



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI**

**Dipartimento di Medicina Veterinaria**

**Corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Veterinarie**

**Curriculum in Riproduzione, Patologia, Allevamento e Benessere Animale**

**(XXXVI Ciclo)**

**LA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL CANE  
E NEL GATTO COME SPIA DI INCREMENTO  
DELLA PRESSIONE ENDOCRANICA:**

**Analisi su pazienti sani e pazienti affetti  
da patologia intracranica.**

**Relatore:  
Professoressa Maria Lucia  
Manunta**

**Tesi di:  
Dottoressa Elisa  
Farinelli**

**Correlatore:  
Dottoressa Maria Antonietta  
Evangelisti**



# INDICE

<b>PREMESSA .....</b>	<b>1</b>
<b>SCOPO DEL LAVORO .....</b>	<b>4</b>
<b>1. CAPITOLO I: INTRODUZIONE</b>	
1.1 ORIGINE E ANATOMIA DEL NERVO OTTICO .....	5
1.2 PATOLOGIE DEL NERVO OTTICO .....	8
1.3 IL TRAUMA CRANICO .....	11
<b>2. CAPITOLO II</b>	
2.1 L'IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	18
2.2 L'IPERTENSIONE ENDOCRANICA CAUSATA DA LESIONI INTRACRANICHE OCCUPANTI SPAZIO .....	21
2.3 DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELL'IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	23
<b>3. CAPITOLO III:</b>	
ECOGRAFIA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO .....	30
<b>4. CAPITOLO VI: STATO DELL'ARTE</b>	
4.1 MISURAZIONE ECOGRAFICA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL CANE SANO .....	35
4.2 MISURAZIONE ECOGRAFICA TRANSPALPEBRALE DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL CANE SANO ..	36
4.3 RELAZIONE TRA IL RAPPORTO DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO E IL DIAMETRO TRASVERSALE DELL'OCCHIO E CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DEI CANI .....	38
4.4 MISURAZIONE ECOGRAFICA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SINTOMI DI ICH .....	40
4.5 CORRELAZIONE TRA MISURAZIONI ULTRASONOGRAFICHE DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO, ETÀ E PESO CORPOREO IN CAVALI CLINICAMENTE SANI .....	41
4.6 RIPETIBILITÀ DELL'ESAME ULTRASONOGRAFICO DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO	

NEL GATTO ADULTO: CONFRONTO TRA GATTI SANI E GATTI AFFETTI DA PRESUNTA IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	42
--	----

## **5. CAPITOLO V: MATERIALI E METODI**

5.1 STUDIO SUL CANE SANO .....	46
5.2 STUDIO SUL GATTO SANO .....	49
5.3 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN PAZIENTI FELINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	52
5.4 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN UN PAZIENTE CANINO CON SEGNI CLINICI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	54
5.5 MISURAZIONE DIRETTA PRESSIONE INTRACRANICA E DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	55

## **6. CAPITOLO VI: RISULTATI**

6.1 STUDIO SUL CANE SANO .....	60
6.2 STUDIO SUL GATTO SANO .....	63
6.3 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO PAZIENTI IN FELINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	68
6.4 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN UN PAZIENTE FELINO E UN PAZIENTE CANINO CON SEGNI CLINICI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	70
6.5 MISURAZIONE DIRETTA PRESSIONE INTRACRANICA E DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA .....	70

## **7. CAPITOLO VII:**

DISCUSSIONE .....	74
-------------------	----

## **8. CAPITOLO VIII:**

**CONCLUSIONI ..... 80**

**BIBLIOGRAFIA 81**

## PREMESSA

Uno dei primi utilizzi degli ultrasuoni in Medicina umana, nel campo dell'oftalmologia, è stato per indagare la biometria oculare, soprattutto per misurare le dimensioni assiali dell'occhio e per determinare la posizione dei componenti intraoculari<sup>1</sup>.

Mediante l'utilizzo dell'ecografia, è possibile effettuare anche la misurazione del diametro della guaina del nervo ottico e, in medicina umana, tale misurazione, è stata utilizzata come indicatore di malattie neurologiche, con cambiamento della pressione intracranica, e in caso di malattie oculari<sup>2</sup>.

Come hanno riportato *Hansen et al.*<sup>3</sup>, la guaina del nervo ottico umano ha sufficiente elasticità da consentire una dilatazione rilevabile in risposta all'ipertensione intracranica. Infatti, anatomicamente parlando, il nervo ottico è un'estensione del sistema nervoso centrale, la cui guaina è in continuità con la dura madre ed è circondato da uno spazio subaracnoideo intraorbitale che consente al liquido cerebrospinale di fluire liberamente tra lo spazio intracranico e il nervo ottico.

In medicina veterinaria, sono stati precedentemente investigati, attraverso l'utilizzo degli ultrasuoni, l'anatomia e la biometria degli occhi di cani, gatti, cavalli, pecore e bovini<sup>4,35,5,6</sup>, ma, tali studi, si limitavano alle dimensioni e alle componenti intraoculari. In uno studio effettuato nel gatto persiano da *Mirshahi A. et al*<sup>35</sup>, per esempio, l'ecografia della biometria oculare è stata utilizzata, oltre che per verificare la fattibilità della tecnica in questa specie, per individuare se ci fossero delle correlazioni tra la grandezza delle strutture oculari e alcune variabili; i risultati hanno mostrato che: i

parametri oculari non erano correlati con il sesso, un parametro oculare (la camera vitrea) era correlato positivamente con l'età e, infine, alcuni parametri oculari erano correlati positivamente con la circonferenza della testa; infine, gli autori di questo studio si aspettavano che, le strutture oculari del gatto persiano fossero più grandi rispetto a quelle dei gatti domestici di razza mista, avendo un cranio rotondo con riduzione della lunghezza del muso e della scatola cranica ma, invece, sono risultate più piccole rispetto alle misurazioni riportate da un altro studio, per i gatti di razza mista<sup>42</sup>.

Negli anni successivi, sono stati effettuati altri studi, i quali avevano diversi obiettivi come, standardizzare la tecnica di misurazione ecografica della guaina del nervo ottico in soggetti sani, provare a ricercare delle correlazioni tra il diametro della guaina del nervo ottico e alcune variabili come la razza, il sesso, il peso e l'età<sup>2</sup> e per cercare di definire dei range di normalità da prendere come riferimento<sup>7</sup>.

L'aumento della pressione intracranica è una condizione che può essere causata da diverse patologie, sia acute che croniche, ed è sospettato, soprattutto in caso di patologie acute come il trauma cranico, in pazienti con alterazione della coscienza, con riflessi pupillari alterati, con deficit nei riflessi del tronco cerebrale, e alterazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio e il sistema cardiovascolare<sup>26</sup>. Diagnosticare e trattare tempestivamente l'ipertensione intracranica è fondamentale per la gestione di pazienti con malattie neurologiche e/o sistemiche, poiché questa condizione porta a un rapido declino delle condizioni cliniche generali e dello stato neurologico del paziente; le conseguenze di un aumento eccessivo della pressione intracranica possono essere erniazione cerebrale, con insufficienza respiratoria fino a causarne la morte<sup>30</sup>.

Le modalità per la misurazione della pressione intracranica disponibili si dividono in metodiche invasive, o dirette, e non invasive, o indirette. Le metodiche invasive dirette sono anche quelle che permettono una valutazione oggettiva della pressione intracranica ma non consentono una valutazione rapida, necessaria per interventi tempestivi e potenzialmente salvavita. La pressione intracranica diretta può essere misurata attraverso l'utilizzo di trasduttori subdurali, intraventricolari o intraparenchimali a fibre ottiche, lasciati in situ per circa 48 ore per monitorare le variazioni della pressione intracranica; tale metodica non è comunemente usata in medicina veterinaria, poiché richiede tempo, attrezzature adeguate e personale qualificato, e bisogna considerare il rischio, su un paziente potenzialmente instabile, di una anestesia generale, di infezione ed emorragia.

In medicina veterinaria, considerando le motivazioni sopracitate, la valutazione ecografica della guaina del nervo ottico potrebbe essere individuata come metodica alternativa alla misurazione diretta, per la diagnostica ma soprattutto per il monitoraggio dell'ipertensione intracranica; questa metodica, indiretta e non invasiva, è economica e quasi sempre disponibile, ripetibile e rapida, e priva di effetti collaterali per il paziente.



## SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo del progetto di dottorato era quello di valutare l'uso della misurazione ecografica della guaina del nervo ottico (ONSD), per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione intracranica, nel cane e nel gatto. Sulla base delle conoscenze disponibili in letteratura, ci siamo posti diversi obiettivi tra cui:

- Individuare, separatamente nel cane e nel gatto, se ci fosse una correlazione tra l'ONSD e alcune variabili morfologiche. Per il cane, data la grande variabilità tra le razze e all'interno della stessa razza, le variabili morfologiche erano la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo e il Body Condition Score (BCS), la larghezza e la lunghezza del cranio, la lunghezza del muso, l'indice cefalico totale e la circonferenza del cranio. Per il gatto, oltre alle variabili morfologiche come la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo, la misurazione della circonferenza della testa, ci siamo chiesti se, la sedazione, potesse avere degli effetti sull'ONSD.
- Descrizione di casi clinici di pazienti, felini e canini, con segni clinici riferibili ad ICH.

# CAPITOLO I

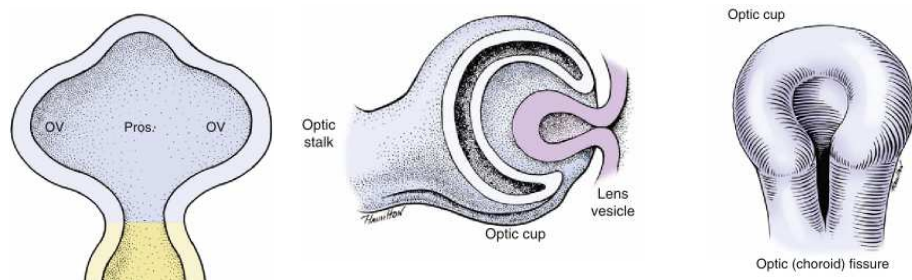
## INTRODUZIONE

In questo capitolo introduttivo viene fatta una breve descrizione dell'anatomia del nervo ottico e le principali patologie che lo riguardano, ponendo particolare attenzione al trauma cranico e le sue conseguenze, in quanto, tra le patologie acute, è quella che causa più frequentemente l'aumento della pressione intracranica.

### • 1.1 ORIGINE E ANATOMIA DEL NERVO OTTICO

Il Nervo Ottico è un tratto del Sistema Nervoso Centrale (CNS) poiché deve la sua origine all'interno della coppa ottica (estensione della porzione rostrale del tubo neurale che forma il prosencefalo). La sua funzione è quella di trasmettere al cervello gli impulsi nervosi che si generano a livello della retina.

*Immagine 1*



*Sviluppo del globo oculare. optic cup, coppa ottica; OV, vesciche ottiche; Pros., prosencefalo. Immagini tratte dal libro De Lahunta's Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.*

La coppa ottica si sviluppa a partire dalle vescicole ottiche, evaginazioni del tubo neurale che crescono lateralmente e, ad un certo punto dell'embriogenesi, si invaginano portando appunto alla formazione della coppa ottica. La coppa ottica si allontana progressivamente dal prosencefalo, ma resta connessa attraverso il peduncolo ottico, che fornisce un percorso per gli assoni del nervo ottico che entrano nel cervello. Le due pareti della coppa ottica si differenziano nelle due porzioni della retina, esterna e interna (*Immagine 1*).

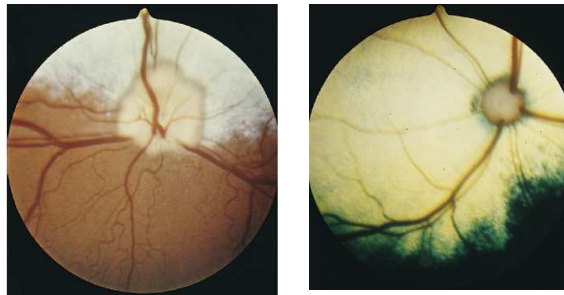
Uno degli strati cellulari della parete interna della retina è formato da neuroni gangliari i cui assoni percorrono il peduncolo ottico e crescono attraverso di esso per raggiungere il cervello e formare il nervo ottico; gli assoni di questi neuroni sono mielinizzati dall'oligodendrogliia della cresta ottica e, questa mielinizzazione, origina dal disco ottico e procede fino al cervello<sup>19</sup>. Per questo motivo, il termine nervo ottico è improprio perché un nervo è definito come un fascio di assoni fuori dal Sistema Nervoso centrale e mielinizzati dalle cellule di Schwann.

Il nervo ottico è un componente della tunica interna dell'occhio, assieme alla retina e al disco ottico.

Il disco ottico, anche noto come "papilla ottica" o "testa del nervo ottico", è un'area anatomica situata nella retina, in prossimità del polo posteriore dell'occhio. Negli animali domestici assume diverse grandezze, forme e diverse localizzazioni a seconda della specie così come varia tra le razze, da rotondo a

ovale a triangolare; a variare è anche l'organizzazione dei vasi sanguigni e anche il suo grado di mielinizzazione, essendo più sviluppato nel cane e meno nei bovini; nel gatto, per esempio, il disco ottico è piccolo, rotondo e i vasi sanguigni si localizzano lungo il margine; nel disco ottico del cane, che presenta un grado di mielinizzazione elevato, i vasi sanguigni si localizzano al centro del nervo ottico (*Immagine 2*). Il disco ottico rappresenta l'origine anatomica del nervo ottico, area in cui gli assoni delle cellule gangliari della retina si raccolgono per formare il nervo.

*Immagine 2*



*Fondo dell'occhio di un cane di media taglia. Notare l'abbondante mielinizzazione del disco ottico. Le vene sono situate al centro del disco ottico.*

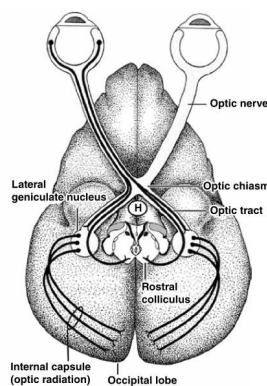
*Fondo di un occhio di gatto. Il disco ottico è piccolo, e tutti i vasi sanguigni sono al margine del disco ottico.*

*Immagini tratte dal libro De Lahunta's Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.*

Il Nervo Ottico procede caudalmente nell'orbita circondato dalle meningi, dai muscoli extraoculari e dalla periorbita. Entra nel cranio attraverso il canale ottico dell'osso presfenoide e si unisce al chiasma ottico ventralmente all'aspetto rostrale dell'ipotalamo e rostralmente all'ipofisi; da questo punto in poi il suo percorso continua come tratto ottico. La maggior parte delle fibre del nervo ottico decussa al chiasma ottico per confluire nel tratto controlaterale mentre la

restante percentuale di fibre del nervo ottico non decussa e confluisce nel tratto ottico omolaterale<sup>19</sup> (*Immagine 3*); per questo motivo, un danno ad un solo nervo ottico esiterà in deficit della vista nell'occhio di pertinenza di quel nervo ottico mentre un danno al livello del chiasma ottico esiterà in deficit della vista in entrambi gli occhi<sup>19</sup>.

*Immagine 3*



*Percorso del nervo ottico (optic nerve), dalla retina al chiasma ottico (optic chiasm) e del tratto ottico (optic tract). Descrizione della decussazione delle fibre a livello del chiasma ottico. Immagine tratta dal libro Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*

Il nervo ottico è un'estensione del CNS poiché è circondato da uno spazio subaracnoideo intraorbitale e dalle meningi<sup>51</sup>; le estensioni della pia madre invece corrono all'interno del nervo come dei setti. Pertanto, è soggetto agli stessi cambiamenti di pressione del compartimento intracranico e può essere influenzato da malattie specifiche del SNC.

- **1.2 PATOLOGIE DEL NERVO OTTICO<sup>21</sup>**

Il nervo ottico può essere interessato da diverse patologie, che possiamo classificare in congenite o acquisite; tra le patologie congenite ricordiamo l'aplasia, l'ipoplasia e il coloboma; tra le patologie acquisite ricordiamo la neurite ottica, l'atrofia del nervo ottico e i traumi:

- L'IPOPLASIA/APLASIA DEL NERVO OTTICO

L'ipoplasia e l'aplasia del nervo ottico sono delle condizioni che si presentano quando il nervo ottico è più piccolo del normale (ipoplasia) o non si sviluppa completamente (aplasia); è stata riscontrata negli esseri umani ma anche negli animali come cani, gatti e cavalli, in assenza di altre patologie a carico del SNC e dell'occhio. Le cause esatte di questa patologia non sono sempre chiare e possono variare, così come può variare il grado di ipoplasia, che può interessare solamente una delle meningi o il nervo nella sua totalità; ci sono alcuni fattori che possono favorire l'insorgenza di questa patologia, inclusi fattori genetici, tossici o ambientali durante lo sviluppo fetale. I sintomi e la gravità dell'ipoplasia del nervo ottico possono variare da un individuo all'altro; ci sono individui che possono mantenere una visione relativamente normale, mentre altri possono presentare gravi deficit visivi. L'aplasia completa invece è più rara e può essere riscontrata in individui con microftalmia.

- COLOBOMA

Il coloboma è una patologia rara caratterizzata da una incompleta chiusura della fessura ottica lungo la superficie ventrale del disco ottico e del globo oculare; è caratterizzato dalla presenza di una ampia apertura

molto più estesa rispetto alle dimensioni del disco ottico. C'è anche un coloboma atipico che si può verificare in un punto qualsiasi del disco ottico ed è caratterizzato dalla presenza di piccoli fori sul disco ottico, il quale presenta delle dimensioni normali.

