

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
DISCIPLINE ANATOMO-ISTOPATOLOGICHE VETERINARIE**

Ciclo XXIII

Settore/i scientifico-disciplinare/i di afferenza: VET03

Artrodesi vertebrale dorsale in conigli New-Zealand white da 1 a 18 mesi: valutazioni clinico-radiologiche e fisio-anatomo-istopatologiche

Presentata da: Dottor Federico Canavese

Coordinatore Dottorato

Prof. Giuliano Bettini

Relatore

Prof. Marco Galeotti

Esame finale anno 2011

Introduzione

Premessa – Il rachide è una componente meccanico-scheletrica robusta del corpo e appartiene a quelle maggiormente sollecitate e coinvolte per il modo complesso e articolato delle sue stesse risposte dinamiche, siano esse positive o negative, collegate, in particolare quest'ultime, all'intervento di svariati agenti causa-effetto. È possibile che un rachide, nel corso della vita, necessiti di essere sottoposto a degli interventi chirurgici e non in relazione a turbe o patologie dismorfiche e disfunzionali. Il rachide è nella realtà molto coinvolto perché su di esso si ripercuotono e scaricano sia le conseguenze negative speciali, derivanti da turbe di sviluppo della sua componentistica, sia quelle generali, conseguenti alle interazioni multiple e complesse di una dinamica reattiva, fatta di risposte frazionate oppure complessive, quasi sempre quest'ultime espressione di complicate sommatorie, che, nello specifico, si esprimono attraverso la rara perfezione delle vertebre.

1. Da queste iniziali considerazioni, scaturisce il primo articolato accenno alle più comuni anomalie del rachide che è dato osservare, le quali si pongono come base e realtà su cui occorre spesso intervenire. Ad esempio, sono note le numerose anomalie della colonna vertebrale, che possono coinvolgere di volta in volta i corpi vertebrali e le loro articolazioni, le lamine vertebrali, le apofisi spinose, i processi trasversi e quelli articolari dorsali o craniali e ventrali o caudali. Queste anomalie si dimostrano importanti nell'evocare le risposte funzionali e nel condizionare la conformazione e lo sviluppo del torace, in particolare, nonché di altre parti. È risaputo che l'anomalia dei corpi vertebrali trascina con sé l'anomalia delle sue superfici articolari e condiziona lo sviluppo del torace e delle articolazioni costo-vertebrali.

2. Ognuno di questi 'stati anomali' ha già di per sé un valore prognostico per le possibili ripercussioni sull'organismo e il loro significato è poi alla base dello sviluppo e della realizzazione di particolari interventi chirurgici nonché della ricerca di tecniche fondamentali, analizzabili e utilizzabili di volta in volta nelle loro tipologie e varianti, complessità e realtà artrodesiche. Basti pensare agli interventi chirurgici eseguiti sul rachide di adolescenti affetti dalla scoliosi idiopatica o a quelli effettuati sulla colonna vertebrale di bambini con scoliosi infantile.

3. La sperimentazione animale artrodesica ha rappresentato e continua a rappresentare un modello di studio e ricerca accettabile il cui impiego, inteso quale misura e valutazione di certe risposte dirette sul rachide e altre parti scheletriche, risulta certamente utile al fine di ricavare dei suggerimenti importanti che confermano taluni atteggiamenti mentali interpretativi generali nonché certe scelte operative essenziali per risolvere talune complicità e risposte negative secondarie, a prescindere dall'eventuale trasferibilità dei risultati, ottenibili con modelli animali, all'uomo.

È esercizio convincente e per nulla trascurabile, in base alle considerazioni fatte ai punti 1.-3., rifarsi immediatamente all'esame dei momenti significativi che hanno segnato l'evolvere delle idee e il mutare delle convinzioni in tema di fatti scoliotici e l'instaurarsi dei trattamenti ritenuti consoni a partire dal 1900 ad oggi. La storia e i fatti sottolineano che si è transitati successivamente per fasi in tema di messa a punto delle indicazioni e delle tecniche chirurgiche per le scoliosi del bambino e dell'adolescente.

Per comprendere la scoliosi, è importante conoscere e capire a fondo la storia ed i principi fondamentali che sono stati e sono adesso alla base della sua chirurgia.

Nel 1914, R. Hibbs ideava un intervento chirurgico nel corso del quale venivano rimosse le articolazioni posteriori delle vertebre, creando in questo modo un "letto" di piccoli innesti ossei, che poi nel tempo l'organismo provvedeva a saldare tra loro¹.

Un quinquennio più tardi, assieme a J. Risser, Hibbs pubblicava un importante articolo scientifico sui primi cento casi di scoliosi, trattati chirurgicamente con la citata metodica.

Negli anni 30, Risser compiva un ulteriore e decisivo passo in avanti, mettendo a punto un sistema in grado di ottenere o mantenere la correzione della scoliosi in apparecchio gessato, sia prima che dopo la chirurgia².

Un posto di assoluto rilievo, nella storia del trattamento chirurgico delle scoliosi, va riservato a P. Harrington, il quale metteva a punto, nel 1960, un sistema che consentiva, nel corso dell'intervento, di ottenere la correzione della scoliosi, senza affidarla all'apparecchio gessato³. Tale apparato era costituito da una barra d'acciaio agli estremi della quale si trovano due uncini che, sistemati agli estremi della curva, con un'azione in distrazione ottengono la correzione della deformità. In quelle condizioni, era tuttavia necessario, una volta concluso l'atto chirurgico, immobilizzare il paziente per 10-12 mesi in un apparecchio gessato, poiché la barra metallica, pur essendo in grado di ottenere la correzione della deformità, non poteva garantire da sola il suo stabile mantenimento sino al raggiungimento di una più che solida fusione ossea.

Nel 1983, Y. Cotrel e J. Dubousset hanno ideato un nuovo e alternativo sistema di strumentazione vertebrale, che consente di evitare ogni immobilizzazione gessata nel periodo post-operatorio. Ma il merito principale, che deve essere riconosciuto ai due autori, è l'aver posto in primo piano la necessità di correggere non solo la deviazione laterale, ma anche quella parte della deformità che si sviluppa sul piano sagittale⁴.

L'evoluzione del trattamento ha permesso prima di mettere in evidenza i principi base della correzione chirurgica della scoliosi, e l'affermarsi poi di una chirurgia che, oggi, è per lo più eseguita per via posteriore. I principi base degli interventi chirurgici correttivi delle scoliosi *per via posteriore, per via anteriore e per via anteriore e posteriore* si sono imposti dopo che erano state tentate e seguite strategie diverse. Ogni strategia ha di volta in volta presentato dei *pro* e dei *contro*.

I principi, che sono alla base degli interventi chirurgici correttivi delle scoliosi *per via posteriore*, sono di seguito considerati e illustrati.

A. Il primo principio è racchiuso nel *concetto di distrazione/compressione* e si rifà ai principi correttivi secondo Harrington (Stati Uniti, 1960): distarre e liberare la parte concava e comprimere la porzione convessa. In questa maniera, si corregge la deviazione sia laterale che angolare. L'applicazione di tale principio, però, agisce sulla componente ossea e la sottopone, assieme al materiale impiantato, ad uno stress meccanico significativo. È evidente che, attenendosi ai dettami del primo principio, non è possibile apportare correzioni ai disturbi di rotazione³.

