *C. cerebralis* a partire dalla fase acuta alla fase cronica. Questo studio *in vivo* ha permesso di mostrare la transizione tra la fase acuta e quiescente dell'infestazione. Le immagini in sequenza della RM hanno permesso di descrivere il modo di crescita del metacestode. Durante la prima risonanza magnetica, tutte le cisti erano situate vicino alle meningi. Tra la prima e la seconda RM, una cisti (0.06 cm³ di diametro) è scomparsa senza lasciare lesioni residue, come emorragie o tessuto cicatriziale. Sarebbe interessante misurare ICP durante l'intero periodo dello studio per chiarire l'esistenza di una relazione tra la crescita del parassita, i sintomi clinici e RM. Sia la risonanza magnetica che la misurazione diretta dell'ICP hanno suggerito che la sintomatologia può dipendere principalmente da un incremento locale o diffuso di ICP.

In conclusione, assodato che l'ovino si infesta in giovane età e che, a differenza di altre specie, le fisi delle ossa craniche si chiudono molto tardi (alcune attorno ai 7 anni), è possibile che lo sviluppo del parassita adulto costituisca un incentivo ulteriore per la deposizione di tessuto osseo lungo le suture del cranio e allo stesso tempo induca fenomeni di riassorbimento osseo. Fenomeni di macrocrania e/o curvatura delle ossa frontali sono stati osservati in bambini con fontanelle e/o linee di sutura non ancora saldate in caso di lesioni cistiche o idrocefalo. Questi

reperti costituiscono un corollario dell'estrema tollerabilità delle ossa del cranio del bambino. In questo studio sono stati individuati nella maggior parte degli animali sia fenomeni di lisi focale sia lisi generalizzata che tuttavia non erano osservabili all'esame clinico. E' possibile che l'esteriore conformazione non venga alterata in quanto le modificazioni ossee interessano soprattutto la faccia interna della cavità cranica e dato che le deformazione delle ossa frontali verrebbe mascherata dai sovrastanti seni frontali. Indubbiamente sarà necessario effettuare studi con metodiche diagnostiche più adatte allo studio dell'osso quali la TC.

Da un punto di vista strettamente parassitologico ed epidemiologico i risultati di questo studio suggeriscono che l'assottigliamento della teca ossea possa rappresentare un ulteriore meccanismo del parassita che in questo modo può essere raggiunto più facilmente dall'ospite definitivo.

La valutazione clinica, la risonanza magnetica e la misurazione diretta dell'ICP le risonanze magnetiche hanno permesso di approfondire le conoscenze sui vari aspetti della patogenesi dell'infestazione da *C. cerebralis* e hanno suggerito che la sintomatologia può dipendere principalmente da un incremento locale o diffuso di ICP.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che hanno svolto un ruolo fondamentale nella stesura della tesi con suggerimenti, critiche ed osservazioni: a loro va la mia gratitudine.

A me spetta la responsabilità per ogni errore contenuto in questa tesi.

Ringrazio anzitutto la Prof.ssa, Relatore, M. Lucia Manunta, senza il suo supporto e la sua guida questa tesi non sussisterebbe.

Proseguo col ringraziare la Dott.ssa M. Antonietta Evangelisti, la Dott.ssa Rosanna Zobba, il Dott. Giovanni Burrai, la sezione di Parassitologia Veterinaria, in particolare il Dott. Antonio Varcasia e la Dott.ssa Maria Paola Pipia che hanno contribuito alla realizzazione di questa tesi.

Ringrazio l'Istituto Zooprofilattico della Sardegna, in Particolare il Dott. Ciriaco Ligios, la Dott.ssa Maria Giovanna Cancedda e il Dott. Davide Pintus.

Ringrazio il Direttore del Dipartimento Prof. Eraldo Sanna Passino e il Direttore della scuola di Dottorato in Scienze Veterinarie Prof. Sergio Ledda.

Un ringraziamento particolare va ai colleghi ed agli amici che mi hanno aiutato e incoraggiato a concludere questo lavoro.