- LA NEURITE OTTICA

La neurite ottica è l'infiammazione del nervo ottico e può verificarsi in tutte le specie e in qualsiasi punto del nervo; da un punto di vista eziologico ha diverse cause: diverse patologie, tra cui infezioni, localizzate o patologie sistemiche, infiammazioni autoimmuni e neoplasie, ma anche da sostanze tossiche, da reazioni di ipersensibilizzazione e da traumi.

- ATROFIA DEL NERVO OTTICO

Anche questa patologia si osserva in tutte le specie e può essere monolaterale o bilaterale. Può essere spontanea, secondaria a neurite ottica e post-traumatica.

- DANNI AL NERVO OTTICO

Un danno al nervo ottico può verificarsi in qualsiasi specie in seguito, per esempio, ad un trauma cranico. Infatti, quando la testa in movimento colpisce un oggetto, la testa si ferma ma gli occhi continuano a muoversi; questo movimento potrebbe causare un allungamento dei nervi ottici. In seguito al trauma si verifica l'edema del nervo ma, la porzione all'interno del canale ottico è limitata dalla parete ossea e gli assoni possono

degenerare a causa della pressione esercitata dall'edema. Tra gli animali sono maggiormente a rischio, per esempio, i cavalli a causa della lunghezza dei canali ottici poiché, di solito, è colpita la parte del nervo ottico che attraversa il lungo canale ottico. Nel gatto ci sono più probabilità che un allungamento del nervo ottico, in seguito ad un trauma, causi un danno al chiasma ottico con conseguente atrofia del nervo ottico controlaterale perché, in questa specie, il nervo ottico è più corto rispetto a quello del cane.

- **1.3 IL TRAUMA CRANICO**

Il trauma cranico (Traumatic Brain Injury - TBI) è un danno strutturale o un'alterazione funzionale dell'encefalo, causato da forze esterne<sup>25</sup> e che si può verificare in seguito a incidenti stradali, cadute o scontri con altri animali, ferite penetranti o da arma da fuoco<sup>26</sup>. Il trauma cranico traumatico (TBI) è, sia negli esseri umani che negli animali di piccole dimensioni, associato a un'elevata e acuta mortalità<sup>27</sup>, anche se una corretta gestione può ridurre il danno neurologico e la mortalità.

Le alterazioni causate da un TBI hanno una evoluzione che può essere classificata in lesioni primarie e lesioni secondarie. La lesione primaria, che può interessare direttamente il parenchima e/o il comparto vascolare, si verifica immediatamente dopo il trauma ed è causata direttamente dall'agente traumatico<sup>26,28</sup>. In base alla forza e alla velocità del trauma, il danno del parenchima è suddiviso in: commozione cerebrale, contusione cerebrale e



lacerazione cerebrale<sup>28</sup>; la commozione cerebrale non è associata a lesioni istopatologiche ed è caratterizzata da una breve perdita di coscienza; la contusione è un'emorragia del parenchima cerebrale associata a edema, può essere localizzata direttamente sotto il sito dell'impatto, sul lato opposto o in entrambi<sup>29</sup>; la lacerazione è la lesione primaria più grave caratterizzata da una rottura del parenchima cerebrale, associata a ematomi che causano compressione e segni clinici neurologici. Il danno ai vasi sanguigni può causare emorragia intracranica, edema vasogenico e diminuita perfusione cerebrale.

La lesione secondaria inizia di solito entro minuti o giorni dal trauma ed è caratterizzata da processi biochimici e infiammatori, che si instaurano nel tessuto cerebrale<sup>26,28</sup> e che contribuiscono alla morte cellulare neuronale. Immediatamente dopo il trauma c'è un eccessivo rilascio di neurotrasmettitori eccitatori che esita nella produzione di radicali liberi dell'ossigeno e dell'idrogeno con conseguente danno ossidativo, e un rilascio di citochine pro-infiammatorie che perpetuano il danno nei minuti o giorni successivi al trauma. In risposta all'edema e all'emorragia del danno primario si instaurano ischemia e ipossia del parenchima cerebrale.

Nel TBI, le lesioni primarie e le lesioni secondarie, determinano la formazione di edema cerebrale, il quale rappresenta una delle principali cause di aumento della pressione intracranica<sup>28</sup>. L'edema cerebrale è caratterizzato da un aumento del volume del tessuto cerebrale per un incremento del suo contenuto di acqua in sede prevalentemente extracellulare o intracellulare.

Gli approcci clinici dovrebbero basarsi sulla prevenzione, il riconoscimento e il trattamento delle lesioni secondarie<sup>26</sup>. L'obiettivo primario della gestione della terapia intensiva del TBI è quello di prevenire e curare il danno ischemico secondario e tutto ciò che ne consegue, cercando di mantenere la perfusione cerebrale e soddisfare le esigenze metaboliche del cervello. Quando si accoglie un paziente con un sospetto di trauma cranico, bisogna valutare tutti i parametri vitali, stabilizzare le sue condizioni e prevenire il danno neurologico acuto; bisogna tenere conto del fatto che il paziente con trauma cranico è spesso un paziente politraumatizzato e può presentare altri tipi di lesioni di cui bisogna tenerne conto. La gestione del paziente inizia con una valutazione globale per valutarne lo stato del sensorio, la presenza di attività respiratoria e circolatoria. Successivamente si effettua una valutazione più approfondita, tra cui un esame neurologico completo, per individuare la localizzazione e la gravità della lesione, che sarà effettuato più volte per valutare la progressione del trauma e l'efficacia della terapia messa in atto; in questa valutazione è compresa la valutazione del sistema nervoso centrale attraverso la Glasgow Coma Scale modificata (MGCS). La MGCS deriva dalla medicina umana ed è stata modificata per essere utilizzata in medicina veterinaria. Con questo esame si valutano tre parametri neurologici: il livello di coscienza, i riflessi del tronco cerebrale e l'attività motoria; ad ogni parametro viene dato un punteggio da 1 a 6, alla fine si ottiene un punteggio totale compreso tra 3 e 18; i pazienti con valori più alti hanno una prognosi migliore. Questo test è utilizzato per un monitoraggio seriale ed accurato, ed è un valido strumento prognostico nel TBI (anche se, in medicina veterinaria, è validato solo per le prime 24 h)<sup>23</sup>.

In caso di TBI, la diagnostica per immagini avanzata è utilizzata maggiormente dopo la stabilizzazione del paziente ed è indicata nei casi in cui non ci sia una risposta alla terapia o ci sia un peggioramento clinico successivamente al trauma. In medicina umana la tomografia computerizzata (TC) è utilizzata come primo approccio poiché permette di evidenziare bene, e in tempi abbastanza rapidi, le fratture della scatola cranica e le emorragie acute ma anche tutte quelle lesioni che possono causare un aumento della pressione intracranica; anche in medicina veterinaria può essere utilizzata come prima approccio in quanto, soprattutto in animali in stato comatoso, può essere effettuata senza anestesia generale. La risonanza magnetica (RM) invece, può essere utilizzata successivamente per mettere in evidenza le lesioni non rilevabili in TC, per controllare l'evoluzione morfologica delle emorragie e degli ematomi e per avere delle informazioni dal punto di vista prognostico. In uno studio retrospettivo, pubblicato nel 2015 ed effettuato su animali randagi con trauma cranico, si è visto che la RM permetteva di identificare, natura, sede ed estensione delle lesioni, di selezionare i pazienti chirurgici e di decidere se intensificare o meno la terapia in pazienti che, al momento dello studio, presentavano i segni di aumento della pressione intracranica; inoltre, la risonanza magnetica ha mostrato una correlazione statistica con la valutazione clinica<sup>22</sup>.

## TRATTAMENTO E GESTIONE DEI PAZIENTI CON TRAUMA CRANICO

Successivamente alla prima valutazione bisogna procedere con la stabilizzazione clinica del paziente impostando una terapia per correggere l'ipotensione, l'ipovolemia e per tenere sotto controllo la pressione arteriosa, data la sua

correlazione con l'andamento della pressione endocranica. Viene impostata una fluidoterapia di rianimazione con colloidali o cristalloidi e monitoraggio della pressione arteriosa prima, durante e dopo la terapia; generalmente si preferiscono le soluzioni colloidali che necessitano di volumi inferiori e hanno una durata d'azione di alcune ore, hanno un effetto osmotico che aiuta a ridurre l'edema cerebrale e migliorano la perfusione cerebrale. Un fattore negativo per quanto riguarda l'uso dei colloidali, è che possono essere utilizzati una volta che il paziente è stabile emodinamicamente e bisogna tenere sotto controllo gli elettroliti ematici, per correggere eventuali squilibri. Quando la fluidoterapia non sortisce gli effetti desiderati, si possono impostare altre terapie oppure modificare quelle già in atto, per ripristinare un circolo efficace (amine vasoattive come la dopamina), per migliorare la gittata cardiaca (dobutamina) e per controllare la pressione (regolazione dei fluidi o utilizzo dell'amlodipina).

Sia in medicina umana che in medicina veterinaria, sono stati effettuati vari studi che mettevano a confronto l'utilizzo del mannitolo e della soluzione salina ipertonica per la terapia del trauma cranico; uno di questi, pubblicato nel 2017 da *Ballocco I. et al.*<sup>24</sup>, effettuato su due gatti e un cane, aveva come obiettivo quello di mettere a confronto l'utilizzo del mannitolo al 18% e della soluzione salina ipertonica al 3% in caso di trauma cranico grave; la popolazione era ridotta ma si è potuto osservare come, entrambe le soluzioni, hanno favorito un abbassamento della ICP con miglioramento della pressione di perfusione cerebrale ma, si è notato un effetto maggiore nel caso della soluzione salina ipertonica perché la durata della riduzione della ICP era più prolungata.

Il mannitolo è una soluzione diuretica osmotica e il suo utilizzo è consigliato in traumi cranici gravi e in caso di progressivo peggioramento dello stato neurologico; essendo una soluzione osmotica richiama acqua dallo spazio intracellulare e interstiziale verso il comparto vascolare, inducendo una diuresi osmotica e riducendo l'edema cerebrale. È stato visto che il mannitolo ha un ruolo nell'allontanare i radicali liberi limitando il danno da ossidazione nel cervello. Il suo utilizzo è controindicato in pazienti ipovolemici poiché, causando diuresi, può peggiorarne la disidratazione<sup>26</sup>.

La soluzione salina ipertonica è una soluzione iperosmolare utilizzata per il trattamento dell'edema cerebrale e della ICP elevata che, come il mannitolo, induce uno spostamento di liquidi dal compartimento intracellulare e interstiziale del cervello a quello intravascolare; la sua azione migliora anche il CBF per aumentare la concentrazione di ossigeno in situ; promuove inoltre, il riassorbimento di tutte quelle sostanze eccitatorie che portano alla formazione dei radicali liberi. Il suo utilizzo è controindicato in pazienti con iponatriemia cronica, perché può indurre un rapido aumento dei livelli di sodio causando sintomi neurologici<sup>26</sup>.

L'ossigenoterapia è raccomandata nella maggior parte dei pazienti con TBI ed è utilizzata per evitare l'ipossia e la conseguente esacerbazione della lesione ischemica secondaria<sup>26</sup>; il controllo della capacità di ossigenazione viene effettuato tramite emogasanalisi arterioso e pulsossimetria.

I pazienti sono posizionati con la testa sollevata, per facilitare il drenaggio venoso, per ridurre l'aumento della ICP, e, sono alimentati con la nutrizione enterale, se non sono in grado di alimentarsi da soli, per proteggere l'integrità della mucosa e aiutare il paziente nella risposta allo stress metabolico. I pazienti che non si muovono volontariamente vanno tenuti puliti e deve essere fatta fisioterapia passiva per evitare la contrazione delle zampe mentre il decubito deve essere cambiato frequentemente, per evitare la formazione di piaghe<sup>26</sup>. Quando il paziente ha delle crisi convulsive bisogna impostare una terapia anticonvulsivante. È importante il controllo del dolore, attraverso la somministrazione di analgesici oppioidi o antinfiammatori non steroidei, perché è utile nel prevenire un innalzamento della pressione intracranica.

La gestione dei pazienti con trauma cranico è molto complessa, soprattutto quando ci sono lesioni di diversa natura, infatti, la mortalità è associata alla presenza di lesioni multiple e alla gravità del trauma<sup>22</sup>; considerando questo fattore, anche il trattamento e la prognosi sono di difficile valutazione.

## CAPITOLO II

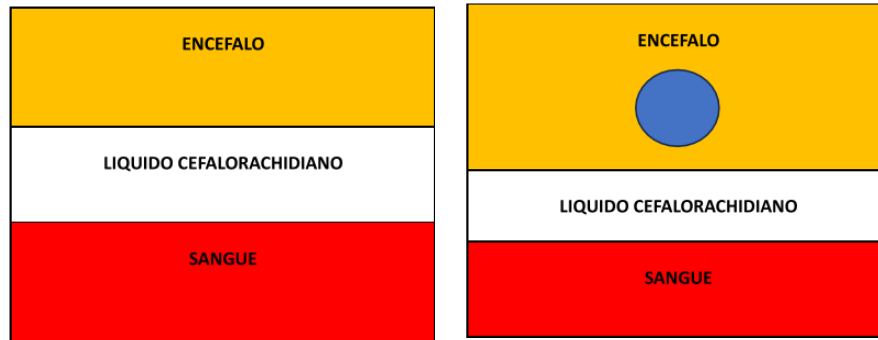
In questo capitolo viene descritta l'ipertensione intracranica, la sua fisiopatologia e le metodiche per la diagnosi e il monitoraggio.

- **2.1 L' IPERTENSIONE INTRACRANICA**

Poiché il cranio è una struttura incompressibile, la pressione intracranica (ICP) è la pressione esercitata nello spazio compreso fra il cranio e il tessuto intracranico<sup>11,14</sup> ed è costituita dalla somma di tre compartimenti, i quali formano il volume intracranico: sangue, encefalo e liquido cefalorachidiano; essa viene determinata maggiormente da modificazioni di uno di questi tre componenti<sup>55</sup>.

La pressione intracranica deve essere mantenuta all'interno di un preciso range di valori (5 – 12 mmHg), lievi variazioni pressorie possono essere controllate da un meccanismo di compensazione, come viene enunciato nella teoria di Monro-Kellie: la quale afferma che, la quantità totale del volume intracranico di sangue, parenchima cerebrale e liquido cefalorachidiano è costante e che l'aumento di volume di uno dei componenti deve essere compensato dalla diminuzione di un altro<sup>12</sup> (*Immagine 4*); se questo non avviene, l'esito sarà un aumento della pressione intracranica. Il meccanismo di compensazione è chiamato *adattabilità intracranica* e i principali componenti che fungono da compensatori sono il liquido cefalorachidiano e, in misura minore, il sangue.

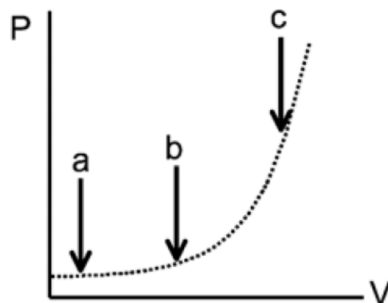
Immagine 4



A sinistra il rapporto tra i tre principali componenti intracranici in condizioni normali. A destra, la schematizzazione di quello che succede quando il volume di una delle componenti aumenta, il volume delle componenti restanti deve diminuire per mantenere la pressione intracranica all'interno dei range di normalità.

L'adattabilità intracranica ha una capacità limitata, capacità che varia in base all'individuo e in base al tipo di lesione. Una volta superato il limite, la pressione intracranica aumenta e questo comporta una riduzione della perfusione cerebrale con conseguente ischemia cerebrale (Immagine 5).

Immagine 5



Curva di adattamento della pressione intracranica del compartimento cerebrale: la pressione intracranica resta normale nonostante piccole aggiunte in volume ( punto a, "fase di compenso") fino ad un punto in cui si perde il compenso (punto b) e si verifica la comparsa dei segni clinici, dopo il quale successivi aumenti di pressione intracranica determinano dei picchi (punto c) con la comparsa di segni clinici di notevole gravità.



L'aumento della ICP e l'ipotensione sistemica riducono il flusso ematico cerebrale (CBF – il volume di sangue che attraversa la vascolarizzazione per unità di tempo) e la pressione di perfusione cerebrale (CPP)<sup>13,15</sup>. Il sistema nervoso, in condizioni fisiologiche normali, presenta un meccanismo di autoregolazione cerebrale per mantenere costante il CBF, attraverso una vasocostrizione o una vasodilatazione delle arteriole; questo meccanismo però, è efficace quando la pressione sistemica si mantiene all'interno di un determinato range che va dai 50 ai 150 mmHg<sup>15</sup>. Quando la pressione è molto elevata e l'autoregolazione cerebrale non è più efficace, si avrà una riduzione del CBF e della CPP con aumento, in situ, dell'anidride carbonica; la CO<sub>2</sub> induce una vasodilatazione cerebrale, rilascio di catecolamine e vasocostrizione per aumentare la pressione con l'obiettivo di mantenere la perfusione cerebrale. L'aumento della pressione, attiva i barocettori, carotidei e dell'arco aortico, che determinano una bradicardia riflessa (riflesso di Cushing)<sup>22</sup>. Quando la pressione intracranica è eccessivamente alta, si può verificare l'erniazione cerebrale, in cui una porzione di parenchima cerebrale si porta oltre il forame magno, verso il midollo spinale; se l'erniazione causa una compressione del tronco encefalico (dove c'è il centro del respiro), può causare la morte del soggetto<sup>11</sup>.