B. Il secondo principio è racchiuso nel *concetto di traslazione* e si rifà ai principi correttivi secondo E. Luque (Messico, 1980). In tal senso, traslare significa riportare e allineare il rachide in conformità alle barre metalliche, che vengono inserite nel corso dell'intervento chirurgico e sono ancorate ad ogni vertebra mediante dei fili metallici, fatti passare al di sotto delle lamine vertebrali. In questo modo, si corregge la deviazione sia laterale che angolare. Tuttavia, anche in questo caso, la componente ossea ed il materiale impiantato vengono sottoposti ad uno stress meccanico significativo. È stato però assodato che, attenendosi ai dettami del secondo principio, diventa piuttosto difficile conservare le correzioni apportate per dei tempi lunghi⁵.

C. Il terzo principio è racchiuso nei due *concetti di derotazione* e di '*in situ bending*'. Esso si rifà ai principi correttivi secondo Cotrel e Dubousset (Francia, 1983). In tal senso, la derotazione del rachide consente di ricreare l'equilibrio sagittale del rachide stesso in virtù dei molteplici punti di ancoraggio della barra di acciaio alle vertebre. La derotazione di 90° della barra permette di correggere la deviazione sia laterale che angolare e di ripristinare un equilibrio sagittale ottimale. Una volta ottenuta la correzione desiderata, tramite la tecnica di '*in situ bending*', questa può essere ancora modificata e migliorata mediante l'applicazione di forze correttive localizzate. L'estensione

e l'applicazione di questo tipo di trattamento alle curvature scoliotiche troppo estese in lunghezza è un problema. Non è consigliabile il titanio, quale materiale di impiego per l'intervento, perché troppo elastico⁴.

La correzione delle scoliosi è anche possibile per via anteriore. I principi base degli interventi chirurgici correttivi delle scoliosi *per via anteriore* si rifanno a quelli *per via posteriore*. La scelta di una chirurgia per via anteriore si fonda sul principio del convincimento che la liberazione permette di diminuire lo stato di rigidità della colonna prima di procedere alla correzione attraverso la resezione dei legamenti, l'incisione e la resezione del disco intervertebrale e un trapianto osseo necessario per ottenere la fusione. L'intervento correttivo per via anteriore permette di correggere la deviazione laterale, di derotare e di effettuare *'in situ bending'*. Tuttavia una traslazione efficace è difficile, anche se le vertebre coinvolte sono comunque di meno e il rischio di infezioni è minore.

Nel bambino piccolo, tuttavia, la strategia è diversa in quanto l'intervento chirurgico ha degli effetti sullo sviluppo della colonna vertebrale e della cassa toracica. L'imperativo diviene pertanto la preservazione e la protezione della crescita del rachide e del torace e la posticipazione dell'intervento chirurgico definitivo⁶⁻⁸.

In tale contesto introduttivo, già delineato nelle premesse, si colloca altresì con tutta la gravità del suo coinvolgimento la *sindrome da insufficienza toracica* o "Thoracic Insufficiency Syndrome" (SIT)^{9,10}. Essa si identifica con l'incapacità del torace nell'assicurare la regolare respirazione. L'insufficienza respiratoria di grado elevato, che accompagna SIT, è causata da alterazioni gravi negli scambi gassosi tra l'aria atmosferica e il sangue, la qual cosa comporta una riduzione di O₂ e una ritenzione di CO₂ nel sangue. Il quadro clinico, nei casi più gravi, può essere letale⁹⁻¹². SIT coinvolge pazienti portatori di complesse deformità spino-vertebrali, displasie toraciche gravi e anomalie costo-vertebrali, chi è colpito da malattie neuro-muscolari o è affetto da sindromi

specifiche, come quelle di *Jeune* e di *Jarcho-Levin*^{9,10,13}. Anche i bambini, che erano stati operati di artrodesi prima del decimo anno di età con blocco del rachide del 50-75%, in alcuni casi ne hanno risentito e manifestato i sintomi.

Nell'uomo, il rischio di sviluppare SIT è reale sia dopo un'artrodesi vertebrale precoce sia come conseguenza di pregresse deformità vertebrali gravi. Sono però anche noti i casi clinici con fusione vertebrale precoce, estesa, ben tollerata, ma ininfluenza ai fini dello sviluppo di un'insufficienza polmonare in età adulta; in altre situazioni è stato constatato lo stato di salute precaria di pazienti, ormai in età adulta, in quanto portatori di malformazioni spino-vertebrali sin dalla primissima età, nonché la difficoltà a trattare nel presente siffatte deformità^{12,14}. SIT può instaurarsi con tempi e modi diversi in relazione alla gravità della deformazione presente e si presume pure che l'estensione variabile di un'artrodesi sperimentale possa influenzare diversamente sia l'accrescimento sia la funzione toraco-polmonare¹⁵⁻¹⁷.

Lo sviluppo della colonna vertebrale, della cassa toracica e dei polmoni è un processo complesso che richiede una sinergia tra le differenti componenti anatomiche. Le deviazioni della colonna vertebrale possono influenzare negativamente lo sviluppo toracico, modificandone la forma e diminuendone la motilità. Le scoliosi infantili, congenite o idiopatiche, che non ricevono alcuna forma di trattamento, sono associate a un tronco e a una statura ridotta e spesso ad una insufficienza respiratoria. Pehrsson *et al* (1992) hanno dimostrato che la mortalità è significativamente più elevata nei bambini affetti da scoliosi infantile e juvenile che in quelli con scoliosi idiopatica. Hanno anche dimostrato che la mortalità è maggiore nei soggetti con una scoliosi grave¹⁸.

Numerosi autori hanno studiato con i loro lavori le influenze dell'artrodesi sperimentale sull'anatomia e lo sviluppo del torace, la crescita della colonna vertebrale e la funzione toraco-polmonare. Tali lavori hanno dimostrato che l'artrodesi precoce e le scoliosi infantili gravi possono influenzare negativamente lo sviluppo della cassa toracica e del rachide toracico, mutandone la morfologia e riducendone la mobilità. Sono definite "scoliosi infantili" le deformazioni che appaiono prima del quinto anno di vita. Tali deformazioni possono essere associate a malformazioni

costo-vertebrali, a patologie neuromuscolari o alla presenza di una fusione del 50-75% del rachide toracico, realizzatasi prima del decimo anno di età^{16,19-25}.

In passato, il trattamento standard della scoliosi infantile grave, la quale non risponde al trattamento conservativo, è consistito nel perseguire la fusione vertebrale, avente per obiettivo l'arresto della progressione della deformità. Tuttavia, l'artrodesi vertebrale toracica, realizzata in pazienti molto giovani, non risolve il problema dell'impatto della deformazione sullo sviluppo del parenchima polmonare, sullo sviluppo e sulla conservazione della funzionalità respiratoria e, inoltre, non sempre è in grado di prevenire la progressione della malattia. Un'artrodesi vertebrale definitiva può ripristinare un tronco equilibrato, tuttavia, quando è realizzata in pazienti molto giovani, può influenzare negativamente lo sviluppo polmonare e causare un'insufficienza respiratoria.

Il "*Crankshaft Phenomenon*" (Cr-Ph) identifica la progressione della deformità quando la parte posteriore del rachide viene bloccata dall'artrodesi, mentre quella anteriore continua ad accrescersi. I primi a descrivere Cr-Ph sono stati J. Dubousset nel 1973²⁶, F.L. Hefti e M.J. McMaster nel 1983²⁷ e, ancora, J. Dubousset nel 1989²⁸. Il primo ha descritto il fenomeno come '*effet vilebrequin*', mentre i secondi ne hanno esaminato gli aspetti fisiopatologici. L'*effet vilebrequin* di Dubousset si presenta con il quadro clinico e radiologico di una scoliosi che si aggrava nonostante la presenza di una fusione vertebrale posteriore o dorsale, mentre la fisiopatologia del fenomeno, esaminata Hefti e McMaster, si manifesta soprattutto con uno stato di dispnea aggravata, riconducibile alle alterazioni gravi che subentrano negli scambi gassosi²⁶⁻²⁸.