L'aumento dell'ICP può verificarsi in seguito a molteplici cause che possono essere: traumi acuti in corso di TBI, emorragie, ischemie, presenza di edema, encefalopatie, e la presenza di processi occupanti spazio.

- **2.2 L'IPERTENSIONE INTRACRANICA CAUSATA DA LESIONI INTRACRANICHE OCCUPANTI SPAZIO**

Vengono definite lesioni occupanti spazio tutte quelle lesioni espansive che con la loro crescita alterano l'anatomia della sede in cui si trovano; esempi di lesioni occupanti spazio sono le neoplasie del SNC, gli ematomi, gli ascessi e i granulomi.

Le neoplasie del SNC rappresentano un problema sempre più frequente, questo grazie a vari fattori tra cui, l'aumento della vita media del paziente e la maggior attenzione del proprietario alla salute del proprio animale, ma anche perché si sono fatti dei progressi nel campo della diagnostica per immagini avanzata. Si hanno pochi dati riguardanti l'eziologia delle neoplasie del SNC, ma in letteratura vengono descritti come tumori spontanei, più frequenti nel cane rispetto al gatto; l'età media è di circa 9 anni<sup>40</sup> o comunque bisogna considerare anche la causa neoplastica come diagnosi differenziale, quando si presenta un paziente con dei sintomi neurologici e con un'età superiore ai 5 anni. Non c'è una predisposizione di razza o sesso ma sono più a rischio i cani di grossa taglia. La localizzazione maggiore è quella a carico del cervello e meno frequentemente sono interessati il midollo spinale o i nervi periferici.

I tumori a carico del SNC possono essere suddivisi in tumori primari e tumori secondari. I tumori primari prendono origini dalle cellule e dai tessuti che formano queste strutture e hanno una crescita lenta e progressiva. I tumori secondari, chiamati anche metastatici, sono quelli maggiormente frequenti, originano dalle strutture circostanti o arrivano per via ematogena da un altro

tumore primario originato in un altro distretto; sono solitamente aggressivi e causano una sintomatologia acuta.

I sintomi dipendono dalla localizzazione della lesione, dal comportamento biologico e dalla velocità di crescita; piccole masse possono comprimere il tronco encefalico e causare una sintomatologia molto grave oppure una neoplasia nel cervello anteriore deve crescere molto prima di dare dei sintomi gravi. Generalmente una neoplasia causa una sintomatologia clinica cronica progressiva ma, certe volte, l'esordio clinico può essere acuto o subacuto soprattutto se la crescita del tumore causa variazioni della pressione intracranica o compromette dei centri vitali molto importanti. Per tali motivi il quadro clinico è molto variabile. Inizialmente, i meccanismi di adattabilità intracranica mantengono la ICP a livelli normali secondo quanto enunciato dalla teoria di monro – Kellie. La pressione intracranica può variare, sia per effetto della massa sull'equilibrio tra tutte le componenti che compongono la pressione intracranica, oppure, per effetto dell'edema peritumorale o per ostruzioni al deflusso del liquido cefalorachidiano.

In risonanza magnetica possono essere identificati alcuni segni che fanno sospettare la presenza di ICH, che sono: l'effetto massa, lo spostamento della linea mediana e la deformazione e compressione dei ventricoli<sup>39</sup>, ernia cerebrale e edema perilesionale<sup>41</sup>.

I segni clinici correlati alla presenza di una massa in sede intracranica sono alterazioni dello stato di coscienza, letargia o irritabilità, deambulazione

compulsiva, maneggio, disturbi della locomozione, convulsioni e deficit della vista<sup>39</sup>.

In caso di patologie croniche o in caso di lesioni a crescita lenta, la pressione intracranica si può considerare elevata già con valori al di sopra dei 15 mmHg<sup>39</sup>.

- **2.3 DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELL'IPERTENSIONE INTRACRANICA**

La capacità di diagnosticare l'ipertensione intracranica (ICH) è una necessità crescente nell'ambito della medicina d'urgenza e della terapia intensiva, sia in medicina umana che in medicina veterinaria. Il principale obiettivo del monitoraggio è, in caso di trauma cranico, l'identificazione precoce del danno secondario e iniziare immediatamente una terapia mirata<sup>31</sup>. I metodi per diagnosticare e monitorare l'ipertensione intracranica possono essere classificati in diretti o indiretti.

Metodi diretti<sup>31</sup>

Misurano direttamente la pressione, attraverso l'utilizzo di cateteri o sonde a fibre ottiche posizionati in diversi compartimenti cranici<sup>15</sup>; per questo motivo sono anche chiamati invasivi poiché, pur essendo sistemi di misurazione accurati e sicuramente i migliori a disposizione, non sono idonei per monitoraggi a lungo termine a causa del rischio di infezione, di emorragia ma anche per il dolore e il disagio che possono provocare nel paziente<sup>56</sup>. La sede del monitoraggio può

essere: lo spazio subaracnoideo, lo spazio epidurale, all'interno del parenchima cerebrale o all'interno dei ventricoli.

Nel monitoraggio subaracnoideo, si può utilizzare lo spazio subaracnoideo intracranico o lombare. Il liquido cefalorachidiano riempie il sensore che viene collegato a un trasduttore di pressione. È di facile applicazione, può essere utilizzato in pazienti con ventricoli collassati e ha un basso costo; gli svantaggi sono la possibilità di perdite di liquido cefalorachidiano e di letture inesatte, se posizionato a livello lombare, quando sono presenti blocchi, per esempio ernie, al flusso del liquido cefalorachidiano.

Nel monitoraggio epidurale, il sensore viene inserito in questo spazio, dopo aver scollato qualche centimetro di dura madre dal cranio per fornire lo spazio in cui collocarlo; successivamente, il sensore è collegato a un trasduttore elettrico o a fibre ottiche. Può essere utilizzato per monitoraggi di durata superiore alla settimana e ha un basso tasso di infezione; gli svantaggi sono relativi alla sua inserzione, poiché la dura madre è poco elastica e potrebbe distorcere il segnale o indebolirlo poiché, separandola dal cranio, si indurisce e si secca, provocando la riduzione di sensibilità del sistema; la possibilità di drenaggio del liquido cefalorachidiano è scarsa; tende a sovrastimare i valori di pressione rispetto al catetere intraventricolare.

Nel monitoraggio intraparenchimatoso, l'estremità distale del catetere è collocata all'interno del parenchima cerebrale. Si utilizzano sensori in fibra ottica. È facile da inserire e ha un basso tasso di infezione ma è più costoso.

Nel monitoraggio intraventricolare, il catetere, collegato a un trasduttore, è inserito nei ventricoli laterali. Questo metodo è considerato la tecnica “gold standard” per la diagnosi e il monitoraggio della ICP perché ne permette una rilevazione continua ed è utile anche da un punto di vista terapeutico per il drenaggio del liquido cefalorachidiano e per la somministrazione di farmaci. Non è costoso e ha una buona applicabilità quando i ventricoli sono ben visibili; è una metodica molto invasiva e ha un elevato rischio di infezione<sup>15</sup>.

Le metodiche per la misurazione diretta della pressione intracranica nell'uomo, sono state successivamente adattate per l'uso nel cane e nel gatto. Non sono utilizzate nella pratica clinica quotidiana perché, oltre ai fattori sopracitati, richiedono attrezzature adeguate e personale qualificato. Per questo motivo, c'è la necessità sempre più crescente di studiare e sviluppare dei metodi non invasivi, oggettivi e accurati, per la misurazione e il monitoraggio della pressione intracranica<sup>14</sup>.

### Metodi indiretti

I metodi indiretti, naturalmente non invasivi, misurano la ICP basandosi su altri parametri che hanno una correlazione con essa. Le metodiche non invasive in grado di identificare l'ICH sono varie anche se nessuna, presa singolarmente, offre un'accuratezza tale da misurare in maniera precisa il grado di ICH. Le metodiche indirette sono: la valutazione dei segni clinici, la diagnostica per immagini del cranio (TC o MRI), il doppler transcranico e la misurazione del diametro della guaina del nervo ottico.

I segni clinici di ICH sono aspecifici<sup>55</sup> e possono essere: alterazione dello stato del sensorio fino ad arrivare al coma, bradiaritmia, variazione della dimensione pupillare (ad esempio pupille a spillo, midriatiche o anisocoria), riflesso pupillare ridotto/assente, disfunzione dei nervi cranici e presenza di ipertensione sistemica; quando ci sono dei segni clinici che indicano un grave innalzamento della ICP tuttavia, significa che il processo è ormai in fase avanzata per poter intervenire con delle terapie appropriate<sup>11</sup>.

La diagnostica per immagini avanzata del cranio è indicata nei casi in cui non ci sia una risposta alla terapia o ci sia un peggioramento clinico nei giorni successivi al trauma<sup>54</sup>. Sia la TC che la RM possono mettere in evidenza possibili alterazioni morfologiche delle strutture endocraniche, ma non possono quantificare la gravità di una eventuale ICH; se la TC è eseguita precocemente, i segni di ICH possono essere assenti o non ancora individuabili. La RM è più sensibile per evidenziare delle lesioni che non sono individuabili in TC e può fornire dei dati sulla prognosi ma, è un esame lungo e richiede una anestesia generale che non è sempre indicata in un paziente politraumatizzato. In RM alcuni dei reperti che suggeriscono un potenziale aumento della pressione intracranica, in caso di patologie acute e croniche, sono rappresentati da segni di compressione o dislocazione cerebrale con spostamento della linea mediana, dalla presenza di erniazione cerebrale, dalla riduzione dei seni venosi intracranici, dall'assottigliamento e scomparsa dei solchi cerebrali, dalla presenza di edema<sup>13,55</sup>, dall'aumento del diametro della guaina del nervo ottico e protrusione della papilla ottica<sup>14</sup>.

Il doppler transcranico misura la velocità del flusso sanguigno dell'arteria cerebrale centrale; è un metodo valido come fattore prognostico dopo 6 mesi dall'avvento di un grave trauma cranico e permette una diagnosi precoce di trauma cranico in pazienti che hanno una bassa pressione di perfusione cerebrale con alto rischio di ischemia cerebrale<sup>31</sup>. Ci sono pareri controversi sull'utilità e sull'accuratezza di questo metodo, poiché c'è una percentuale di pazienti in cui gli ultrasuoni non riescono a penetrare il cranio<sup>15</sup>. Per alcuni, questa metodica potrebbe essere utilizzata come metodo alternativo in tutte quelle situazioni in cui una misurazione diretta della ICP non è fattibile poiché è un esame rapido e non invasivo.

In sintesi, attraverso le metodiche sopracitate, non si possono ottenere dei risultati oggettivi che indichino con precisione un incremento della pressione intracranica.

In medicina umana studi recenti hanno descritto, in pazienti con ICH, un aumento del diametro della guaina del nervo ottico (ONSD). L'ecografia del nervo ottico offre la possibilità di valutare e misurare rapidamente questo diametro; può essere quindi considerata una metodica indiretta e non invasiva di misurazione di ipertensione endocranica, in particolare nei pazienti critici. Il nervo ottico è accessibile agli ultrasuoni, come ogni struttura macroscopica che non sia circondata da aria o osso. In medicina umana ci sono numerosi studi che confermano l'utilità della misurazione ecografica della guaina del nervo ottico come indicatore precoce di ICH e come monitoraggio non invasivo nei controlli



successivi<sup>17</sup>. Questi studi, mettendo a confronto l'ONSD con altre metodiche, come il cateterismo intracranico e il doppler transcranico, hanno potuto fissare un valore di cut-off dell'ONSD intorno ai 5,7 – 5,8 mm, in cui al di sotto di questo valore la pressione intracranica era al di sotto dei 20 mmHg<sup>17</sup>.

Sempre in medicina umana sono stati proposti, per lo screening dei pazienti con TBI, molteplici potenziali biomarcatori; un biomarcatore è una molecola che viene prodotta e/o liberata nell'organismo e può essere misurata nel sangue in caso di processi fisiologici e patologici. La proteina S100B è stata individuata come biomarcatore del danno primario cerebrale in corso di trauma cranico; questa proteina si trova ad elevate concentrazioni all'interno delle cellule di Schwann e nell'astroglia del sistema nervoso centrale (SNC), promuove la riparazione delle cellule neuronali lesionate e, in caso di TBI, viene liberata in grandi quantità nel liquido cerebrospinale, per poi passare nel circolo ematico attraverso la barriera ematoencefalica<sup>16</sup> o attraverso una lesione di quest'ultima. I suoi livelli aumentano subito dopo un trauma e si normalizzano solitamente dopo circa 24 ore; la sua presenza oltre questo periodo, indica che l'insulto lesivo è ancora presente. In medicina veterinaria si è visto che ci sono dei biomarcatori che si innalzano in caso di trauma, ma non ci sono studi che definiscono i range di queste proteine a cui attenersi per una valutazione oggettiva.

In base a quanto riportato è tangibile l'esigenza di individuare un metodo sensibile e specifico, poco invasivo, rapido e pratico in grado di identificare la

presenza di ICH nei pazienti con lesioni intracraniche, siano esse di natura traumatica o meno, e poter monitorare nel tempo la sua evoluzione.

## CAPITOLO III

### ECOGRAFIA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO<sup>32</sup>

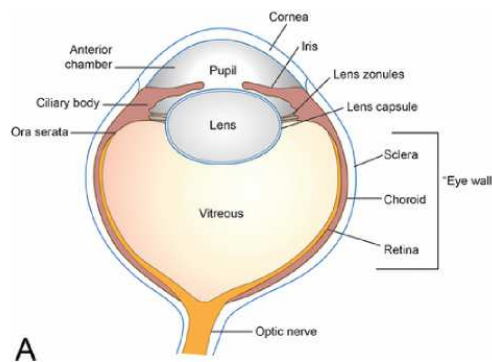
La valutazione ecografica dell'occhio e la misurazione del diametro della guaina del nervo ottico oramai fanno parte del protocollo FAST – ABCDE, utilizzato inizialmente in medicina umana per identificare, gestire e trattare le lesioni nei pazienti traumatizzati; questo protocollo è stato adattato per l'utilizzo in medicina veterinaria<sup>52</sup>. Alla lettera D, che sta per disabilità (o stato neurologico), si è proposto di inserire, in medicina veterinaria, anche la misurazione del diametro della guaina del nervo ottico (ONSD), per la rilevazione indiretta dell'ipertensione intracranica<sup>46, 56</sup>, oltre che per le lesioni agli occhi.

L'ecografia della guaina del nervo ottico è un test veloce, non invasivo, economico<sup>56</sup> rispetto alle metodiche di diagnostica avanzata, che può essere ripetuto per la rivalutazione seriale del paziente e che non comporta rischi, per esempio, per la salute del paziente critico poiché non necessita di una anestesia<sup>51</sup>.

Il nervo ottico è considerato un'estensione del sistema nervoso centrale (CNS) poiché è circondato da uno spazio subaracnoideo intraorbitale che è soggetto agli stessi cambiamenti di pressione del compartimento intracranico; infatti, in pazienti con pressione intracranica elevata, il liquido cerebrospinale viene spinto nella guaina intraorbitale con conseguente ingrandimento dell'ONSD<sup>51</sup>.

Dopo la preparazione dell'occhio, che consiste nella tricotomia della superficie palpebrale e l'applicazione di un abbondante strato di gel acustico, l'ONSD viene misurato a 3 mm dietro il globo oculare, sulla palpebra ventrale o dorsale, utilizzando preferibilmente una sonda lineare.

*Immagine 6*

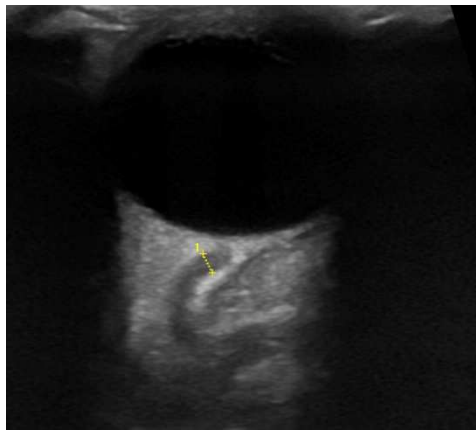


*(A) Illustrazione dell'anatomia oculare normale. Immagine tratta dal Libro Focused Ultrasound Techniques for the small animal practitioner.*

Il nervo ottico origina ventralmente al polo posteriore del globo oculare e si estende verso l'orbita posteriore (*Immagine 6*). Può essere difficoltoso identificarlo ma, di solito, si osserva, come una struttura ipoecogena o anecogena lineare, dritta o curva, e con bordi paralleli ipoecogeni, che rappresentano lo spazio subaracnoideo intraorbitale (*Immagine 7*). È circondato dal muscolo retrobulbare extraoculare, ipoecogeno, il quale ha un orientamento a cono verso l'orbita posteriore mentre i suoi confini sono evidenziati da uno strato sottile di grasso iperecogeno, il quale si posiziona attorno al nervo stesso; in generale, tutte queste strutture non sono così facili da distinguere rispetto alle strutture intraoculari. Attraverso l'utilizzo del Doppler si possono visualizzare dei vasi su entrambi i lati del nervo ottico così come può essere fatta la

discriminazione tra i muscoli extraoculari e il nervo ottico. Infine, vicino alle strutture retrobulbari, è visibile la parete ossea ventromediale dell'orbita che appare come una linea iperecogena, la quale curva in direzione ventrale allontanandosi dal globo oculare.