Gli animali, che sono a stazione quadrupedale, sviluppano molto di rado la scoliosi e possono avere nella riduzione della loro eventuale cifosi naturale, successiva ad un'artrodesi vertebrale dorsale, l'affine-equivalente di Cr-Ph. Questa differente risposta è stata messa in luce da Veliskakis e Levine (1966)²⁹, Coleman (1968)³⁰ e Kioschos *et al* (1996)²¹ nei cani e da Ottander (1963)³¹ nei maiali. Kioschos, inoltre, ha dimostrato che un'artrodesi vertebrale dorsale, anche in assenza di materiale

d'impianto, può condurre ugualmente a una riduzione significativa della cifosi dorsale a causa della crescita ventrale dei corpi vertebrali²¹.

Gli studi *postmortem* hanno evidenziato che pazienti, affetti da scoliosi infantile, presentano un numero ridotto di alveoli polmonari con eventuali fatti enfisematosi aggiuntivi rispetto ai soggetti sani¹⁸. Questi dati suggeriscono l'ipotesi che la compressione meccanica dei polmoni, dovuta alla deformazione del torace, non è responsabile della riduzione del numero degli alveoli e che tale fatto è probabilmente da ricondurre alla prematura cessazione della proliferazione alveolare. Da zero a quattro anni, il numero degli alveoli aumenta di 10 volte tanto, e lo sviluppo dell'albero bronchiale cessa intorno agli otto o nove anni d'età. Una scoliosi infantile grave, pertanto, colpisce in maniera negativa la crescita del torace nel momento più critico del suo massimo 'sviluppo respiratorio'; questa evenienza è in grado di indurre cambiamenti irreversibili nella struttura toraco-polmonare^{18,32,33}.

Golberg *et al* (2003) hanno dimostrato che la chirurgia precoce, in pazienti che hanno sviluppato una scoliosi prima dei quattro anni d'età, non modifica la deformità causata dalla scoliosi e non preserva la funzione respiratoria, neanche quando sia arrestata la crescita anteriore della colonna vertebrale. Gli stessi autori hanno anche osservato come le deformità spino-vertebrali, che necessitavano di interventi chirurgici prima dei cinque anni d'età, comportavano una diminuita funzionalità respiratoria; al contrario, quelle deformità, che erano state risolte con interventi non chirurgici oppure erano state trattate chirurgicamente dopo i dieci anni d'età, presentavano una funzione polmonare normale o quantomeno accettabile³⁴. L'artrodesi vertebrale non rappresenta il trattamento ideale quando si hanno in cura giovani pazienti, ma rimane ancora una scelta obbligata quando si devono affrontare deformazioni particolarmente gravi della colonna vertebrale.

Scopo del lavoro – In questo contesto introduttivo generale, di cui alle premesse sopra illustrate, – le quali evidenziano in tutta la sua gravità l'evenienza SIT, legata a fatti scoliotici gravi, – sono

impliciti e si collocano i maggiori obiettivi da perseguire col presente lavoro. Esso intende misurare e analizzare, tra le tante cose, le conseguenze dell'artrodesi vertebrale dorsale del tratto rachidiano T1-T12 sull'accrescimento della colonna vertebrale, sui cambiamenti del volume toracico e sul possibile coinvolgimento secondario di altre parti organiche in conigli *New Zealand White* (NZW), di sesso femminile, operati veri e operati *sham*, nell'arco di un periodo che parte dall'età prepubere di 4-5 settimane per giungere al termine dell'accrescimento somatico e proseguire ancora fino ai 18 mesi d'età, allorquando venne posto fine all'esperimento.

Uno scopo aggiuntivo del lavoro, è anche quello di controllare e valutare gli effetti di un'artrodesi vertebrale precoce nel bambino affetto da scoliosi, misurando i diametri toracici e la lunghezza del rachide toracico e lombare.

Gli obiettivi accennati di questo lavoro vengono adesso passati in rassegna. Essi sottolineano, in generale e a prescindere da ogni eventuale trasferibilità dei dati ottenuti all'uomo, un metodo tramite il quale possono essere ricavati utili suggerimenti e spunti interpretativi in tema di fatti scoliotici. Questi obiettivi sono sintetizzabili nel modo seguente:

A. Identificare e illustrare la strategia chirurgica dell'intervento artrodesico T1-T12 realizzato su dei conigli *New Zealand White* prepuberi; pervenire ad una chiara disamina clinica dello *status* artrodesico raggiunto, sia nel postoperatorio immediato che in quello protrattosi nel tempo, ed evidenziato, in special modo, dai quadri TAC, i quali possono avere riguardato una sola volta oppure ripetutamente lo stesso soggetto nel corso della sperimentazione;

B. Prestare la costante assistenza clinica ed effettuare i periodici controlli relativi allo stato organico-funzionale di cuore-polmoni dei soggetti operati veri e operati *sham*, eseguendo i dovuti prelievi di sangue e le conseguenti determinazioni ed analisi per stabilire i livelli di ormoni estrogeni e cortisonici nonché gli emogas-profili e effettuando, inoltre, esami di funzionalità eco-cardiografici;

C. Stabilire la realtà di un eventuale stato di stress dei soggetti artrodesizzati e no, rilevando i valori del livello di cortisolo nel sangue e nel pelo;

D. Mettere a confronto lo stato organico-funzionale dei soggetti artrodesizzati e no con il quadro TAC a disposizione, valutato in base al grado e all'estensione della fusione ossea, realizzatasi a partire dall'intervento;

E. Effettuare i rilievi anatomoistopatologici relativi allo stato di ovaie, ghiandole surrenali, cuore, polmoni, muscolatura diaframmatica e intercostale;

F. Effettuare i rilievi anatomoistopatologici relativi allo stato di eventuale coinvolgimento del sistema nervoso periferico con particolare riferimento ai gangli spinali cervico-toraco-lombari;

G. Effettuare i rilievi anatomoistopatologici relativi allo stato di coinvolgimento dell'apparato scheletrico vertebrale e dei dischi intervertebrali con specifico riferimento ai tratti di rachide artrodesizzato;

H. Misurare, con una seconda parte di lavoro aggiuntivo, le dimensioni toraciche a raggiunta maturità scheletrica in soggetti che da piccoli avevano subito un'artrodesi vertebrale prima del compimento del nono anno di età, e compararle alle misure corrispondenti che gli stessi pazienti avrebbero avuto in assenza della chirurgia e/o della deformazione del rachide; offrire anche dei dati, seppure parziali, riguardanti la funzione polmonare di questi pazienti, al termine del loro accrescimento somatico (*vedi 'Appendice'*);

I. Verificare l'esistenza di un'eventuale corrispondenza tra i dati clinici dell'uomo, presentati in **H.**, e quelli da noi ottenuti in via sperimentale (*vedi 'Appendice'*).

Alla luce degli obiettivi **A.-I.**, presentati più sopra, è possibile prendere atto sin d'ora che:

1. l'impiego, in prima istanza, della TAC per misurare i fondamentali parametri toracici e il volume polmonare si dimostra metodologicamente valido e in accordo con i lavori di Schlesinger *et al* (1993)³⁵, Schlesinger *et al* (1995)³⁶ e Gollogly *et al* (2004)³⁷ nell'uomo e di Magit *et al* (2006)³⁸, Canavese *et al* (2007)^{39,40}, Canavese *et al* (2008)⁴¹ e Canavese *et al* (2010)⁴² nel coniglio, i quali hanno utilizzato TAC;

2. l'attenzione prestata e le misure adottate, in un secondo momento, per garantire dei controlli clinici e emo-ecocardiografici costanti, sottolineano un metodo, fatto di considerazione continua e monitoraggio scrupoloso del paziente, che vuole farsi carico dei mutamenti e del livello di impatto che l'intervento artrodesico ed il suo evolvere hanno sul resto dell'organismo³⁵⁻³⁸.

Materiali e metodi

Autorizzazioni alla ricerca e strutture coinvolte – Protocollo sperimentale e animali impiegati

Autorizzazioni alla ricerca e strutture coinvolte – Questo lavoro di tesi di “dottorato in discipline anatomoistopatologiche veterinarie” si inserisce nel filone degli studi su crescita del torace e interazioni multiple tra gabbia toracica e colonna vertebrale, condotti inizialmente all’Università di Montpellier I – Centre Hospitalier Universitaire di Montpellier (Service de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique – Hôpital ‘Lapeyronie’) (Dimeglio *et al*)⁶⁻⁸ e successivamente ampliati e sviluppati con le Università di Trieste e Udine (Canavese *et al*)³⁹⁻⁴².

Il protocollo sperimentale è stato ideato e messo a punto congiuntamente dal ‘Service de Chirurgie et Orthopédie Pédiatrique’ dell’Hôpital ‘Lapeyronie’ – Centre Hospitalier Universitaire dell’Università di Montpellier, Francia – e dal Dipartimento di Scienze animali dell’Università di Udine – Sezione di Biologia e Patologia animale, Italia.

In un secondo momento, prima dell’inizio della prova, esso è stato esaminato e poi approvato dalla ‘Commissione Etica Interna a tutela degli Animali sottoposti a Sperimentazione’ del Centro di Sperimentazione Polivalente Animale (CSPA) dell’Università di Trieste, presso il cui ‘Settore dello Stabulario di Sperimentazione animale’ i soggetti utilizzati sono stati acclimatati, operati, curati e ospitati per tutta la durata dell’esperimento.

La prova, nei suoi aspetti procedurali e di chirurgia interventistica, è stata eseguita e le cure agli animali sono state prestate, in stretta attinenza con la normativa nazionale (Decreto Legislativo Italiano n. 116 del 27 gennaio 1992; circolari nn. 17 e 18 del 5 maggio 1993, n. 8 del 22 aprile 1994 e n. 6 del 14 maggio 2001 del «Ministero della Sanità» italiano) e internazionale (Direttiva del

Consiglio dell'Unione Europea n. 86/609/CCE del 24 novembre 1986)*.

Le autopsie dei conigli, all'atto delle rispettive soppressioni, e le operazioni relative ai prelievi di sangue e pelo, alla preparazione dei campioni di siero e alle analisi ematocliniche, finalizzate alla definizione degli emogas-profilo, sono state effettuate presso il 'Settore dello Stabulario di Sperimentazione animale' del CSPA dell'Università di Trieste.

La definizione di un profilo ematoclinico generale, realizzato a *random* per alcuni soggetti nel periodo centrale dell'esperimento, è stato affidato e poi istituito da VET-MED-LAB, Divisione di IDEXX Laboratories di Casier, Treviso, Italia.

Gli accertamenti tomografici computerizzati, effettuati a distanze di tempo prestabilite dagli interventi, per l'acquisizione di immagini 3D toraco-vertebrali (TAC), hanno trovato supporto teorico competente e pratica realizzazione presso la 'Struttura Complessa di Radiodiagnostica' del Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell'Ospedale Maggiore di Trieste.

L'allestimento dei preparati istologici, ricavati dai prelievi di parti organiche dei soggetti in esperimento dopo la loro soppressione, le relative osservazioni al microscopio ottico insieme alla loro documentazione fotografica, la determinazione dei valori *in toto* di peso e volume del complesso cuore-polmoni, delle misure di lunghezza del rachide toraco-lombare e dello sterno e di diametro del bacino hanno trovato la loro realizzazione pratica presso la Sezione di Biologia e Patologia animale del Dipartimento di Scienze animali dell'Università di Udine.

Le analisi emato-chimiche, relative alla determinazione dei livelli di estrogeni, progestinici e cortisolo sono state effettuate presso la Sezione di Fisiologia Veterinaria del Dipartimento di Scienze degli Alimenti dell'Università di Udine.

La parte di questo studio, – presentata in precedenza come sezione aggiuntiva dello stesso (*vedi* 'Appendice'), – che è approdata a osservazioni e conclusioni cliniche specifiche per la specie umana, è stata condotta nel Pediatric Orthopedics Department dello Shriners Hospital for Children

di Portland, OR, USA e ha ricevuto l'approvazione e l'autorizzazione da parte dell'Institutional Review Board del Dipartimento stesso.

Il complesso delle attività lavorative, riguardanti l'effettuazione di misure e la raccolta di dati, che necessitano di macchine e supporti informatici particolari, nonché l'analisi matematico-statistica dei medesimi hanno trovato la loro realizzazione soprattutto presso i centri informatici attrezzati e/o le sedi di competenza del 'Service de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique' dell' Hôpital Lapeyronie, Centre Hospitalier Universitaire di Montpellier, Francia, del 'Pediatric Orthopedics Department' dello Shriners Hospital for Children di Portland, USA, del 'Service d'Orthopédie Pédiatrique' del Département de l'enfant et de l'adolescent des Hôpitaux Universitaires de Genève, Ginevra, Svizzera e della 'Sezione di Biologia e Patologia animale' del Dipartimento di Scienze animali dell'Università di Udine, Italia.

Protocollo sperimentale e animali impiegati – In questo lavoro, all'inizio vengono considerati 54 conigli *New Zealand White* (NZW) prepuberi e di sesso femminile, che si riducono gradualmente e restano 12 al termine dell'esperimento, in quanto il protocollo aveva programmato delle soppressioni scalari di soggetti nel corso della sperimentazione.

I conigli considerati, aventi un'età di 4-5 settimane (range 1,2-1,35 kg) al momento della consegna e presa in carico il giorno 6 ottobre 2008, sono stati forniti da Harlan Laboratories di San Giovanni al Natisone, Udine, e poi ospitati nel Settore dello Stabulario, già citato, per tutta la durata della prova, che si è protratta 16-17 mesi oltre la data di effettuazione degli interventi artrodesici, che sono stati realizzati nei locali dello Stabulario stesso, adibiti a sala chirurgica, nei giorni 20-24 ottobre 2008. I soggetti, dopo il loro arrivo, sono stati acclimatati per 12-16 giorni prima di essere sottoposti ad intervento, mantenuti in pose singole per l'intera durata della prova, alimentati e idratati *ad libitum* e, per concludere, pesati a regolari intervalli di tempo nonché sottoposti contemporaneamente a prelievi di sangue, raccolto in provetta alla vena marginale e all'arteria centrale dell'orecchio, e di pelo, prelevato tramite rasatura nella regione di groppa/coscia dello

stesso lato. Essi hanno beneficiato, inoltre, di cura e assistenza continue da parte del personale tecnico addetto, nonché di periodici controlli clinico-sanitari da parte di personale medico veterinario esperto.

È stata garantita in qualsiasi momento l'identificazione sicura dei soggetti con l'impianto di microchips nel sottocute della regione della coscia sinistra.

Il presente lavoro utilizza comuni animali di laboratorio, nel caso specifico trattasi di conigli NZW, nati in cattività, sistemati in box singoli e mantenuti costantemente nelle medesime condizioni controllate d'allevamento per l'intera durata dell'esperimento; esso ha anche lo scopo di verificare se esistono delle differenze nelle concentrazioni di cortisolo nel pelo e nel sangue dei soggetti in relazione alle due differenti situazioni sperimentali di impiego, che si sono protratte nel tempo e erano state giudicate, all'inizio della sperimentazione, probabili fattori di influenza e stress**.