*Immagine 7*



*Immagine ecografica della guaina del nervo ottico*

Questa appena descritta è la tecnica ecografica trans-palpebrale (*Immagine 8*); in alternativa, la scansione dell'ONSD può essere eseguita con la tecnica corneale, la quale prevede il posizionamento del trasduttore direttamente sulla cornea e l'applicatore di un anestetico locale. A differenza della tecnica trans-palpebrale, che non comporta rischi, quando si utilizza la tecnica corneale diretta bisogna fare molta attenzione a non danneggiare la cornea; per tale motivo, tutte le misurazioni di questo lavoro sono state eseguite con la tecnica trans-palpebrale.

*Immagine 8*



*Posizionamento della sonda lineare rispetto al globo oculare, nel cane (A) e nel gatto (B).*

*Immagini tratte: dal Libro Focused Ultrasound Techniques for the small animal practitioner (A) e dall'articolo Repeatability of ultrasound examination of the optic nerve sheath diameter in the adult cat: comparison between healthy cats and cats suffering from presumed intracranial hypertension (B).*

Ad oggi, la letteratura suggerisce che, in medicina umana un ONSD  $>$  di 5 mm indica una ICP  $>$  di 20 mmHg, in pazienti con lesione cerebrale traumatica, emorragia intracranica o ictus ischemico, con una sensibilità e una specificità molto alte<sup>18</sup>; sempre nell'uomo, l'ONSD è correlato al diametro del globo oculare ma non al diametro del cranio, al peso e al sesso. Per quanto riguarda la medicina veterinaria, invece, c'è ancora molto lavoro da fare per individuare dei range di normalità dell'ONSD a cui attenersi per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione endocranica e che vadano bene per tutti i tipi di pazienti.

Nella letteratura veterinaria, esistono pochi lavori scientifici che descrivono la misurazione dell'ONSD, inerenti a studi eseguiti su cani e cavalli sani<sup>2,7,36</sup>. Rispetto all'uomo la principale difficoltà risiede nella notevole variabilità intra e interspecifica. Sono stati pubblicati i dati relativi ai valori di cutoff nel gatto, in uno studio in cui venivano messi a confronto le misure del nervo ottico in gatti sani e in gatti con segni clinici di ipertensione endocranica (confermati in risonanza magnetica)<sup>25</sup>.

## CAPITOLO IV

### STATO DELL'ARTE

Nel capitolo sono esaminati quattro studi condotti su cani. Il primo, condotto da *Hee-Chun Lee et al.* nel 2003, ha valutato la fattibilità delle misurazioni ultrasonografiche del diametro della guaina del nervo ottico (ONSD) in cani sani e ha cercato correlazioni con variabili come razza, sesso, peso corporeo e età. Il secondo studio, condotto nel 2018 da *Smith Joshua J. et al.*, ha cercato di determinare un intervallo di riferimento per il diametro della guaina del nervo ottico nei cani sani, ipotizzando una correlazione tra ONSD e peso corporeo/BCS. Il terzo studio, di *Dupanloup A. et al.* (2017), ha confrontato ONSD, diametro trasversale dell'occhio (ETD) e il loro rapporto, esaminandone le correlazioni con variabili morfologiche. Il quarto studio, di *Armenise A. et al.*, aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità della misurazione ecografica dell'ONSD, in cani sani e in cani con sospetto di ICH, e di confrontarla con la misurazione dell'ONSD effettuata in MRI.

Oltre ai tre studi sui cani, vengono menzionati altri due studi: uno sui gatti condotto da *Evangelisti M.E. et al.* Nel 2020, che ha confrontato i valori dell'ONSD tra gatti sani e quelli con ipertensione intracranica (ICH); e uno studio sui cavalli condotto da *Cooley S. D. et al.*, che ha esaminato la fattibilità e la ripetibilità della misurazione ecografica della guaina del nervo ottico nei cavalli sani, cercando correlazioni con età e peso corporeo.

- **4.1 MISURAZIONE ECOGRAFICA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL CANE SANO<sup>2</sup>**

Ormai è stato dimostrato che la guaina del nervo ottico (ONS) è in continuità con la dura madre e ha uno spazio subaracnoideo, che consente al liquido cerebrospinale (CSF) di comunicare liberamente tra lo spazio intracranico e il nervo ottico. In medicina umana, è stato visto che la valutazione ecografica della guaina del nervo ottico può essere utilizzata per determinare la presenza di malattie neurologiche con variazione della pressione intracranica (ICP) e malattie oculari con variazione della pressione intraoculare (IOP). Infatti, Hansen et al.<sup>3</sup> hanno riportato che la guaina del nervo ottico dell'uomo presenta una buona elasticità che consente di rilevarne una dilatazione in risposta all'ipertensione intracranica.

Questo studio aveva l'obiettivo di valutare la fattibilità delle misurazioni ultrasonografiche dell'ONSD in cani normali e determinare se ci fossero delle correlazioni tra il diametro della guaina del nervo ottico e alcune variabili come la razza, il sesso, il peso corporeo e l'età.

Le misurazioni ecografiche dell'ONSD sono state effettuate sui pazienti contenuti in posizione seduta, con approccio trans-palpebrale e a 5 mm posteriormente al disco ottico; dopo l'eutanasia dei pazienti, gli occhi sono stati raccolti e preparati per essere sottoposti ad altri due metodi biometrici per la misurazione dell'ONSD (tecnica ad immersione in soluzione salina e misurazione diretta con calibro meccanico), per verificare e confermare la ripetibilità delle misurazioni. I risultati hanno indicato che non vi erano



differenze significative tra i valori misurati nei due occhi, né tra i diversi metodi di misurazione; tuttavia, sono emerse differenze significative tra le razze canine. In definitiva, lo studio ha concluso che l'ecografia è affidabile per misurare l'ONSD nei cani sani, ma ha sottolineato alcune limitazioni, come la mancanza di diversità di razza e di variazione di età e peso negli animali esaminati. Nonostante queste limitazioni, l'uso dell'ecografia rimane consigliato per la valutazione della guaina del nervo ottico nei cani, offrendo così una base per ulteriori studi su diverse razze e condizioni patologiche.

- **4.2 MISURAZIONE ECOGRAFICA TRANSPALPEBRALE DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL CANE SANO**

Nel 2018 è stato pubblicato uno studio di J. J. Smith et al.<sup>7</sup>, che aveva l'obiettivo di determinare, attraverso la valutazione ultrasonografica, un range di riferimento del diametro della guaina del nervo ottico nei cani sani. Poiché, precedenti studi effettuati sull'uomo, hanno messo in evidenza che il diametro della guaina del nervo ottico non è correlato al peso e all'età, con evidenze contrastanti nella letteratura riguardo all'effetto del sesso, in questo studio è stata ipotizzata una correlazione tra diametro della guaina del nervo ottico e peso corporeo, tenendo conto del fatto che la taglia corporea dei cani è altamente variabile; ipotesi presa in considerazione sulla base di un precedente studio effettuato sui cani, in cui era stata messa in evidenza una correlazione tra il diametro della guaina del nervo ottico misurato in risonanza magnetica e il peso corporeo.

Gli autori di questo studio ipotizzavano che il diametro della guaina del nervo ottico (ONSD), misurato ecograficamente, fosse associato al peso e al punteggio di condizione corporea (BCS) dei cani, seguendo una scala allometrica con il peso.

L'esame ecografico è stato condotto sul paziente sveglio, con quattro misurazioni per ogni occhio (da due operatori diversi, senza conoscenza reciproca dei risultati). È stato utilizzato un'approccio transpalpebrale, ad occhio chiuso, con la sonda posizionata nella palpebra superiore, approssimativamente 3 mm dietro alla retina. A differenza degli studi in medicina umana, dove si misura un nervo ottico lineare, il nervo ottico dei cani ha una forma sigmoide e solitamente viene visualizzato lateralmente; pertanto, bisogna considerare questa differenza nella tecnica di misurazione nei cani. La standardizzazione della tecnica di imaging per la misurazione dell'ONSD nei cani sani rappresenta un primo passo importante per l'uso clinico di questa metodologia in medicina veterinaria, infatti, l'ONSD può essere misurato con affidabilità nei cani mediante ecografia, con minima variabilità tra gli osservatori. Tuttavia, possono esserci variazioni dovute al posizionamento del cursore di misurazione; gli autori consigliano di posizionare il cursore sul lato esterno della guaina iperecogena del nervo ottico.

L'età e lo stato corporeo influenzano l'ONSD, ma il peso ha il maggiore effetto. Inoltre, a differenza della medicina umana, non c'è correlazione tra l'ONSD e il sesso nei cani. Sono stati sviluppati intervalli di previsione basati sul peso corporeo e un'equazione per calcolare l'intervallo di previsione basato su peso,

età e BCS. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'accuratezza di queste misurazioni nell'identificare l'ipertensione intracranica nei cani.

- **4.3 RELAZIONE TRA IL RAPPORTO DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO E IL DIAMETRO TRASVERSALE DELL'OCCHIO E CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE DEI CANI<sup>37</sup>**

Questo studio pubblicato nel 2021 aveva vari obiettivi tra cui: valutare la fattibilità dell'ecografia oculare come metodo per misurare il rapporto tra il diametro della guaina del nervo ottico e il diametro trasversale dell'occhio (ONSD/ETD), in cani di varie dimensioni e con varie caratteristiche morfologiche e, verificare, se ci fossero delle correlazioni con tali variabili; valutare la ripetibilità interosservatore del rapporto ONSD/ETD, determinato mediante ecografia; definire un intervallo di riferimento per il rapporto ONSD/ETD per la popolazione oggetto dello studio. Una delle ipotesi era che, il rapporto ONSD/ETD non fosse significativamente associato alla taglia del cane o all'esperienza dell'ecografista.

In medicina umana, il rapporto ONSD/ETD è stato utilizzato con successo per identificare l'aumento della pressione intracranica (ICP) in individui di diverse popolazioni, inclusi pazienti pediatrici; questo rapporto non è stato ancora ben indagato nei cani e potrebbe essere un metodo valido per verificare, in modo indipendente, la diversità morfologica dei cani e fornire uno strumento utile per identificare l'ipertensione intracranica nei cani gravemente malati.

Uno studio precedente del 2018 condotto su cani sani, ha dimostrato una correlazione positiva tra l'ONSD e il peso corporeo, stabilendo dei range di riferimento<sup>7</sup>; tuttavia, questi range non consideravano le differenze di razza e morfologia, il che potrebbe portare a interpretazioni errate nei cani di diverse taglie. Un altro studio del 2017 effettuato sui cani e con l'ausilio della TC, ha evidenziato che, le dimensioni del globo oculare nei cani variano in base alla taglia e al peso corporeo, suggerendo che l'ETD possa essere un indicatore utile in questa popolazione<sup>38</sup>.

Per valutare l'ONSD, l'ETD e il rapporto ONSD/ETD nei cani, sono stati arruolati cani clinicamente sani e di varie razze. Gli esami ecografici oculari sono stati eseguiti su pazienti svegli e seduti, utilizzando una tecnica standardizzata. Le misurazioni sono state effettuate, per l'ETD, nel punto più ampio dell'asse trasversale del globo oculare, mentre l'ONSD è stato misurato perpendicolarmente all'asse focale del nervo ottico a 3 mm caudali al disco ottico, perché in questa posizione l'ONSD dovrebbe essere più sensibile alle variazioni della pressione intracranica<sup>43</sup>, anche se, la lunghezza del nervo ottico potrebbe differire tra i cani di razze diverse. Anche se, i risultati di un altro studio effettuato sui cani, suggeriscono che, la misurazione dell'ONSD nel suo diametro massimo è un indicatore affidabile di un aumento dell'ICP (localizzato 5 mm caudalmente al disco ottico)<sup>44</sup>; gli autori hanno deciso di misurare l'ONSD 3 mm caudalmente al disco ottico per garantire la coerenza e l'affidabilità dei risultati.

I risultati hanno mostrato che l'ONSD e l'ETD erano correlati all'altezza, alla circonferenza della testa e al peso corporeo, mentre il rapporto ONSD/ETD non era associato a nessuna delle variabili morfologiche e fisiologiche considerate. Inoltre, il rapporto ONSD/ETD è risultato essere meno variabile rispetto all'ONSD, suggerendo che potrebbe essere un indicatore più preciso della pressione intracranica per valutazioni seriali. Fino a quando non saranno stabiliti limiti più precisi, un rapporto ONSD/ETD superiore a 0,20 potrebbe indicare un'ICP elevata.

La valutazione del rapporto ONSD/ETD potrebbe essere utile nel determinare il momento di inizio della terapia, essendo un procedimento semplice e a basso rischio per il paziente. Tuttavia, ulteriori studi su cani con varie condizioni patologiche sono necessari per confermare l'efficacia di questa metodologia nella rilevazione dell'ipertensione intracranica.

- **4.4 MISURAZIONE ECOGRAFICA DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SINTOMI DI ICH.**

In questo studio preliminare effettuato sul cane da *Armenise et Al.*<sup>53</sup>, che aveva come obiettivo quello di valutare l'utilizzo e la fattibilità della misurazione ecografica dell'ONSD, sono stati arruolati 15 pazienti divisi in due gruppi: un gruppo di 5 pazienti (gruppo B) con sintomi neurologici e con sospetto di ICH e un gruppo di 10 pazienti (gruppo A) senza sintomi.

In tutti i pazienti il nervo ottico è stato misurato sia in MRI sia attraverso l'ecografia; per i pazienti del gruppo A le misure erano rispettivamente 2,1 mm (1,9 – 2,3 mm) e 2,2 mm (1,1 – 2,7 mm) mentre per i pazienti del gruppo B le misure erano rispettivamente 2,8 mm (2,7 – 3,4 mm) e 3,2 mm (3,0 – 3,5 mm).

I risultati di questo studio hanno messo in evidenza che l'ONSD dei pazienti con sospetto di ICH era aumentato rispetto all'ONSD dei pazienti senza sintomi.

- **4.5 CORRELAZIONE TRA MISURAZIONI ULTRASONOGRAFICHE DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO, ETÀ E PESO CORPOREO IN CAVALI CLINICAMENTE SANI<sup>36</sup>**

Questo studio sui cavalli, pubblicato nel 2016, aveva come obiettivo quello di verificare la fattibilità e la ripetibilità della misurazione ecografica della guaina del nervo ottico e l'obiettivo di indagare se l'ONSD fosse correlato positivamente con l'età e il peso corporeo dei soggetti.

I risultati hanno dimostrato che la misurazione dell'ONSD tramite ecografia trans-palpebrale nei cavalli era ripetibile e mostrava una buona concordanza tra gli osservatori, suggerendo ulteriori indagini su questo test non invasivo per la rilevazione di un'eventuale pressione intracranica elevata (ICP). Tuttavia, la ripetibilità era leggermente migliore per l'osservatore 1 rispetto all'osservatore 2, il che potrebbe essere attribuito a differenze tra gli osservatori o alla minor collaborazione dei cavalli con il passare del tempo (l'osservatore 1 effettuava sempre le prime misurazioni).

Una limitazione dello studio riguardava la mancanza di misure oggettive di età e peso corporeo per tutti i cavalli, il che ha influenzato la valutazione delle correlazioni tra queste variabili e l'ONSD. Tuttavia, un'analisi statistica alternativa ha suggerito una differenza nell'ONSD tra i puledri e gli adulti, indicando un possibile aumento dell'ONSD durante la crescita postnatale.

In conclusione, i risultati suggeriscono che la misurazione ultrasonografica, con approccio trans-palpebrale dell'ONSD nei cavalli è ripetibile e può essere considerata per ulteriori studi sull'utilità clinica. Gli autori hanno consigliato l'utilizzo della misura rostrocaudale per una valutazione più accurata. Ulteriori ricerche sono necessarie per determinare l'applicabilità di questo test nei cavalli con sospetta ICP e per confermare se un aumento dell'ONSD è indicativo di un'alta ICP in questi animali, nonché per valutare la praticità di queste misurazioni in pazienti con anomalie neurologiche.

- **4.6 RIPETIBILITÀ DELL'ESAME ULTRASONOGRAFICO DEL DIAMETRO DELLA GUAINA DEL NERVO OTTICO NEL GATTO ADULTO: CONFRONTO TRA GATTI SANI E GATTI AFFETTI DA PRESUNTA IPERTENSIONE INTRACRANICA<sup>25</sup>.**

Questo studio pubblicato nel 2020 aveva tra gli obiettivi: verificare la ripetibilità dell'esame ecografico del diametro della guaina del nervo ottico in un campione

di gatti adulti, comparando il diametro sia pazienti sani sia pazienti con sospetta ipertensione intracranica (basandosi sui segni clinici e sui risultati in risonanza magnetica); cercare delle correlazioni tra il diametro della guaina del nervo ottico e altre variabili come l'età, il sesso e il peso corporeo nei gatti sani.

Per questo studio, sono stati formati due gruppi di pazienti: il Gruppo A, composto da gatti sani sottoposti a sterilizzazione di routine e senza pregresse malattie neurologiche o oftalmologiche; e il Gruppo B, formato da gatti con segni neurologici attribuibili a ipertensione intracranica (ICH) e con diagnosi di ICH presumibilmente confermata da risonanza magnetica. Sono stati registrati età, sesso, razza e peso di ogni paziente. Sono stati esclusi gatti al di sotto di 1 anno o sopra i 10 anni, quelli con traumi oculari o altre patologie oftalmologiche, nonché quelli che avevano ricevuto terapie con glucocorticoidi, mannitolo o soluzione ipertonica nei 10 giorni precedenti.

L'esame ecografico è stato eseguito, alla cieca, da due operatori con approccio transpalpebrale, posizionando il trasduttore sulla palpebra superiore in decubito sterno-ventrale del paziente, e misurando il diametro della guaina del nervo ottico 3 mm caudalmente al disco ottico.