Protocollo anestetico, terapia post-operatoria e eutanasia

Anestesia – A ogni soggetto, sottoposto a intervento chirurgico artrodesico vertebrale, è stata effettuata l'anestesia generale (AG). L'AG è stata indotta con un'iniezione intramuscolare di 2 ml di xilazina 2% e di 0.3 ml di tiletilamina HCl e zolazepam HCl. Prima di procedere all'incisione cutanea, – con i soggetti ormai in stato di AG profonda e posti in decubito ventrale, – è stata ancora realizzata l'anestesia locale supplementare con un'iniezione sottocutanea di 1 ml di lidocaina cloridrato 2%. Tutti gli interventi si sono svolti in condizioni di sostanziale normalità e senza complicazioni e i conigli operati si sono risvegliati dall'AG senza manifestare sul momento dei disordini motori.

Terapia e cure post-operatorie – Ai fini antalgici, dopo l'intervento, ogni operato e operato *sham* per cinque/sei giorni consecutivi ha ricevuto in somministrazione per via sottocutanea 5 mg/kg di

carprofen 2 volte al dì. La prevenzione antibiotata, nella settimana successiva all'intervento, è stata perseguita con iniezioni intramuscolari di 5mg/kg di enrofloxacin 2 volte al dì.

Quando si è reso necessario, causa il manifestarsi di fatti diarroici, il trattamento antibiotico paraenterale è stato immediatamente sospeso e sostituito con un trattamento topico a base di aureomicina pomata, mentre l'alimentazione a base di pellets è stata sostituita da quella con fieno secco.

Eutanasia all'atto delle soppressioni intermedie e finali dei soggetti – Durante l'esperimento e al termine era prevista la soppressione dei soggetti, ai quali doveva essere praticata l'autopsia ed effettuato il prelievo di campioni organico-tissutali. I conigli, da sopprimere ai momenti prestabiliti della prova, sono stati previamente portati in AG profonda con un'iniezione intramuscolare di 2 ml di xilazina 2% e di 0.3 ml di tiletilamina HCl e zolazepam HCl, dopodiché è stata praticata loro l'eutanasia con un'iniezione endovenosa di 0.4 ml di embutramide, mebenzoino e tetracaina.

Chirurgia sperimentale e tecnica interventistica

Premessa – Il trattamento chirurgico applicato viene considerato, nel corso dell'esperimento, in maniera differente sia ai fini generali che particolari, relativi quest'ultimi al dosaggio di ormoni estrogeni e cortisolo. Infatti, esso è consistito nel sottoporre una parte dei soggetti ad un'operazione chirurgica vera di artrodesi vertebrale dorsale e la restante a una simulata. Pertanto, le 54 coniglie femmine prepuberi, – con interventi effettuati tra il 21 e il 24 di ottobre 2008, – sono state operate all'età di 5 e ½-6 e ½ settimane: 32 secondo la tecnica “Wisconsin” o artrodesi vertebrale dorsale extracanalare modificata T1-T12 (WTmo)^{39,43,44}, corrispondente all'artrodesi vertebrale posteriore (*Interspinous Process Instrumentation*) nei bipedi (in seguito indicate *operati*), e 22 trattate come “sham operated” (in seguito indicate *operati sham*).

Trattamento chirurgico degli operati – L'accesso alla zona di intervento è stato praticato con un'incisione principale sulla linea mediana del dorso tra la prima e la dodicesima vertebra toracica, estesa ancora di poco alle sue estremità e avente come punto di *reperere* le sommità dei processi spinosi, esplorabili al disotto del piano cutaneo. Raggiunto il piano muscolare e seguendo le indicazioni di Barone⁴⁵, sono stati divaricati, simmetricamente e su ambo i lati, prima la porzione toracica del muscolo trapezio (*M. trapezius, pars thoracica*) e il muscolo grande dorsale (*M. latissimus dorsi*), più superficiali, poi i muscoli lungo spinoso o spinoso del dorso (*M. spinalis thoracis*) e lungo dorsale (*M. longissimus lumborum et thoracis*), più profondi, per consentire l'esposizione ampia delle lamine vertebrali, dei processi spinosi, dei processi trasversi e delle faccette articolari (*facies articulares*) craniali e caudali delle 12-13 vertebre toraciche. Due barre metalliche in titanio, appositamente piegate e foggiate a 'ferro di cavallo', in continuità tra di loro ad un'estremità, disposte parallelamente per una lunghezza mediamente pari a circa 130-140 mm e del diametro di 2 mm, sono state posizionate ai lati della base dei processi spinosi delle vertebre toraciche. Le due barre continue sono poi state fissate e strette congiuntamente alla base dei processi spinosi con sei-otto distinte legature di filo 2/0 e 3/0 non riassorbibile. Le dimensioni ridotte delle vertebre toraciche del coniglio a 6-7 settimane d'età non permettono, come vuole invece la tecnica originale⁴³, di realizzare un foro alla base del processo spinoso attraverso cui fare passare il filo 3/0 non riassorbibile di ancoraggio, che è stato, pertanto, avvolto due volte attorno al processo spinoso stesso. La legatura con filo 2/0 non-riassorbibile è stata effettuata per stabilizzare ulteriormente il posizionamento delle due barre e prevenire un loro eventuale spostamento. Il montaggio effettuato, nonostante il limite rappresentato dalla WTmo, è risultato stabile e funzionale ai fini dell'esperimento. Una volta fissate le barre, un trapianto osseo eterologo é stato effettuato al fine di favorire al meglio la fusione ossea. Svariati frammenti ossei di dimensioni comprese tra 2-5 millimetri sono stati posizionati a contatto degli elementi vertebrali posteriori o dorsali. Al termine dell'intervento chirurgico, è stato effettuato un lavaggio abbondante con betadine e acqua fisiologica sterile. Prima di procedere alla suturazione finale per piani, è stato effettuato un ulteriore

controllo dell'emostasi. Sono stati suturati, infine, il piano muscolare ed il piano sottocutaneo con del filo 2/0 ed il piano cutaneo con del filo 3/0, Vicryl, Ethicon Inc. riassorbibile in entrambi i casi. Una medicazione sterile è stata posizionata sulla ferita chirurgica. L'intervento è durato in media circa 40 minuti per ciascun coniglio.

Trattamento chirurgico degli operati sham – Nel caso degli operati *sham*, si è proceduto chirurgicamente alla stessa maniera degli operati, effettuando le manualità e praticando gli interventi sopradescritti con la sola esclusione dell'impiego e fissaggio delle barre in titanio. L'intervento, risultato meno complesso, ha avuto una durata media di circa 20-25 minuti a soggetto.

L'identificazione dei soggetti, operati e operati *sham*, grazie ai microchip impiantati nel sottocute, è sempre stata facile e possibile in qualsiasi fase dell'esperimento e non ha mai comportato dei momenti di confusione.

Immagini a documentazione degli interventi operatori

Vengono, di seguito, riprodotte alcune fotografie per documentare in modo partecipe l'attività interventistico-operatoria, espletata nei locali del Settore dello Stabulario di Sperimentazione animale del CPSA dell'Università di Trieste.

La *Figura 1*, che segue, documenta alcuni significativi momenti dell'intervento chirurgico-artrodesico, realizzato su conigli NZW preuberi: a sinistra i due chirurghi pediatri, – il Professor Alain Dimeglio del 'Service de Chirurgie et Orthopédie Pédiatrique' dell'Hôpital 'Lapeyronie' – Centre Hospitalier Universitaire dell'Università di Montpellier, Francia – e il Dottorando, Dottor Federico Canavese del Dottorato di Ricerca in Discipline Anatomico-istopatologiche Veterinarie, XXIII ciclo, della Scuola di Dottorato in Scienze Veterinarie dell'Università di Bologna, Italia, –

all'opera; a destra, da destra verso sinistra e dall'alto in basso, in successione le fasi di esposizione del rachide toracico, d'impianto del materiale di osteosintesi e di posa del trapianto osseo.