I risultati indicano che l'ecografia dell'ONSD potrebbe essere un metodo semplice e non invasivo per diagnosticare l'ICP elevata nei gatti, mostrando differenze significative tra gatti sani e quelli con presunta ICH. Questo suggerisce che la misurazione ultrasonografica dell'ONSD potrebbe essere un



utile strumento diagnostico aggiuntivo nei casi in cui l'approccio invasivo per valutare la pressione intracranica non sia indicato o disponibile.

# CAPITOLO V

## MATERIALI E METODI

Durante il periodo di ricerca, abbiamo portato avanti due linee di lavoro: a) uno studio statistico prospettico sul paziente sano; b) case series in cui sono descritti casi clinici di ICH:

- A) Uno studio statistico osservazionale di tipo prospettico sul cane sano, con l'obiettivo di verificare l'esistenza di una correlazione tra il diametro della guaina del nervo ottico e alcune variabili morfologiche;
- A') Uno studio statistico osservazionale di tipo prospettico sul gatto sano, con l'obiettivo di verificare l'esistenza di una correlazione tra il diametro della guaina del nervo ottico e alcune variabili;
- B) case series:
  - Studio descrittivo di tipo retrospettivo su due pazienti canini con segni clinici riferibili a ICH, in cui è stato eseguito il monitoraggio della pressione intracranica, prima e dopo la terapia iperosmolare, sia attraverso la misurazione diretta sia attraverso la misurazione dell'ONSD;
  - Studio descrittivo di tipo retrospettivo su n. 8 gatti con segni clinici e RM riferibili a ICH in cui è stata effettuata la misurazione ecografica del ONSD, prima e dopo la terapia iperosmolare;
  - Studio descrittivo di tipo retrospettivo su un can con segni clinici e RM suggestivi di ICH in cui è stato eseguito monitoraggio seriale dell'ONSD;

## • 5.1 STUDIO SUL CANE SANO

Per questo studio, di tipo prospettico, nel periodo tra giugno e luglio 2021, è stato reclutato un campione 33 cani adulti (16 maschi e 17 femmine), con caratteristiche morfometriche eterogenee e di età compresa tra 1 e 8 anni (media: 4,3 anni +/- 2.22), con peso medio di 16,43 Kg (min 5,75 - max 39.80); dei soggetti esaminati, 26 erano di razza meticcio.

Per ogni soggetto esaminato è stata raccolta l'anamnesi, è stato effettuato un esame clinico di base, un esame specialistico neurologico e oftalmologico; per ogni paziente sono stati registrati, la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo e il Body Condition Score (BCS) (*Tabella 1*), la larghezza e la lunghezza del cranio, la lunghezza del muso, l'indice cefalico totale e la circonferenza del cranio (*Tabella 2*). Le misurazioni morfometriche sono state prese utilizzando un calibro elettronico.

*Tabella 1*

<i>N°</i>	<i>NOME</i>	<i>RAZZA</i>	<i>ETÀ</i>	<i>SESSO</i>	<i>CASTRATO</i>	<i>PESO</i>	<i>BCS</i>
<i>1</i>	Margot	Pastore tedesco	8	F	S	39,80	5
<i>2</i>	Santiago	Epagneul breton	8	M	S	15,00	3
<i>3</i>	Anubi	Meticcio	5	M	N	8,00	3
<i>4</i>	Nana	Meticcio	5	F	N	7,00	3
<i>5</i>	Paolo	Meticcio	6	M	N	30,00	3
<i>6</i>	Panda	Meticcio	3	M	N	19,70	3
<i>7</i>	Lenticchia	Meticcio	7	F	S	8,80	3

8	Scrat	Meticcio	3	M	S	33,40	3
9	Eliot	Meticcio	5	M	N	7,30	3
10	Brigitte	Meticcio	1.6	F	N	6,00	3
11	Ciliegia	Meticcio	6	F	S	10,10	4
12	Marilyn monreo	Meticcio	1.6	F	N	6,00	3
13	Nescafe	Meticcio	5	F	S	16,20	3
14	Gnocchetto	Meticcio	4	M	N	8,20	3
15	Langiu	Meticcio	3	M	N	17,00	3
16	Pistorius	Meticcio	6	M	S	10,70	3
17	Kira	Epagneul breton	5	F	N	11,00	3
18	Bueno	Meticcio	2	M	N	19,50	3
19	Moscato	Meticcio	2	M	N	13,00	3
20	Zenzero	Meticcio	3	M	N	11,50	3
21	Pluto	Meticcio	4	M	N	26,00	4
22	Azzolina	Meticcio	1	F	S	12,80	4
23	Salvini	Meticcio	1	M	N	18,80	4
24	Webinar	Meticcio	5	F	S	13,60	2
25	Lola	Meticcio	6	F	N	19,80	2
26	Tartufo	Meticcio	3	M	N	17,60	3
27	Bretoncina odv	Meticcio	4	F	N	5,75	4
28	Amelia	Meticcio	1	F	N	14,50	3
29	Trachi	Meticcio	4	M	N	19,70	4
30	Olimpia	Maremmano	7	F	S	34,00	4
31	Olivia	Cirneco	1,5	F	N	9,50	3
32	Mia	Cirneco	8	F	N	18,00	3
33	Sunny	Labrador	8	F	S	34,00	4

Tabella 2

N°	LARG.	LUNG.	LUNG.	INDICE	MORFOLOGIA	CIRCON.
----	-------	-------	-------	--------	------------	---------

	<i>CRANIO</i>	<i>CRANIO</i>	<i>MUSO</i>	<i>CEFALICO</i>		<i>CRANIO</i>
<b>1</b>	10,79	27,00	11,08	39,96296	D	39,5
<b>2</b>	10,70	21,00	8,10	50,95238	M	31,4
<b>3</b>	8,70	18,00	7,75	48,33333	M	26,5
<b>4</b>	8,00	15,00	8,09	53,33333	M	27,9
<b>5</b>	9,90	25,00	11,00	39,60000	D	41,4
<b>6</b>	10,50	23,00	9,10	45,65217	M	35,5
<b>7</b>	8,30	15,10	6,00	54,96689	M	27,7
<b>8</b>	11,80	25,20	11,20	46,82540	M	43,00
<b>9</b>	7,80	18,00	7,75	43,33333	D	27,6
<b>10</b>	7,81	14,50	5,42	53,86207	M	25,00
<b>11</b>	8,73	16,00	6,40	54,56250	M	29,00
<b>12</b>	7,69	14,24	4,80	54,00281	M	28,00
<b>13</b>	8,85	22,50	8,58	39,33333	D	33,40
<b>14</b>	8,85	17,80	7,40	49,71910	M	28,60
<b>15</b>	9,44	21,00	8,46	44,95238	M	33,20
<b>16</b>	9,47	18,00	8,85	52,61111	M	30,00
<b>17</b>	9,12	19,30	7,25	47,25389	M	30,00
<b>18</b>	10,00	23,80	8,95	42,01681	D	35,00
<b>19</b>	9,16	21,10	7,57	43,41232	D	33,50
<b>20</b>	8,83	19,40	6,58	45,51546	M	31,00
<b>21</b>	10,60	23,00	10,20	46,08696	M	38,40
<b>22</b>	9,35	20,40	8,09	45,83333	M	32,20
<b>23</b>	10,11	22,00	8,98	45,95455	M	35,60
<b>24</b>	9,61	20,10	8,02	47,81095	M	33,00
<b>25</b>	9,92	23,80	11,41	41,68067	D	35,60
<b>26</b>	8,58	22,20	9,44	38,64865	D	32,30
<b>27</b>	7,91	15,30	5,71	51,69935	M	25,50
<b>28</b>	8,54	21,00	8,54	40,66667	D	31,40
<b>29</b>	10,30	22,60	8,68	45,57522	M	37,00

30	10,84	24,90	10,12	43,53414	D	41,00
31	8,58	19,50	7,38	44,00000	D	29,40
32	9,58	22,30	8,45	42,95964	D	31,60
33	12,29	23,50	8,36	52,29787	M	43,00

Sono stati esclusi dallo studio le seguenti categorie di soggetti: a) appartenenti a razze brachicefaliche; b) di età inferiore ad un anno e superiore agli 8 anni di età; c) con patologie sistemiche, neurologiche e oftalmiche attuali o pregresse; d) con lesioni alle ossa del cranio; e) cani poco collaborativi e/o morsicatori.

L'esame ecografico oculare è stato eseguito a paziente sveglio, contenuto in posizione seduta su un tavolo da visita in una stanza con illuminazione soffusa. Per lo studio è stato utilizzato un ecografo portatile GE Versana, utilizzando una sonda lineare 7.5 mHz multifrequenza. L'ONSD è stato misurato perpendicolarmente all'asse focale del nervo ottico, 3 mm caudalmente al disco ottico. Per ogni ONSD sono state effettuate tre misurazioni dallo stesso operatore.

## • 5.2 STUDIO SUL GATTO SANO

In questo studio, nel periodo tra marzo e aprile 2023, sono stati inclusi 20 gatti adulti sani, con caratteristiche morfometriche eterogenee e di età compresa tra 0,8 e 11 anni. Per ogni paziente, di cui è stata raccolta l'anamnesi, è stato effettuato un esame clinico di base, un esame specialistico neurologico e oftalmologico; sono stati registrati, la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo, la

misurazione della circonferenza della testa e se, al momento dell'esame ecografico, il paziente fosse sedato (*Tabella 3*).

*Tabella 3*

<b>N°</b>	<b>NOME</b>	<b>RAZZA</b>	<b>ETÀ</b>	<b>SESSO</b>	<b>CASTRATO</b>	<b>PESO</b> <b>(Kg)</b>	<b>CIRCONF.</b> <b>TESTA</b> <b>(cm)</b>	<b>SEDATO</b>
<b>1</b>	Ricky	C.E.	8	M	NO	4,5	28,5	NO
<b>2</b>	Pallina	C.E.	5	M	SI	6	25	SI
<b>3</b>	Nuvola	C.E.	1,5	M	NO	3,3	22	SI
<b>4</b>	Royal	C.E.	8 MESI	M	NO	4,3	24,3	SI
<b>5</b>	Cenerella	C.E.	3	F	SI	3	22,5	SI
<b>6</b>	Coco	C.E.	1,5	M	SI	4,1	23	NO
<b>7</b>	Betty	C.E.	2	F	NO	3,3	20	NO
<b>8</b>	Spot	C.E.	10	M	SI	3	29,5	NO
<b>9</b>	Musetta	C.E.	2	F	NO	3	20	NO
<b>10</b>	Fortunata	C.E.	2,5	F	NO	3	19,5	SI
<b>11</b>	Henry	C.E.	10	M	SI	3,7	24,5	NO
<b>12</b>	Dondolino	C.E.	1,5	M	SI	4	22	SI
<b>13</b>	Tilly	C.E.	3	M	NO	4	24	NO
<b>14</b>	Zampa	C.E.	5	F	SI	3	20,5	SI
<b>15</b>	Nerina	C.E.	4	F	NO	2,6	22	NO
<b>16</b>	Bianca	C.E.	10	F	SI	5,4	21,4	SI
<b>17</b>	Pancetta	C.E.	6	F	NO	3	21,5	NO
<b>18</b>	Michael	C.E.	11	M	SI	4,5	24	SI
	Jackson							
<b>19</b>	Rossi	C.E.	5	M	SI	5,5	23	SI

20	Dudù	C.E.	2	M	NO	3	22	NO
----	------	------	---	---	----	---	----	----

La misurazione ecografica della guaina del nervo ottico è stata eseguita a paziente sveglio, o sedato, contenuto in posizione sternale su un tavolo da visita in una stanza con illuminazione soffusa (*Immagine 9*). Per lo studio è stato utilizzato un ecografo portatile GE Versana, utilizzando una sonda lineare 7.5 mHz multifrequenza. L'ONSD è stato misurato perpendicolarmente all'asse focale del nervo ottico, 3 mm caudalmente al disco ottico (*Immagine 10*). Per ogni ONSD sono state effettuate due misurazioni dallo stesso operatore.

Per la sedazione non è stato utilizzato un protocollo standard ma, i protocolli sono stati scelti in base al paziente.

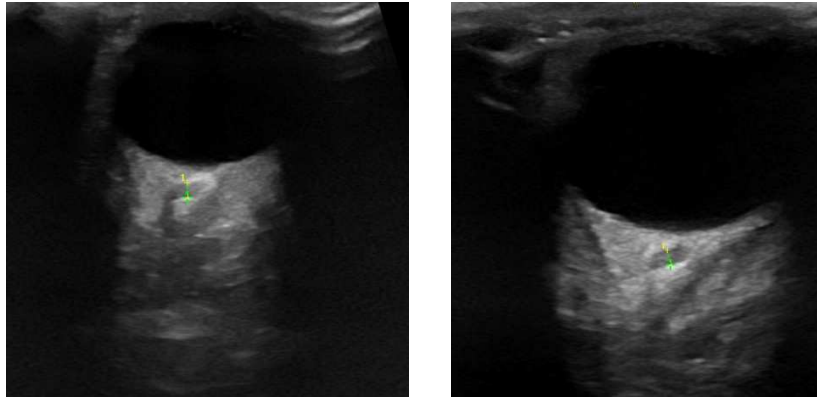
*Immagine 9*



*Contenimento del paziente durante la misurazione ecografica della guaina del nervo ottico.*



*Immagine 10*



*ONSD di due gatti sani.*

- **5.3 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN PAZIENTI FELINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

In base a precedenti studi effettuati sia su pazienti felini sani che pazienti felini patologici, è stato osservato che, un diametro della guaina del nervo ottico, misurato ecograficamente, superiore a 1,4 mm, può essere altamente indicativo di pressione intracranica aumentata; soprattutto se, detto valore, viene considerato all'interno di un contesto più ampio, in cui il paziente presenta dei segni clinici riconducibili ad ipertensione endocranica.

Il nostro gruppo di ricerca, ha deciso di misurare, e in alcuni casi monitorare, il diametro della guaina del nervo ottico, in un gruppo di pazienti felini con segni clinici di ICH (*Tabella 4*), con diagnosi presunta dai reperti in RM.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un esame clinico generale e neurologico; i sintomi clinici osservati sono stati: alterazione dello stato del sensorio, alterazioni monolaterali o bilaterali delle reazioni pupillari alla luce, assenza del nistagmo fisiologico e riflesso di Cushing. Per ogni paziente, per ogni singolo tempo, è stata effettuata una singola misurazione dell'ONSD dallo stesso operatore.

*Tabella 4*

<b>NOME</b>	<b>ETÀ</b>	<b>SESSO</b>	<b>PESO</b>	<b>PATOLOGI</b>
				<b>A</b>
<b>CAROTA</b>	4	F	3,3	TRAUMA CRANICO
<b>LADY</b>	1	F	3,0	MENINGITE
<b>TEA</b>	4	F	6,0	ROLLING
<b>LEO</b>	14	M	3,0	NEOPLASIA
<b>MUSSI</b>	5	F	3,9	SOSP. NEOPLASIA
<b>EVA</b>	10	F	4,0	TRAUMA CRANICO
<b>PRENNY</b>		F	3,0	TRAUMA CRANICO

A seguire, il caso clinico di Cipo, un gatto comune europeo, di 6 anni, maschio castrato, di 4,9 Kg. I proprietari riferivano una difficoltà a saltare (sia dall'alto che dal basso), miagolio, sguardo perso nel vuoto; durante la visita veniva osservata la coda portata bassa e la terza palpebra manifesta. Dall'esame neurologico veniva messa in evidenza una assenza della reazione alla minaccia e

una lieve midriasi nell'occhio destro (quando stimolato con la luce), una reazione importante alla manipolazione della colonna vertebrale.

È stata eseguita una RM del neurocranio che ha evidenziato la presenza, nella regione prosencefalica sinistra, di una grande e singola lesione, ben circoscritta e con un bordo fortemente iperintenso alla periferia dei lobi frontali, occupante spazio e con effetto massa associato (spostamento della linea mediana e compressione del sistema ventricolare), compatibile con un meningioma; si osservava inoltre, un'ernia sottotentoriale e del forame magnum, una siringomielia cervicale e un modico ispessimento dell'osso corticale sovrastante (iperostosi).

Anche in questo caso, data la presenza di segni clinici riconducibili ad ipertensione endocranica, si è deciso di misurare e monitorare il diametro della guaina del nervo ottico.

- **5.4 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN UN PAZIENTE CANINO CON SEGNI CLINICI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

Infine, viene descritto il caso di Panchovilla, un Chihuahua a pelo corto, di circa 9 anni, maschio e con un peso di 3,8 Kg. È stato portato in visita per un'improvvisa insorgenza di sintomatologia neurologica in seguito ad uno spavento causato da forti rumori; i proprietari hanno riferito un atteggiamento

con testa portata indietro. All'esame neurologico si osservava una depressione del sensorio, assenza del nistagmo fisiologico, protrusione lingua, rigidità del collo e degli arti anteriori, tetraparesi, tutto ad insorgenza improvvisa, non associato a traumi, ad esposizione a farmaci e/o tossici.

Si è deciso, in accordo con i proprietari, di effettuare una RM del neurocranio, la quale ha mostrato un quadro compatibile con meningoencefalite granulomatosa estesa bilateralmente ai nervi ottici e al prosencefalo. L'esame ecografico della guaina del nervo ottico è stato eseguito, bilateralmente, dopo la RM e alla dimissione. È stata iniziata una terapia sintomatica con cortisone ad alte dosi, con soluzione ipertonica e citarabina; il paziente è stato dimesso dopo 24 ore con un miglioramento delle condizioni neurologiche.