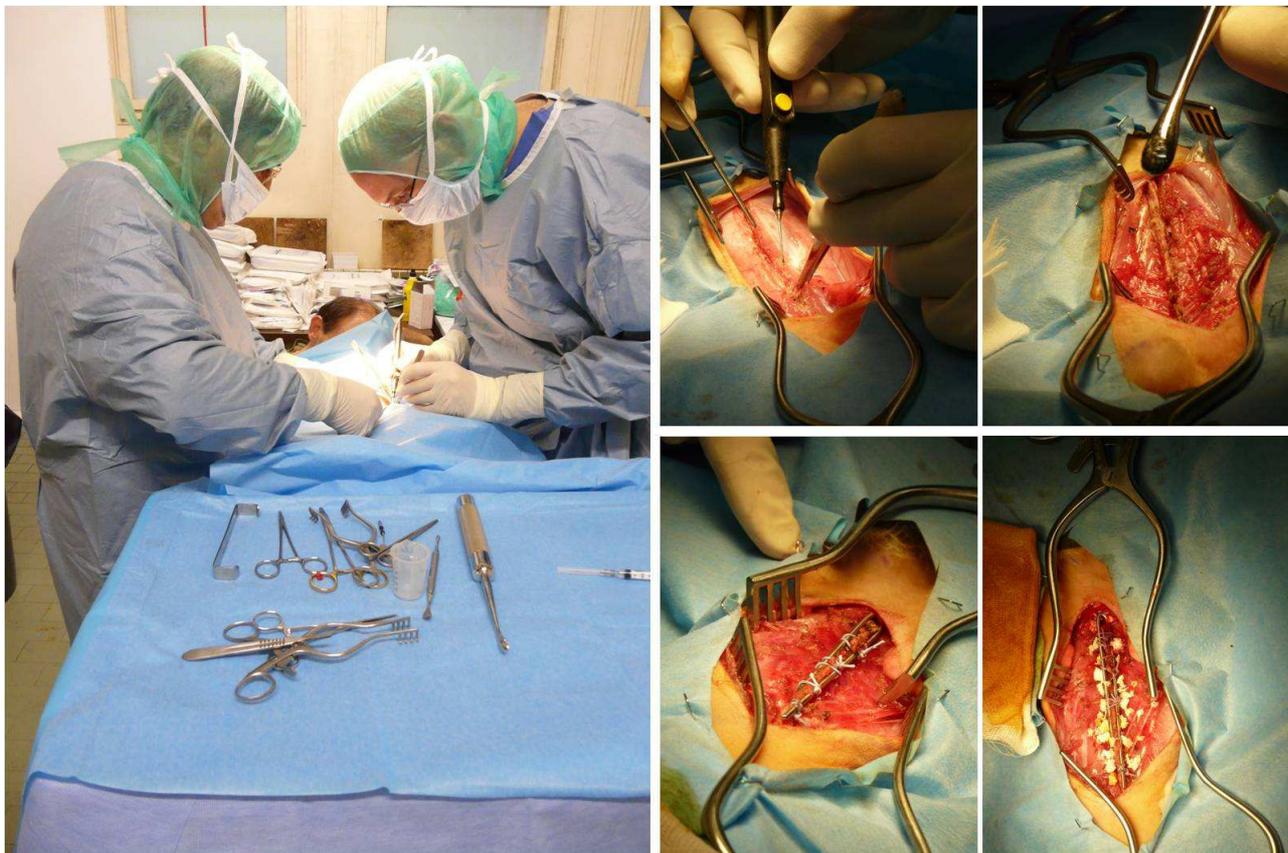


Figura 1. Fotografie relative all'intervento chirurgico.

Procedure e momenti sperimentali nella conduzione e realizzazione del lavoro

Premessa – L'esperimento ha avuto una durata di 16-17 mesi a partire dal giorno degli interventi operatori. Nel corso della sperimentazione, è risultato importante e necessario che tutti i soggetti fossero pesati e sottoposti, ad opera di personale veterinario esperto, a dei controlli clinici periodici, i quali sono stati particolarmente intensi e frequenti nei giorni immediatamente successivi agli interventi artrodesici. È stato altresì importante e necessario sottoporre tutti i soggetti a dei prelievi periodici di sangue e pelo. Questi controlli e prelievi si sono succeduti, nel corso della

sperimentazione, ad intervalli di 35-50 giorni per complessivi nove cicli, da I a IX.

Accertamento clinico dello stato di salute e determinazione del peso totale del corpo – Il personale veterinario, che ha effettuato le periodiche visite cliniche, ha fornito di volta in volta un rapporto sul peso totale, sul decorso postoperatorio e sullo stato di salute dei soggetti. Sulla base di questi rapporti, i soli operati sono stati ripartiti su due livelli/classi (*liv 1*: decorso clinico con complicanze postoperatorie; *liv 2*: decorso clinico postoperatorio regolare), ai quali sono stati associati i dati riguardanti il peso totale del corpo e i valori dell'emogas-profilo, quando disponibili e determinati nello stesso tempo. Durante tali controlli, lo stato di benessere dei soggetti operati e operati *sham*, nonché il loro peso, espresso in chilogrammi, sono stati valutati. In base all'impostazione generale sopra descritta, nel corso dell'esperimento, i cicli di controllo sono stati nove, da I a IX, e ciascun soggetto ha beneficiato immediatamente, complessivamente e iterativamente all'atto dei controlli dell'esame clinico, della determinazione del peso totale del corpo e della definizione dell'emogas-profilo.

Prelievi ematici, campionatura sierologica, analisi ematologiche e ematochimiche – I prelievi ematici, effettuati nel corso dell'esperimento, debbono essere considerati in maniera differente e in relazione all'impiego e alle finalità perseguite. Infatti, il sangue fresco e intero, destinato alla definizione degli emogas-profili, è stato sottoposto ad analisi immediatamente dopo il prelievo, mentre quello, destinato alle altre determinazioni concernenti gli esami clinico-ematologici, la determinazione del livello di estrogeni, progestinici e cortisolo, è stato prima centrifugato per poi ricavarne il siero.

Il sangue intero è stato a norma prelevato sterilmente e raccolto goccia a goccia dopo avere incannulato per puntura la vena marginale e/o l'arteria centrale dell'orecchio, previa rasatura e delicata frizione con pomata cortisonica della parte al fine di ottenere un buon inturgidimento del vaso. Il sangue, prelevato e raccolto in provette eparinizzate, è stato centrifugato per 6-7 minuti a

3500 g/sec e, ottenuta la separazione del siero, quest'ultimo è stato prelevato per aspirazione con micropipetta nella quantità di 1-2 cc, trasferito in provette eppendorf e messo in congelatore per temporanea conservazione a -20°, prima di essere utilizzato per le analisi specifiche.

Emogas-profilo: per la definizione degli emogas-profilo, si è fatto ricorso allo strumento *i-STAT Portable Clinical Analyzer (i-SPCA)* o 'Emogas Analisi i-STAT Portatile' di Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA. Lo strumento è predisposto per relazionarsi con il sistema di cartucce i-STAT specifico ed è in grado di determinare in tempo reale il valore di numerosi parametri del sangue. Poche gocce di sangue fresco (65-95 µL) vengono dispensate gradualmente nel pozzetto/ingresso campione della cartuccia sino al raggiungimento del marker di riempimento. Ruotato e chiuso il tappo della cartuccia al di sopra del campione, inserita la cartuccia nella porta relativa di *i-SPCA*, digitati e inseriti gli ID di operatore e paziente, trascorso il necessario lasso di tempo, che la macchina richiede per l'elaborazione (60-120 sec), è possibile vedere visualizzati e leggere i risultati delle analisi sullo schermo di *i-SPCA* e successivamente trasferirli sul supporto cartaceo per mezzo di AG3010 stampantina HP 1. Avvalendosi, pertanto, del sistema i-STAT, da noi relazionato con il tipo specifico di cartucce i-STAT^{CG4+}, si è potuto calcolare o determinare il pH, la pressione parziale di anidride carbonica (PCO₂), la pressione parziale di ossigeno (PO₂), la tensione di anidride carbonica totale (TCO₂), i bicarbonati (HCO₃) e la saturazione di ossigeno (sO₂). I prelievi di sangue per l'analisi dell'emogas sono stati effettuati ad intervalli di 35-50 giorni, insieme ai controlli clinici, per un totale di nove cicli/prelievi, da I a IX^{***}.

Esame clinico-ematologico: l'esame dei campioni di sangue intero, effettuato una sola volta durante la sperimentazione con scelta randomizzata dei soggetti operati ed operati *sham*, in un periodo di tempo corrispondente all'età raggiunta dai conigli al termine del loro accrescimento somatico (7°-8° mese d'età), è servito per definire un profilo clinico-ematologico generale, istituito da VET-MED-LAB di Casier, Treviso, relativamente alla determinazione dei valori dei seguenti parametri: urea

(mg/dl), creatinina (mg/dl), proteine totali (g/l), albumina (g/l), globuline (g/l), glucosio (mg/dl), creatinasi (U/l), LDH (U/l), trigliceridi (mg/dl), GGT (U/l), AST (GOT) (U/l), calcio (mmol/l) e fosfati (mmol/l).

Analisi ematochimiche: i campioni di siero di 1-2 cc, ottenuti da prelievi di sangue intero, raccolto nel modo e secondo i tempi già prima indicati, sono stati preparati per determinare i livelli di estrogeni e progestinici in rapporto allo stato ovarico di operati e operati *sham* nel corso della sperimentazione e sono stati confezionati ad intervalli di 35-50 giorni, insieme ai controlli clinici, per un totale di nove cicli/prelievi, da I a IX. Inoltre, gli stessi campioni sono stati utilizzati per determinare i livelli di cortisolo in relazione allo stato di benessere oppure di stress di operati ed operati *sham**.

La determinazione dei livelli di estrogeni e progestinici nel sangue non è stata ancora effettuata, altrettanto dicasi per quella dei livelli di cortisolo nel sangue, a parte l'avvenuta sistematica raccolta di tutti i campioni.

Raccolta del pelo e determinazione del livello di cortisolo – Contemporaneamente ai nove cicli, da I a IX, di prelievi ematici e alla preparazione dei relativi campioni sierologici, secondo gli intervalli noti di 35-50 giorni, sono stati effettuati altrettanti cicli di prelievi di pelo. Il pelo è stato raccolto ogni volta nella quantità di 0,5-1 grammi, di cui 30 mg sono stati utilizzati per la determinazione del livello di cortisolo. Dopo la raccolta, il pelo è stato messo in busta per essere temporaneamente conservato in luogo asciutto e a temperatura ambiente, in attesa delle determinazioni analitiche.

Cicli e modalità di raccolta del pelo durante la sperimentazione: la raccolta del pelo ha interessato la regione della coscia sinistra. Dopo la I serie di prelievi di pelo, effettuati in raccolta unica per ogni soggetto immediatamente prima degli interventi operatori, le II-IV successive, sono state effettuate contemplando invece per ogni soggetto due distinte raccolte, quella del pelo ricresciuto

nella zona in precedenza rasata (di seguito indicato PN, cioè pelo nuovo) e quella del pelo non interessato da rasatura precedente e prelevato in zona corrispondente controlaterale del corpo (di seguito indicato PV, cioè pelo vecchio). Dalla V alla IX serie, si è provveduto ad effettuare soltanto il prelievo PV nella zona stabilita. Con un totale di nove serie di prelievi si è potuto dosare il cortisolo nel pelo dei conigli per un arco di tempo sperimentale pari a 16-17 mesi, trascorsi dal momento dell'effettuazione delle operazioni chirurgiche.

Raccolta del pelo dalle principali regioni del corpo animale per stabilire una mappa di distribuzione topografica dei livelli di cortisolo: verso la fine della sperimentazione, prima della soppressione degli ultimi 12 soggetti, si è stabilito di effettuare un prelievo di pelo a zona, che tiene conto delle principali regioni del corpo dell'animale, secondo la suddivisione topografica nota all'anatomia veterinaria. Questa modalità di prelievo, che ha incluso anche la raccolta delle vibrisse, è stata decisa con lo scopo di evidenziare eventuali differenze regionali dei livelli di cortisolo. I prelievi effettuati sono stati 31 per ogni soggetto e il pelo è stato raccolto dalle seguenti regioni del corpo: 1) testa, fronte; 2) testa, ganasce; 3) orecchio destro; 4) orecchio sinistro; 5) peli tattili, vibrisse; 6) collo, regione laterale destra; 7) collo, regione laterale sinistra; 8) spalla, braccio destro; 9) spalla, braccio sinistro; 10) avambraccio, mano destra; 11) avambraccio, mano sinistra; 12) torace, regione laterale destra; 13) torace, regione laterale sinistra; 14) sterno; 15) addome-fianchi, lato destro; 16) addome-fianchi, lato sinistro; 17) addome-ventre; 18) groppa-dorso; 19) coscia, faccia laterale destra; 20) coscia, faccia laterale sinistra; 21) gamba destra; 22) gamba sinistra; 23) piede destro; 24) piede sinistro; 25) coda; 26) coscia, piatto destro; 27) coscia, piatto sinistro; 28) torace-dorso; 29) lombi-groppa, pelo pettinato; 30) lombi-groppa, primo pelo rasato alto; 31) lombi-groppa, secondo pelo rasato basso.

Metodica RIA: la determinazione del dosaggio di cortisolo è stata effettuata con la metodica RIA (*Radio-Immuno-Assay*) sia sul pelo sottoposto a lavaggio con soluzione per rimuovere le impurità

esterne, sia sul pelo non sottoposto a lavaggio. Possiamo anticipare che si sono ottenute due letture di valori di cortisolo equivalenti, e questo torna a dimostrazione del buon stato di pulizia di entrambi i tipi di campione. Pertanto, effettuata l'analisi standard dei campioni, il cortisolo è stato estratto dalla matrice pelo con solvente metanolo 100%, utilizzato nella quantità di 5 ml in tubi da batteriologia per ogni singola campionatura. Dopo immersione in metanolo, agitazione e incubazione *over night* a 37°C del pelo, 550 µl di soluzione metanolica sono stati prima portati a secco con soffiatore, poi a temperatura ambiente e infine ripresi con 200 µl di tampone RIA (pH = 7,4). Nei tubi di analisi, è stata aggiunta una soluzione di antigene marcato H³-cortisolo e una soluzione di anticorpo anti-cortisolo. Dopo agitazione e incubazione *over night* dei campioni, è stata eseguita la separazione dei complessi antigene-anticorpo tramite filtrazione con soluzione di carbone attivo e centrifugazione a 1500 giri per 7 minuti, a cui ha fatto seguito il trasferimento del surnatante. Dopo aver introdotto un intensificatore di brillantanza, i campioni sono stati posti in β-counter per la lettura. I parametri, utilizzati per validare le analisi, sono stati i seguenti: sensibilità 0.21 pg/mg, variabilità intra-assay 5.4%, variabilità inter-assay 9.6%, specificità (%) (cortisolo 100; corticosterone 1.8; aldosterone <0.02).