- **5.5 MISURAZIONE DIRETTA PRESSIONE INTRACRANICA E DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

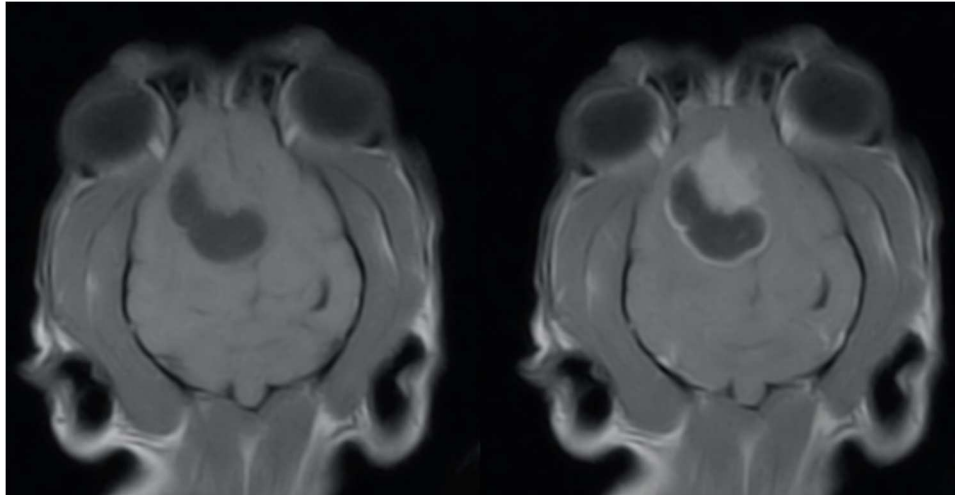
Per questa raccolta dati, sono stati selezionati due cani adulti con crisi epilettiche ricorrenti. Il primo caso (paziente A), era un cane di razza Yorkshire, maschio di 4,8 Kg di 8 anni d'età; il secondo caso (paziente B), era un cane di razza meticcia di circa 10 anni e con un peso di 12 kg. Entrambi i pazienti sono stati sottoposti ad un esame clinico di base e specialistico neurologico, a esami emato-biochimici completi, ad uno studio radiografico di addome e torace, e infine, a risonanza magnetica del neurocranio (MRI).

Nel paziente A, l'esame fisico generale è risultato nella norma, mentre l'esame neurologico ha messo in evidenza una grave depressione sensoriale, una ridotta reazione alla minaccia in entrambi gli occhi e lievi deficit posturali agli arti.

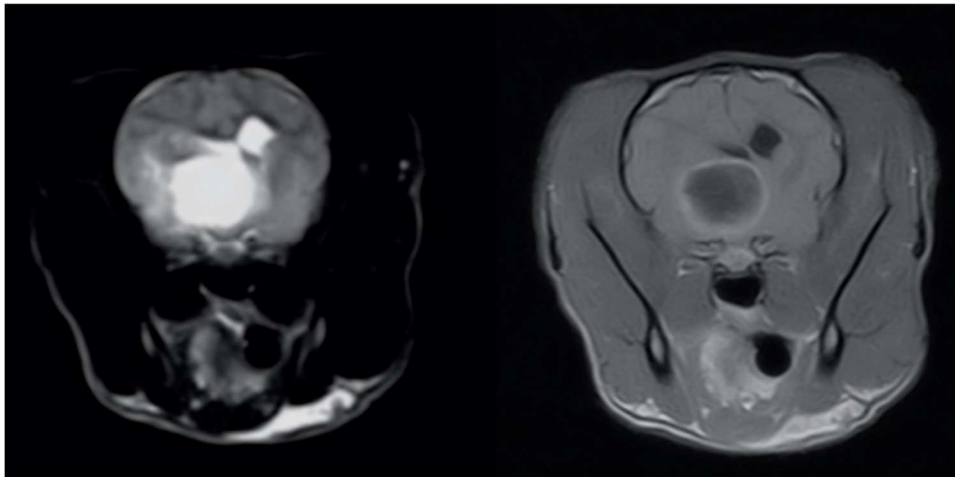
Nel paziente B, arrivato in decubito laterale e in uno stato semicomatoso sensoriale, a causa delle crisi che si erano verificate nelle precedenti 24 ore, l'esame clinico generale ha mostrato una eccessiva magrezza e una lieve atrofia muscolare diffusa. In entrambi i pazienti, gli esami emato – biochimici e gli studi radiografici sono risultati nella norma.

La risonanza magnetica, nel paziente A, ha mostrato una grande neoformazione intraassiale, con porzione cistica, coinvolgente il talamo destro, il lobo temporale e il lobo frontale; era associato un grave effetto massa (compressione e deviazione del ventricolo laterale destro e spostamento della linea mediana) – *Immagine 11.*

*Immagine 11*



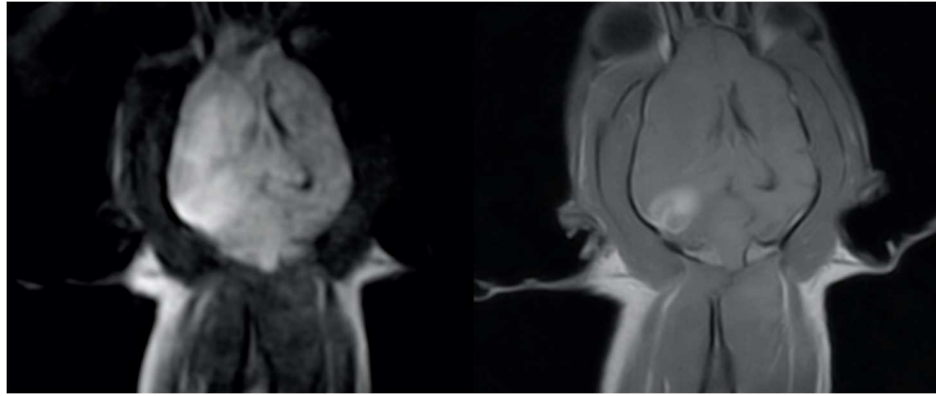
*RM cranio proiezione dorsale, sequenze SE T1W, pre e post somministrazione di mezzo di contrasto.*



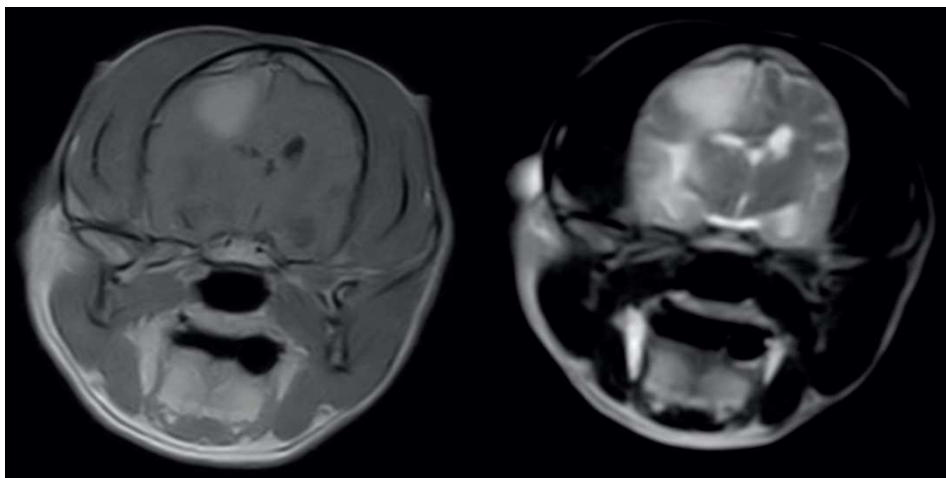
*RM cranio proiezione trasversa, sequenza FSET2W e SE T1 W, post somministrazione di mezzo di contrasto.*

Nel paziente B, lo studio ha mostrato la presenza di lesioni multiple localizzate e, anche in questo caso, si è osservato un effetto massa con una deviazione della falce in direzione sinistra e asimmetria ventricolare (il ventricolo laterale sinistro appariva deviato e compresso) – *Immagine 12*.

*Immagine 12*



*RM cranio proiezione dorsale, sequenze FLAIR e SE T1 W*



*RM cranio proiezione trasversa sequenze SE T1 W e FSET2W.*

Nonostante la prognosi sfavorevole, i proprietari hanno dato il consenso per iniziare il monitoraggio della pressione intracranica, con l'obiettivo di somministrare una terapia mirata come protocollo medico palliativo. I pazienti sono stati trasferiti in sala operatoria, dove è stata inserita, lentamente e ad una profondità di 1 cm nella regione frontale sinistra, una sonda di monitoraggio diretto della pressione intracranica, utilizzando un micro sensore Codman® (2005-2011 Codman & Shurtleff, Inc.).

Nel paziente A sono state effettuate diverse misurazioni, sia della ICP diretta che dell'ONSD con le seguenti tempistiche: all'inizio della procedura e prima del trattamento farmacologico (T0), due minuti dopo l'inizio della terapia iperosmolare con soluzione salina al 3% (5,3 ml/kg IV - 1026 mOsm/L), somministrata per via endovenosa in 5 minuti (T1), dieci minuti dopo la somministrazione della terapia endovenosa (T2), dopo la procedura quando il paziente è stato trasferito in terapia intensiva (T3) e 8-12 ore dopo il risveglio (T4).

Nel paziente B, la presenza di ipertensione intracranica (ICH) poteva essere solo ipotizzata sulla base della presenza di crisi convulsive a grappolo. Anche in questo paziente, sono state effettuate diverse misurazioni, sia della ICP diretta che dell'ONSD, in questo caso con le seguenti modalità: misurazione dell'ONSD prima della procedura di inserimento della sonda (T0), misurazione ICP diretta e ONSD all'inizio della procedura (T1), misurazione ONSD e ICP diretta dopo due minuti dal trattamento con terapia (T2), misurazione ONSD e ICP diretta dopo dieci minuti dal trattamento con terapia (T3) e misurazione ONSD dopo venti minuti dal trattamento con terapia (T4). In questo paziente la stabilizzazione intracranica non ha prodotto gli effetti desiderati e il monitoraggio diretto ha permesso di confermare la gravità dello stato neurologico fino a suggerirne l'eutanasia.

Per entrambi i pazienti, per ogni singolo tempo, è stata effettuata una singola misurazione dell'ONSD dallo stesso operatore.



# CAPITOLO VI

## RISULTATI

Di seguito sono descritti i risultati emersi dalle misurazioni dell'ONSD effettuata nei vari studi:

- **6.1 STUDIO SUL CANE SANO**

Per lo studio, è stata utilizzata la media della misurazione del diametro di ogni occhio (*Tabella 5*).

*Tabella 5*

<i>N°</i>	<i>MEDIA ONSD SX (mm)</i>	<i>MEDIA ONSD DX (mm)</i>
<i>1</i>	1.78	1.86
<i>2</i>	1.78	1.86
<i>3</i>	1.90	2.00
<i>4</i>	1.40	1.60
<i>5</i>	2.10	2.30
<i>6</i>	1.80	2.20
<i>7</i>	1.80	1.80
<i>8</i>	2.30	2.38
<i>9</i>	1.20	1.40
<i>10</i>	1.53	1.56
<i>11</i>	1.60	1.53
<i>12</i>	1.50	1.50
<i>13</i>	1.60	1.60
<i>14</i>	1.50	1.60
<i>15</i>	1.73	1.71

16	1.79	1.74
17	2.10	2.00
18	2.00	2.00
19	1.97	1.97
20	1.66	1.56
21	2.29	2.29
22	1.71	1.63
23	2.28	2.26
24	2.23	2.27
25	1.90	2.00
26	2.20	2.19
27	1.90	1.90
28	1.42	1.48
29	2.03	2.09
30	2.00	1.90
31	1.76	1.72
32	1.74	1.76
33	2.30	2.10
	<b>Media ± dev.std</b>	<b>Media ± dev.std</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>
	1.84 ± 0.29 mm	1.87 ± 0.28 mm
	(1.74, 1.94)	(1.77, 1.97)

- Analisi Statistica

Tutte le analisi statistiche sono state condotte usando il programma R. Le statistiche descrittive continue sono state riportate con medie, deviazioni standard e intervalli di confidenza al 95%, le variabili categoriche e binarie sono state riportate come frequenze assolute.

La normalità della distribuzione è stata valutata con il test di Shapiro – Wilk. Per le variabili continue distribuite normalmente le differenze di

genere sono state valutate tramite l'analisi della varianza a una via, con il sesso come fattore, in caso di violazione della normalità è stato utilizzato il corrispettivo test non parametrico di Mann-Whitney U.

Infine, sono state svolte le analisi di correlazione tramite test di Pearson e Spearman e sono stati riportati il coefficiente di correlazione rho ( $\rho$ ) di Spearman.

- Conclusioni

La misurazione ecografica dell'ONSD è stata misurata su tutto il nostro campione; si conferma una metodica non invasiva, rapida, sempre disponibile e priva di effetti collaterali che non richiede la sedazione del paziente.

L'analisi statistica ha messo in evidenza che non ci sono differenze rilevanti tra l'ONSD dell'occhio sinistro e l'ONSD dell'occhio destro.

Nella popolazione esaminata l'ONSD sinistro medio è  $1.84 \text{ mm} \pm 0.29 \text{ mm}$  e una mediana di  $1.80 \text{ mm}$  (min  $1.20$  –max  $2.30$ ) mentre, l'ONSD destro medio è  $1.87 \text{ mm} \pm 0.28 \text{ mm}$  e una mediana di  $1.80 \text{ mm}$  (min  $1.40$  – max  $2.38$ ).

Per quanto riguarda la correlazione tra l'ONSD e le variabili categoriche non abbiamo trovato nessuna correlazione statistica tra l'ONSD e il sesso e la morfologia (dolico e mesocefalici), intesa come classificazione lega-

ta all'indice cefalico. Per le variabili continue fisiologiche è presente una buona correlazione tra l'ONSD e il peso ( $r = 0.61, p < 0.05$ ), in linea con quanto riportato in letteratura nel cane. Non abbiamo trovato nessuna correlazione tra l'ONSD e l'età. Per le variabili continue morfologiche il numero del nostro campione è ancora troppo piccolo perché si possano portare avanti delle ipotesi convincenti, anche se, per un modello futuro ci sono i presupposti per indagare meglio queste variabili. È stata osservata una buona correlazione tra l'ONSD e la circonferenza della testa ( $r = 0.64, p < 0.05$ ) e tra l'ONSD e larghezza del cranio ( $r = 0.66, p < 0.05$ ). Questo dato dovrebbe essere confermato da ulteriori studi con un maggiore numero di animali. Sono necessarie ulteriori indagini su cani con varie condizioni patologiche, per confermare l'accuratezza della misurazione dell'ONSD, per la rilevazione di valori soglia a cui attenersi nella diagnosi e nel monitoraggio dell'ipertensione endocranica.

## • 6.2 STUDIO SUL GATTO SANO

Per l'analisi dei dati, è stata utilizzata la media della misurazione del diametro di ogni occhio (*Tabella 6*).

*Tabella 6*

<i>N°</i>	<i>MEDIA ONSD SX</i>	<i>MEDIA ONSD DX</i>
<i>1</i>	1,5	1,5
<i>2</i>	1,1	1,1

3	1,1	1,1
4	1,3	1,3
5	1,2	1,3
6	1,4	1,4
7	1,2	1,2
8	1,4	1,4
9	1,4	1,5
10	1,4	1,4
11	1,4	1,4
12	1,4	1,6
13	1,3	1,3
14	1,4	1,4
15	1,5	1,4
16	1,3	1,3
17	1,3	1,3
18	1,3	1,3
19	1,4	1,4

- Analisi Statistica

Tutte le analisi statistiche sono state condotte usando il software SPSS v.29 (IBM, New York, USA). Le statistiche descrittive continue sono state riportate con medie, deviazioni standard e intervalli di confidenza al 95%, le variabili categoriche e binarie sono state riportate come frequenze assolute.

La normalità della distribuzione è stata valutata con il test di Shapiro-Wilk. Per le variabili continue distribuite normalmente le differenze di genere sono state valutate tramite l'analisi della varianza a una via, con il sesso come fattore, in caso di violazione della normalità è stato utilizzato

il corrispettivo test non parametrico di Mann-Whitney U. Per le variabili binarie è stato utilizzato il Fisher's Exact Test.

Il livello di significatività per le differenze tra maschio e femmina è stato fissato al livello convenzionale di  $p < 0.05$ .

In seguito, sono state svolte le analisi di correlazione tramite test di Spearman, e sono stati riportati il coefficiente di correlazione rho ( $\rho$ ) di Spearman, o il coefficiente di correlazione punto-biserial ( $r_{pb}$ ) nel caso di variabili binarie, ed è stato fissato il livello di significatività a  $p < 0.05$ .

- Descrizione del campione

Per questo studio, sono stati reclutati 20 gatti, di cui uno presentava dati non completi. Dati completi sono stati raccolti su un campione di 19 gatti, di cui 11 maschi e 8 femmine. Le caratteristiche del campione sono riportate in (Tabella 7). Il test di Kolgomorov-Smirnov non riporta violazioni della normalità in età, peso e circonferenza della testa ( $p=0.06$ ,  $p=0.08$  e  $p=0.20$ , rispettivamente).

Tabella 7. Caratteristiche del campione analizzato. Tutti i dati riportati come media  $\pm$  DS (IC 95%).

Variabile (unità di misura)	Totale	Femmine $n = 8$	Maschi $n = 11$	Statistica
Età (anni)	4.40 $\pm$ 3.22 (2.85, 5.96)	4.31 $\pm$ 2.71 (2.05, 6.58)	4.47 $\pm$ 3.22 (2.00, 6.94)	$p=0.92$ , $F_{1,17}=0.01$
Peso	3.85 $\pm$ 0.98	3.29 $\pm$ 0.87	4.26 $\pm$ 0.88	$p=0.03$ , $F_{1,17}=5.76$

(kg)		(3.38, 4.33)	(2.56, 4.02)	(3.68, 4.85)	
Circonferenza testa		22.6 ± 2.10	20.92 ± 1.08	23.84 ± 1.88	p=0.001, F <sub>1,17</sub> =15.46
(cm)		(21.6, 23.7)	(20.02, 21.82)	(22.58, 25.11)	
Stato di castrazione	Si	n = 9/19	n = 3/8	n = 6/11	p=0.65 <sup>§</sup>
	No	n = 10/19	n = 5/8	n = 5/11	

Abbreviazioni: DS, deviazione standard; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; kg, kilogrammi; cm, centimetri. In statistica risultati del test Oneway ANOVA; §, svolto il Fisher's Exact Test.

Il Mann-Whitney U Test mostra differenze significative nel peso con le femmine 0.97 kg più pesanti (+29.5%, p=0.02) e nella circonferenza della testa, dove le femmine avevano una circonferenza maggiore di 0.29 cm (+14.0%, p<0.001). Il campione non presenta differenze di età o di stato di castrazione.

- Misurazione del nervo ottico

I risultati delle misurazioni dei nervi ottici sono riportati in (Tabella 8).

Tabella 8. Risultati delle misurazioni dei nervi ottici. Tutti i dati riportati come media ± DS (IC 95%).

Variabile	Totale	Femmine	Maschi
(unità di misura)		n = 8	n = 11
Nervo ottico SX	1.33 ± 0.12	1.34 ± 0.11	1,33 ± 0.13
(mm)	(1.28, 1.39)	(1.25, 1.43)	(1.24, 1.41)
Nervo ottico DX	1.35 ± 0.13	1.35 ± 0.09	1.35 ± 0.15
(mm)	(1.29, 1.41)	(1.27, 1.43)	(1.24, 1.45)

Abbreviazioni: DS, deviazione standard; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; SX, sinistro; DX, destro; mm, millimetri.

Il test di normalità mostra una violazione per la misurazione del nervo ottico di sinistra ( $p=0.025$ ) e una normalità non violata per quello di destra ( $p=0.122$ ). Il Mann-Whitney U test non mostra differenze significative tra gatti maschi e gatti femmina ( $p>0.05$ ) né nella misurazione del nervo ottico di sinistra, né nella misurazione del nervo ottico di destra. Anche per il confronto tra sedazione e assenza di sedazione, così come per castrazione vs. no castrazione non è emersa una differenza significativa dal confronto con il Mann-Whitney U test.

- Correlazioni

Tramite la correlazione di Spearman non sono emerse correlazioni significative tra il diametro del nervo ottico destro o sinistro e le altre variabili continue; lo stesso risultato è stato rilevato nell'analisi di correlazione tramite i coefficienti di correlazione punto-biseriali per le variabili dicotomiche come sesso, stato di castrazione e sedazione. Nel gruppo è emersa solo un'associazione positiva significativa tra il diametro del nervo ottico destro e quello sinistro ( $\rho = 0.914, p < 0.001$ ).

Svolgendo la stessa analisi all'interno dello stesso sesso il risultato si conferma nelle femmine con la sola correlazione significativa tra i diametri dei due nervi ottici ( $\rho = 0.857, p < 0.001$ ), mentre nei maschi, oltre a quest'associazione positiva significativa ( $\rho = 0.945, p < 0.001$ ) emerge anche un'associazione tra l'uso o meno della sedazione sia con il diametro del nervo



ottico di destra ( $r_{pb} = -0.727$ ,  $p=0.02$ ) che con quello di sinistra ( $r_{pb} = -0.698$ ,  $p=0.01$ ).

- 6.3 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO PER MONITORAGGIO IN PAZIENTI FELINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

Le misurazioni ecografiche dell'ONSD dei pazienti felini sono riportate nella tabella seguente (*Tabella 9*).

*Tabella 9*

	MISURA ONSD (mm)							
	T0		T1		T2		T3	
<i>NOME</i>	SX (T0)	DX (T0)	SX (T1)	DX (T1)	SX (T2)	DX (T2)	SX (T3)	DX (T3)
<i>CAROTA</i>	1,65	1,70	1,4	1,4				
<i>LADY</i>	1,65	1,55	1,9	2,1				
<i>TEA</i>	1,60	1,75	1,2	1,2				
<i>LEO</i>	1,45	1,4	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,3
<i>MUSSI</i>	1,65	1,85						
<i>EVA</i>	1,85	1,85						
<i>PRENNY</i>	1,45	1,40						

I dati nella tabella sopracitata, sono in linea con quanto riportato in letteratura, e confermano che, quando il valore dell'ONSD supera il valore soglia fissato a 1,4

mm, tali misure sono altamente indicative di ICH, soprattutto perché, questi dati, devono essere messi in relazione ai segni clinici neurologici, anch'essi attribuibili ad ipertensione endocranica.

Nella tabella successiva (*Tabella 10*), sono riportate le misurazioni dell'ONSD del paziente felino con una lesione occupante spazio, compatibile con meningioma. Anche in questo caso, data la presenza di segni clinici riconducibili a ipertensione endocranica, si è deciso di misurare il diametro della guaina del nervo ottico prima dell'operazione (T0), dopo l'operazione con controlli a distanza di poche ore (T1 – T2 – T3) e dopo un paio di giorni dall'operazione (T4).

*Tabella 10*

<i>DATA</i>	<i>ORA MISURAZIONE</i>	<i>ONSD SINISTRO</i> (mm)	<i>ONSD DESTRO</i> (mm)
<i>T0 = 20/09/2022</i>		1,4	1,6
<i>T1 = 05/10/2022</i>	11:00	1,6	1,6
<i>T2 = 05/10/2022</i>	15:30	1,5	1,5
<i>T3 = 05/10/2022</i>	20:00	1,8	1,8
<i>T4 = 07/10/2022</i>		1,6	1,6

Come si può osservare dalle misurazioni effettuate, subito dopo l'operazione c'è stato un aumento nel valore dell'ONSD a causa del trauma chirurgico.

- **6.4 MISURAZIONE DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO COME MONITORAGGIO IN UN PAZIENTE CANINO CON SEGNI CLINICI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

In *Tabella 11* sono riportati i valori delle misurazioni dell'ONSD del paziente canino con la meningoencefalite, prima della RM e 24 ore dopo l'inizio della terapia; si può notare come, in linea con il miglioramento della sintomatologia, ci sia stata anche una diminuzione dell'ONSD di entrambi gli occhi.

*Tabella 11*

<i>DATA</i>	<b>ONSD SINISTRO (mm)</b>	<b>ONSD DESTRO (mm)</b>
<i>T0 = 02/02/2023</i>	2,20	2,30
<i>T1 = 03/03/2023</i>	1,88	1,88

- **6.5 MISURAZIONE DIRETTA PRESSIONE INTRACRANICA E DIAMETRO GUAINA DEL NERVO OTTICO IN PAZIENTI CANINI CON SEGNI NEUROLOGICI DI IPERTENSIONE INTRACRANICA**

Nel paziente A (*Tabella 12*), all'inizio della procedura e prima del trattamento farmacologico, la pressione intracranica diretta misurava 34 mmHg, mentre, il diametro della guaina del nervo ottico (ONSD), era di 1,7 mm nell'occhio sinistro e 2,0 mm nell'occhio destro (T0). Due minuti dopo l'inizio della terapia

iperosmolare con soluzione salina al 3% (5,3 ml/kg IV - 1026 mOsm/L), somministrata per via endovenosa in 5 minuti (T1), la pressione intracranica diretta misurava 24 mmHg. Dieci minuti dopo la somministrazione della terapia endovenosa, la pressione intracranica diretta misurava 21 mmHg e l'ONDS era di 1,4 e 1,7 mm rispettivamente nell'occhio sinistro e destro (T2).

Dopo la procedura, il paziente è stato trasferito in terapia intensiva, dove l'ONSD è stato misurato a 1,2 mm nell'occhio sinistro e 1,5 mm nell'occhio destro (T3). Nelle successive 24 ore, il cane è stato sottoposto a terapia con prednicortone 1 mg/kg ogni 12 ore, fenobarbitale 5 mg/kg suddiviso in due somministrazioni giornaliere. L'ONSD è stato valutato 8-12 ore dopo il risveglio con valori di 1,2 e 1,5 mm nell'occhio sinistro e destro, rispettivamente (T4). Il paziente è stato dimesso 12 ore dopo la fine della procedura.

*Tabella 12*

<b>PAZIENTE A</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>DIRECT ICP</b> <i>(mmHg)</i>	34	24	21		
<b>ONSD SX (mm)</b>	1,7		1,4	1,2	1,2
<b>ONSD DX (mm)</b>	2,0		1,7	1,5	1,5

**T0:** misurazione ONSD e ICP diretta all'inizio della procedura di inserimento della sonda; **T1:** misurazione ICP diretta dopo 2' dal trattamento con terapia; **T2:** misurazione ONSD e ICP diretta dopo 10' dal trattamento con terapia; **T3:** misurazione ONSD dopo la procedura. **T4:** misurazione ONSD 8 – 12 ore dopo il risveglio.

Nel paziente B (*Tabella 13*), la presenza di ipertensione intracranica (ICH) poteva essere solo ipotizzata, sulla base della presenza di crisi convulsive a grappolo. La prima misurazione dell'ONSD indicava 1,6 mm, sia nell'occhio destro che in quello sinistro (T0); confrontando questo valore con i valori riportati in letteratura da uno studio precedente, per un peso di circa 12 kg ci si aspettava un ONSD compreso tra 1,15-1,99 mm<sup>7</sup>, e quindi, la presenza di ICH poteva inizialmente essere esclusa. La risonanza magnetica del neurocranio, però, mostrava segni suggestivi di ICH, come la deviazione della falce cerebrale e asimmetria ventricolare. La misurazione diretta della pressione intracranica confermava la presenza di ICH, di 24 mmHg, e una compromissione molto grave della pressione di perfusione cerebrale (CPP) (T1). La somministrazione della soluzione ipertonica non ha portato a miglioramenti significativi, né nella pressione intracranica né nella CPP. La pressione intracranica diretta è scesa di poche unità da 24 a 22 mmHg, immediatamente seguita da una riduzione dei valori dell'ONSD (T4). In questo paziente, la stabilizzazione intracranica non ha prodotto gli effetti desiderati e il monitoraggio diretto ha permesso di confermare la gravità dello stato neurologico.

*Tabella 13*

<b>PAZIENTE B</b>	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>DIRECT ICP (mmHg)</b>		24	24	23	22
<b>ONSD SX (mm)</b>	1,6	1,3	1,2	1,4	1,4
<b>ONSD DX (mm)</b>	1,6	1,6	1,4	1,5	1,5

*T0: misurazione prima della procedura di inserimento della sonda; T1: misurazione ICP diretta e ONSD all'inizio della procedura; T2: misurazione ONSD e ICP diretta dopo 2' dal trattamento con terapia;*

*T3: misurazione ONSD e ICP diretta dopo 10' dal trattamento con  
terapia; T4: misurazione ONSD dopo 20' dal trattamento con terapia.*

Sulla base dei dati registrati si può dedurre che, in un paziente di 12 kg, di razza mista, mesomorfo, affetto da patologia intracranica cronica, in assenza di patologie oculari in corso, i valori dell'ONSD  $\geq 1,2$  mm indicano una pressione intracranica  $> 20$  mmHg. Data la scarsa risposta alla terapia, su richiesta del proprietario, il paziente è stato sottoposto a eutanasia.

## CAPITOLO VII

### DISCUSSIONE

L'obiettivo del progetto di ricerca era quello di valutare l'uso della misurazione ecografica dell'ONSD per la diagnosi e il monitoraggio dell'ipertensione intracranica (ICH), nel cane e nel gatto. L'ICH è una patologia che ha varie cause e che, dovrebbe essere diagnosticata e trattata in tempi rapidi, per prevenire il deterioramento delle strutture cerebrali con conseguenze molto gravi, tra cui, la morte<sup>18</sup>.

In medicina veterinaria, tra tutte le metodiche a disposizione per diagnosticare l'ICH, il "gold standard" sono i dispositivi intracranici, che permettono di misurare direttamente la pressione intracranica (ICP)<sup>34</sup>. Tuttavia, sono tecniche invasive, che devono essere effettuate in strutture adeguatamente attrezzate e da personale qualificato, e che non sono sempre disponibili nei centri che si occupano di medicina d'urgenza. Si utilizzano delle metodiche alternative per la diagnosi presuntiva dell'ICH, come la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM)<sup>51</sup> ma, queste metodiche, sono metodiche che necessitano dell'anestesia e non sono usate per il monitoraggio<sup>44</sup>.

Per tale motivo, da anni si sta cercando di sviluppare un metodo alternativo per diagnosticare e monitorare l'ICH poiché, al momento, nessuna delle metodiche indirette sviluppate, permette una valutazione oggettiva di questa patologia; I segni clinici possono essere d'aiuto ma hanno dei limiti, in quanto sono aspecifici mentre, per quanto riguarda il doppler transcranico, necessità di essere applicata da personale formato ci sono dei pareri contrastanti sulla sua utilità.

Negli ultimi anni, La misurazione ecografica del diametro della guaina del nervo ottico (ONSD), è stata proposta, in medicina umana, come metodica indiretta per la diagnosi dell'ICH, soprattutto nel campo della medicina d'urgenza, come metodica per diagnosticare e monitorare malattie neurologiche che causano una variazione della

pressione intracranica; è una metodica standardizzata e inserita nel protocollo della prima valutazione in pazienti che arrivano in pronto soccorso<sup>49,50</sup>. La guaina del nervo ottico (ONS) è un'estensione anatomica della dura madre e lo spazio subaracnoideo attorno al nervo è in continuità con lo spazio subaracnoideo intracranico, pertanto, il nervo ottico è soggetto alle stesse patologie che interessano il sistema nervoso centrale, come la presenza di ICH; perciò, un aumento dell'ICP al di sopra dei limiti della tollerabilità intracranica, causa lo spostamento del liquido cefalorachidiano dalla cavità intracranica allo spazio subaracnoideo perineurale, con conseguente dilatazione dell'ONS.

In medicina veterinaria, la misurazione ecografica del diametro della guaina del nervo ottico non è ancora una metodica standardizzata, ma viene proposta, come metodica indiretta soprattutto per il monitoraggio dell'ICH; è stata ed è attualmente oggetto di studio poiché presenta diverse potenzialità e vantaggi tra cui: costi contenuti, facilità di apprendimento della tecnica, semplicità di impiego e possibilità di essere ripetuta più volte; a differenza di altre metodiche, non è invasiva, non richiede anestesia e non presenta effetti collaterali per il paziente. La difficoltà nella sua traslazione alla medicina veterinaria risiede nell'estesa variabilità di specie e individuale. Nel cane, è stato pubblicato uno studio di *Smith J. et al.*<sup>7</sup>, in cui si è provato a identificare dei range di riferimento per la misurazione ecografica dell'ONSD nel cane sano, e si è visto che, l'ONSD ha una correlazione con il peso corporeo. Nel gatto, uno studio di *Evangelisti et al.*<sup>25</sup>, in cui si confrontavano le misurazioni effettuate sia in gatti sani sia in gatti con segni di ICH, ha ipotizzato un valore soglia di 1,4 mm (oltre 1,4 mm) per differenziare l'ONSD tra paziente sano e paziente con ICH.

In medicina veterinaria, mediante l'utilizzo dell'ecografia, sono stati ampiamente studiati l'occhio e le sue strutture, compreso il nervo ottico, di alcune specie animali come cani, gatti, cavalli, pecore e bovini. Negli anni, alcuni autori hanno provato a standardizzare la tecnica di misurazione ecografica della guaina del nervo ottico per cercare di definire dei range di normalità da prendere come riferimento, mettendo a confronto, i dati ottenuti con questa tecnica, con i dati ottenuti da altre metodiche, come la misurazione diretta o mediante l'identificazione della ICH in TC o RM. Nel cane è stato effettuato uno studio di *Artemise et al.*<sup>53</sup>, in cui è stato misurato l'ONSD, di



pazienti con e senza sintomi di aumentata ICH, ecograficamente e in MRI; i risultati di entrambe le misurazioni, hanno messo in evidenza che l'ONSD dei pazienti con sospetta ICH aveva un diametro maggiore rispetto all'ONSD dei pazienti senza sintomi. La diagnostica avanzata può essere utile per una iniziale identificazione dell'ICH ma non è adatta per l'utilizzo del monitoraggio sequenziale della stessa.

Sono coinvolta in gruppo di ricerca, che si è occupata dello studio dell'ONSD, nel cane e del gatto. Il primo obiettivo del nostro progetto di ricerca era, sia per il cane che per il gatto sano, definire dei range di normalità dell'ONSD, valutando la presenza di correlazioni tra i valori di ONSD e alcune variabili morfologiche. Per il cane, data la grande variabilità tra le razze e all'interno della stessa razza, le variabili morfologiche erano la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo e il Body Condition Score (BCS), la larghezza e la lunghezza del cranio, la lunghezza del muso, l'indice cefalico totale e la circonferenza del cranio. Per il gatto, oltre alle variabili morfologiche come la razza, l'età, il sesso, il peso corporeo, la misurazione della circonferenza della testa, ci siamo chiesti se, la sedazione, potesse avere degli effetti sull'ONSD.

I risultati del nostro studio hanno messo in evidenza che, nel cane c'è una correlazione tra l'ONSD e la circonferenza della testa e la larghezza del cranio e, in accordo con quanto riportato<sup>7</sup>, una correlazione tra l'ONSD e il peso; queste correlazioni, dovrebbero essere confermate da ulteriori studi effettuati su un numero maggiore di animali; mentre nel gatto, non abbiamo trovato nessuna correlazione con le variabili morfologiche, ma una correlazione positiva con la sedazione. È la prima volta che si segnala, nel gatto, una possibile correlazione tra l'anestesia e l'ONSD e, perciò, potrebbe essere presa in considerazione per ulteriori indagini. Uno studio del 2021 di *Drolet C. et al.*<sup>45</sup>, effettuato sul cane sano, ha messo in evidenza che, l'ONSD può inizialmente aumentare in corso di anestesia generale, ma che, tale aumento, può essere legato a diverse variabili, prima tra tutte, i farmaci utilizzati per l'induzione e il mantenimento; sono necessarie ulteriori ricerche per verificare tale correlazione ma, potrebbe essere importante valutare il tipo di protocollo anestesilogico e considerare questo parametro quando si effettuano delle misurazioni dell'ONSD su un paziente in anestesia.

La ricerca di correlazioni tra l'ONSD nel paziente sano e le variabili morfologiche richiede ancora ulteriori studi. In linea con quanto riportato in letteratura, si conferma, nel cane, lo stretto rapporto con il peso corporeo. Nel gatto, al momento, non abbiamo trovato correlazione con le variabili morfologiche ma una correlazione con la sedazione; in questo caso, i dati a disposizione non sono sufficienti per avere una valenza statistica ma sarebbe importante approfondire l'argomento con ulteriori studi.

Il secondo obiettivo del nostro progetto di ricerca era quello di descrivere alcuni casi clinici di pazienti canini e felini con segni di ICH, in cui è stato monitorato l'ONSD. Per il cane, sono stati descritti 2 casi in cui è stato possibile eseguire la RM cranio ed eseguire la misurazione diretta della ICP, attraverso l'inserimento di una sonda intracranica, e la misurazione ecografica dell'ONSD, prima e dopo la somministrazione della terapia. La RM ha permesso di diagnosticare il problema alla base della sintomatologia e suggerire la presenza di ICH poiché si è potuto osservare, in entrambi i pazienti, un importante effetto massa, con spostamento della linea mediana e compressione del sistema ventricolare. La misurazione diretta ha restituito un valore di pressione che confermava l'ICH e la somministrazione della terapia osmotica ha determinato un rapido cambiamento della ICP misurata con metodo diretto.

La misurazione dell'ONSD, contemporanea alla misurazione dell'ICP diretta, ci ha permesso di verificare come, le due misure si siano mosse in parallelo e come, entrambe, siano rapidamente diminuite in seguito della somministrazione del farmaco, confermando l'ipotesi che l'ONSD potrebbe essere uno strumento per la valutazione dell'ICH. Il confronto dei valori di ONSD, misurati nei nostri pazienti, con la tabella sviluppata da *Smith J. et al.*<sup>7</sup>, ha permesso di individuare, solamente in un caso, una sovrapposizione dei valori.

Il terzo caso è un paziente in cui la sintomatologia clinica e la diagnostica avanzata (RM), hanno permesso di diagnosticare una meningoencefalite granulomatosa con ICH, in cui è stato possibile effettuare solamente la valutazione ecografica dell'ONSD. Al tempo 0 (T0), il valore dell'ONSD suggeriva la presenza di ICH, in accordo con lo

studio di *Smith J. et al.*<sup>7</sup>; infatti, l'ONSD era 2,20 mm per l'occhio sinistro e 2,30 per l'occhio destro (confrontando questi valori con i della letteratura, tali valori potevano essere suggestivi di ICP > 20mmHg). 24 ore dopo l'inizio della terapia (T1), la sintomatologia clinica è migliorata suggerendo l'assenza di ICH; Al controllo dell'ONSD, infatti, si confermava una riduzione dei valori, vicino ai limiti di normalità suggeriti da *Smith J. et al.*<sup>7</sup>. Tali valori si sono mantenuti costanti nelle successive 24 ore.

L'esperienza clinica che, purtroppo è stata realizzata su un numero limitato di casi, mette in luce la difficoltà di proporre metodiche invasive come il monitoraggio diretto. Ci suggerisce che, in assenza di un range di normalità, il monitoraggio dell'ONSD, effettuato su uno stesso paziente, e associato ad altri parametri (come la clinica e la diagnostica avanzata) può svolgere un ruolo importante nella diagnosi e il monitoraggio dell'ICH.

Per il gatto, abbiamo rappresentato la naturale prosecuzione dello studio già pubblicato nel 2020<sup>25</sup>; in nessun caso è stato possibile effettuare la misurazione diretta. L'ICH era sospettata sulla base dei segni clinici e presunta sulla base dei reperti in RM. Per tutti i pazienti, i risultati ottenuti dalla misurazione dell'ONSD erano maggiori del valore soglia riportato da *Evangelisti M.E. et al.*<sup>25</sup>, e, perciò, altamente indicativo di pressione intracranica aumentata.

Sia per il cane che per il gatto, non è stato possibile effettuare una comparazione con i risultati ottenuti dagli studi sui pazienti sani perché i casi erano pochi per avere una valenza statistica.

Fino a quando ulteriori studi non stabiliranno dei dati oggettivi su cui fare riferimento, la misurazione ecografica dell'ONSD può essere utilizzata come ausilio diagnostico per identificare l'ICH e come monitoraggio nel singolo paziente, identificando dei range, che siano specifici per ogni paziente.

Per sviluppare dei range di normalità, soprattutto per il cane, sta risultando difficile trovare delle correlazioni tra l'ONSD e delle variabili, poiché, è una specie caratterizzata da una profonda varietà legata alla razza e alla morfologia. Pertanto, si potrebbero indagare anche altri parametri per individuare dei range di normalità dei valori dell'ONSD; tra questi, il nostro gruppo di ricerca è particolarmente interessato allo studio del rapporto tra la misurazione ecografica dell'ONSD e il diametro del globo oculare, parametro che non tiene conto del BCS del paziente<sup>37</sup>; questo rapporto, viene utilizzato in medicina umana, con successo, per identificare il cut-off tra paziente sano e paziente affetto da ICH<sup>49,50</sup>.

I risultati ottenuti dal nostro gruppo di ricerca, suggeriscono che la misurazione ecografica dell'ONSD, è una metodica potenzialmente utile nel rilevare e monitorare la presenza di ICH.

## CAPITOLO VIII

### CONCLUSIONI

Lo studio della correlazione tra l'ONSD e le variabili morfologiche, ci ha permesso di individuare una correlazione esclusivamente nel cane, in accordo con quanto riportato; mentre, nel gatto, non abbiamo trovato nessuna correlazione con le variabili morfologiche.

L'esame ecografico della guaina del nervo ottico, con approccio trans-palpebrale, è una metodica di semplice realizzazione, rapida, e non invasiva, che può essere utilizzata per misurare l'ONSD, in cani e in gatti, sani o con segni clinici suggestivi di una patologia intracranica.

Ad Oggi, a nostro parere, nell'impossibilità di applicare la misurazione diretta dell'ICP, il monitoraggio ecografico dell'ONSD, associato alla clinica e alla diagnostica, può permettere la diagnosi e il monitoraggio in corso di ICH.

Questa metodica, potrebbe inoltre, rivelarsi utile nella diagnosi di ICH in situazioni di emergenza, in cui una diagnosi e un intervento tempestivi potrebbero fare la differenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Coleman D. J.** *Ultrasonic measurement of eye dimension. Int. Ophthalmol. Clinic.* 1979, 19, 223-225.
2. **Hee-Chun Lee et al.** *Ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal dogs. J. Vet. Sci.* (2003), 4(3), 265–268.
3. **Hansen, H. C. and Helmke, K.** *Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. J. Neurosurg.* 1997, 87, 34-40.
4. **Rogers, M., Cartee, R. E., Miller, W. and Ibrahim, A.** *Evaluation of the extirpated equine eye using B-mode ultrasonography. Vet. Radiol.* 1986, 27, 24-29.
5. **Cottrill N. B., Banks W. J. and Pechman, R. D.** *Ultrasonographic and biometric evaluation of the eye and orbit of dogs. Am. J. Vet. Res.* 1989, 50, 898-903.
6. **El-Maghraby, H. M., Nyland, T.G. and Bellhorn, R. W.** *Ultrasonographic and biometric evaluation of sheep and cattle eyes. Vet. Radiol.* 1995, 36, 148-151.
7. **Smith Joshua J. et al.** *Transpalpebral ultrasonographic measurement of the optic nerve sheath diameter in healthy dogs. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 28(1) 2018, pp 31–38 doi: 10.1111/vec.12677.
11. **Rodney s. Bagley.** *La pressione intracranica nel cane e nel gatto. Supplemento (Febbraio 2000) a Veterinaria, Anno 12, n. 6, Dicembre 1999.*
12. **Baral, B.; Agrawal, A.; Cincu, R.** *Intracranial pressure monitoring: Concepts in evaluation and measurement. Pak. J. Med. Sci.* 2007, 23, 798–804.
13. **Peter v. Scrivani et al.** *T2-weighted magnetic resonance imaging measurements of Optic nerve sheath diameter in dogs with and without Presumed intracranial hypertension.*
14. **Joanna Lodzinska et al.** *MRI of the optic nerve sheath and globe in cats with and without presumed intracranial hypertension. Journal of Feline Medicine and Surgery* 1–8. DOI: 10.1177/1098612X20976106.
15. **P. H. Raboel et al.** *Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods—A Review. Hindawi Publishing Corporation Critical Care Research and Practice Volume 2012, Article ID 950393, 14 pages. Doi:10.1155/2012/950393.*
16. **MussaK T., Ladurner R.** *Ruolo della proteina S100B nella valutazione del trauma cranico in pazienti con intossicazione alcolica. RPM Vol. 96, N.2, febbraio 2005 Pag. 77 – 80.*
17. **Geeraerts T. et al.** *Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. Intensive Care Med* (2007) 33:1704–1711 DOI 10.1007/s00134-007-0797-6 ORIGINAL.

18. **Heidi Harbison Kimberly.** *Correlation of Optic Nerve Sheath Diameter with Direct Measurement of Intracranial Pressure.* 2008 by the Society for Academic Emergency Medicine ISSN 1069-6563doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x.
19. **Etsuro E. Uemura.** *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology.* Pagina 49, 61, 358.
20. **De Lahunta A.** *De Lahunta's Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.* Pag. 56 – 372 – 422 – 421.
21. **Severin Gleen A.** *Manuale di oftalmologia veterinaria.* Pagina 183 e 184. Edizione Scivac.
22. **Evangelisti M.E. et al.** *Analisi retrospettiva in 63 animali randagi con trauma cranico.*
23. **Beltran E. et al.** *Prognostic Value of Early Magnetic Resonance Imaging in Dogs after Traumatic Brain Injury: 50 Cases.* *J Vet Intern Med* 2014; 28:1256–1262.
24. **Ballocco I. et al.** *A pilot study evaluating the effect of mannitol and hypertonic saline solution in the treatment of increased intracranial pressure in 2 cats and 1 dog naturally affected by traumatic brain injury.* *J Vet Emerg Crit Care*, 2019; 1-7.
25. **Evangelisti M.E. et al.** *Repeatability of ultrasound examination of the optic nerve sheath diameter in the adult cat: comparison between healthy cats and cats suffering from presumed intracranial hypertension.* *J Feline Med Surg.* 2020 Oct;22(10):959-965.
26. **Sande A, West C.** *Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management.* *Veterinary Emergency and Critical Care*;20(2):177–190,2010.
28. **Viganò F.** *Manuale di Pronto Soccorso nel cane e nel gatto, pagine 137 – 138 – 139 – 140 – 141 – 142 – 143 – 144 – 145 – 146.* Edizioni Edra.
29. **Fletcher EJ, Syring RS.** *Traumatic brain injury, In: Silverstein DC, Hopper K. ed. Small Animal Critical Care Medicine, 1st ed. Philadelphia: Elsevier SAUNDERS; pp. 658–662, 2009.*
30. **Kendon W. K., Lenore M. B. e Amanda R. T.** «Head Trauma» *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 48, pp. 111-128, 2018.
31. **Usmah Kawoos \*, Richard M. McCarron et al.** *Advances in Intracranial Pressure Monitoring and Its Significance in Managing Traumatic Brain Injury.* *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 28979–28997.
32. **Gregory R. Lisciando.** *Focused Ultrasound Techniques for the small animal practitioner.* Pagina 248, 250, 270, 276, 277, 278.
33. **Garosi L, Adamantos S.** *Assessment and management of traumatic brain injury.* *Journal of Feline Medicine and Surgery*;13, 815–823,2011.
34. **Dubourg J. et al.** *Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised*

*intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med (2011) 37:1059–1068. DOI 10.1007/s00134-011-2224-2.*

35. **Mirshahi A. et al.** *Ultrasonographic biometry of the normal eye of the Persian cat. Australian Veterinary Journal Volume 92, N° 7, July 2014.*
36. **Cooley S. D. et al.** *Correlations among ultrasonographic measurements of optic nerve sheath diameter, age, and body weight in clinically normal horses. Vet Radiol Ultrasound, Vol. 57, No. 1, 2016, pp 49–57.*
37. **Dupanloup A. et al.** *Relationship between the ratio of optic nerve sheath diameter to eyeball transverse diameter and morphological characteristics of dogs. AJVR, Vol 82, N° 8, August 2021.*
38. **Chiwitt CLH, Baines SJ, Mahoney P, et al.** *Ocular biometry by computed tomography in different dog breeds. Vet Ophthalmol 2017; 20:411–419.*
39. **Evangelisti M. E. et al.** *Relationship among neuroscore, magnetic resonance imaging features, and intracranial pressure in sheep affected by slow-growing brain lesions. Vet Radiol Ultrasound. 2017; 1 – 7.*
40. **Walmsley G.L. et al.** *The relationship between clinical signs and brain herniation associated with rostral tentorial mass lesions in the dog. The Veterinary Journal 172 (2006) 258–264.*
41. **Giannasi S. et al.** *Comparison of direct measurement of intracranial pressures and presumptive clinical and magnetic resonance imaging indicators of intracranial hypertension in dogs with brain tumors. J Vet Intern Med. 2020; 34:1514–1523.*
42. **Gilger BC et al.** *Keratometry, ultrasonic biometry, and prediction of intraocular lens power in the feline eye. Am J Vet Res 1998; 59:131–134.*
43. **Hansen HC, Helmke K.** *The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. Surg Radiol Anat 1996; 18:323–328.*
44. **Ilie LA et al.** *Relationship between intracranial pressure as measured by an epidural intracranial pressure monitoring system and optic nerve sheath diameter in healthy dogs. Am J Vet Res 2015; 76:724–731.*
45. **Drolet C. et al.** *Study of the effect of anaesthesia on the canine ultrasonographic optic nerve sheath diameter. Journal of Small Animal Practice • © 2021 British Small Animal Veterinary Association.*
46. **Rabozzi R., Oricco S.** *Ecografia Point – of – Care nel cane e nel gatto; Uso degli ultrasuoni in anestesia, emergenza e terapia intensiva.*
47. **Scrivani P. et al.** *T2-weighted magnetic resonance imaging measurements of Optic nerve sheath diameter in dogs with and without Presumed intracranial hypertension. Vet Radiol Ultrasound, Vol. 54, No. 3, 2013, pp 263–270.*



48. **Boroffka Susanne et al.** *Magnetic resonance imaging of the canine optic nerve. Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 49, No. 6, 2008, pp 540–544.*
49. **Tapan Kavi et al.** *Optic Nerve Sheat Diameter Assessment in Patients with Intracranial Pressure Monitoring. Cureus 10 (11): e3546. DOI 10.7759/cureus.3546.*
50. **Du J, Deng Y, Li H, et al.** *Ratio of optic nerve sheath diameter to eyeball transverse diameter by ultrasound can predict intracranial hypertension in traumatic brain injury patients: a prospective study. Neurocrit Care 2020; 32:478–485.*
51. **Vitiello L., De Bernardo M. et al.** *Optic Nerve Ultrasound Evaluation in Animals and Normal Subjects. Review Front Med (Lausanne). 2022 Jan 5:8:797018. doi: 10.3389/fmed.2021.797018. eCollection 2021.*
52. **A. Armenise, R. S. Boysen, et al.** *Veterinary-focused assessment with sonography for trauma-airway, breathing, circulation, disability and exposure: a prospective observational study in 64 canine trauma patients. Journal of Small Animal Practice (2019) 60, 173–182 DOI: 10.1111/jsap.12968.*
53. **A. Armenise, Ricciardi M., Giannuzzi A.P. et al.** *Ultrasonographic measure of optic nerve sheath in canine patients with signs of raised intracranial pressure. A preliminary study. Veterinary Emergency and Critical Care Society 2012, doi: 10.1111/j.1476 – 4431.2012.00785.x. Pagina S20.*
54. **H. Yanai et al.** *Results of magnetic resonance imaging performed within 48 hours after head trauma in dogs and association with outcome: 18 cases (2007-2012). J Am Vet Med Assoc. 2015 Jun 1;246(11):1222-9. doi: 10.2460/javma.246.11.1222.*
55. **S. Bittermann et al.** *Magnetic resonance imaging signs of presumed elevated intracranial pressure in dogs. The Veterinary Journal 201 (2014) 101 – 108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.04.020> 1090-0233/© 2014 Elsevier.*
56. **Li-Juan Wang et al.** *Ultrasonographic optic nerve sheath diameter monitoring of elevated intracranial pressure: two case reports. Annals of Translational Medicine 2020;8(1):20 | <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.12.16>*