Esame tomografico computerizzato e parametri di misurazione – I soggetti operati ed operati *sham*, con scelta randomizzata, hanno beneficiato nel corso della prova di accertamenti tomografici computerizzati toraco-vertebrali (TAC). Le TAC sono state realizzate pochi giorni prima dell'intervento chirurgico (t1), a 1 mese (t2), a 4 mesi (t3) ed a 12 mesi (t4) dall'intervento chirurgico rispettivamente per 8 (8 controlli vs operati *sham*), 10 (8 operati e 2 operati *sham*), 11 (7 operati e 4 operati *sham*) e 11 (8 operati e 3 operati *sham*) conigli. Nell'arco dell'intera durata dell'esperimento sono state effettuate in totale 40 TAC. I particolari sono state acquisiti con *CT scanner (Aquilion 16, Toshiba Medical Corporation)* e successivamente processati con sistema dedicato (*Vitreax, Vital Images*) onde ricavare piani multipli di immagini e ricostruzioni 3D dei volumi.

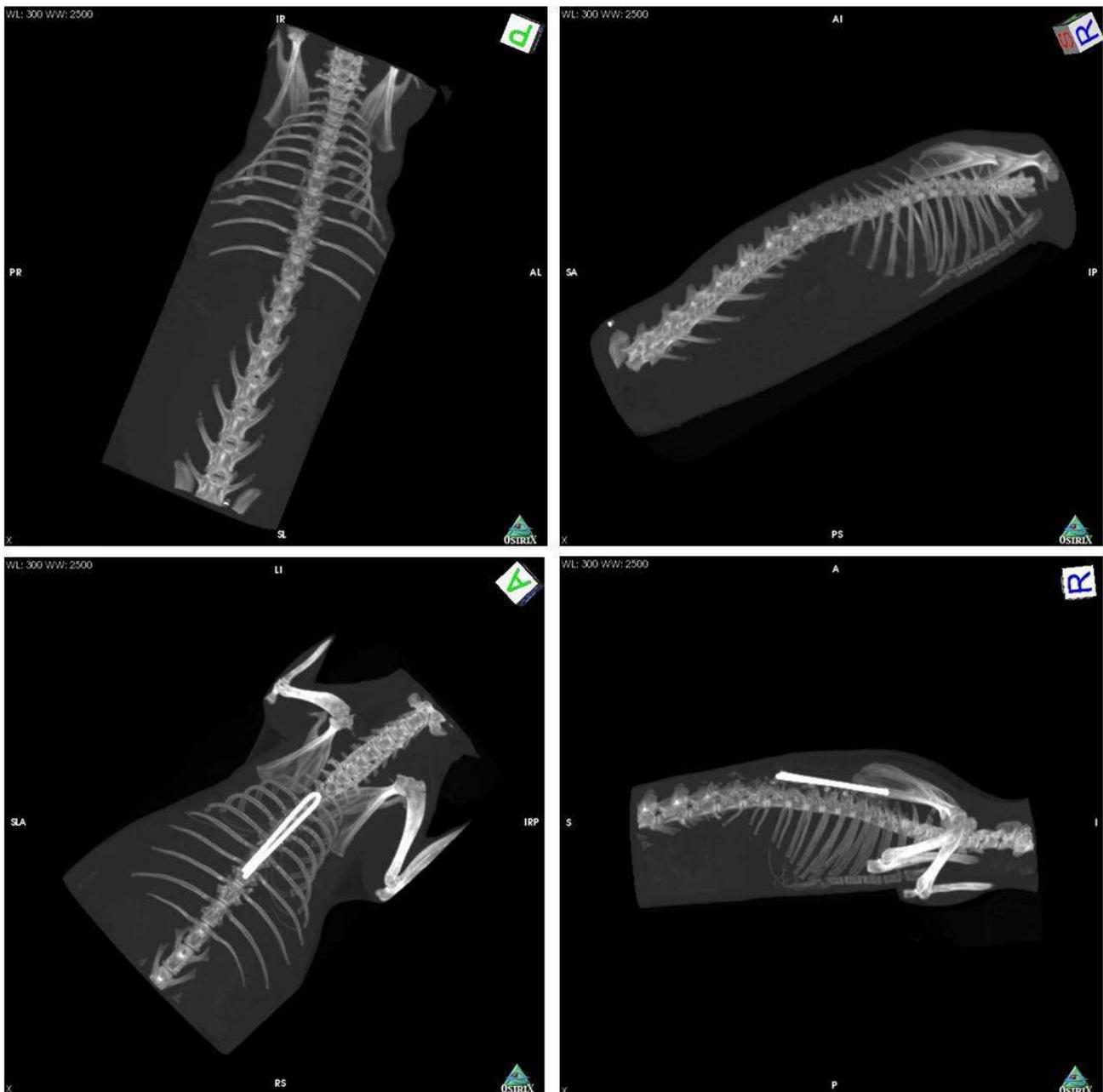


Figura 2. In alto, coniglio di controllo e immagini TAC di rachide toracico, cranialmente e caudalmente in continuità con porzioni rispettivamente di rachide cervicale e lombare, visione dorsale a sinistra e visione laterale a destra. In basso, coniglio operato di artrodesi vertebrale dorsale con visione delle barre metalliche impiantate; immagini TAC, come da precedente didascalia.

Valutazione della fusione ossea intervertebrale: le immagini TAC sono state realizzate per stabilire
 Gli esami tomografici sono stati effettuati con i conigli portati in anestesia generale, seguendo il protocollo anestetico descritto precedentemente, e mantenendoli in posizione prona.

Le TAC sono state successivamente esaminate per: 1) stabilire la presenza o meno della fusione intervertebrale e la sua entità; 2) ottenere dati di confronto tra operati e operati *sham* riguardanti le dimensioni toraciche (*Figura 2*).

dapprima la presenza o l'assenza di fusione ossea intervertebrale. In presenza di fusione, instauratasi dopo l'intervento, questa è stata giudicata buona o parziale. Si è convenuto che la fusione ossea è *buona* (f3) quando la presenza di tessuto osseo è tale da coinvolgere le lamine ed i processi spinosi di più di 6 vertebre toraciche e consentire altresì il parziale riconoscimento dell'eventuale manicotto osseo, che ingloba e circonda le barrette metalliche impiantate nel corso dell'intervento; invece, la fusione ossea è *parziale* (f2) quando il riconoscimento del coinvolgimento, in termini di fusione ossea, delle parti di cui a f3, interessa un numero di vertebre toraciche pari od inferiore a cinque; la fusione ossea è *assente* (f1) quando non è possibile effettuare alcun riconoscimento tra quelli accennati.

In questa fase di osservazione delle TAC, si è rivelato ugualmente importante prestare attenzione all'aspetto dello spazio occupato dal disco intervertebrale e allo stato di regolare apertura o pervietà del foro intervertebrale, per accertare i loro eventuali coinvolgimenti nel fatto artrodesico.

Valutazione delle dimensioni toraciche: le immagini TAC, inoltre, sono state utilizzate per ricavare delle misure dirette e indirette a carico della cassa toracica, che sono di seguito indicate.

Misure dirette

Diametro toracico dorso-ventrale (DV), compreso tra la faccia ventrale del corpo vertebrale e la faccia dorsale della sternebra corrispondente; *diametro latero-laterale* (LL), perpendicolare a D-V e compreso tra le facce interne di due coste simmetriche, misurato nel punto di maggior larghezza toracica. I due diametri toracici sono stati calcolati di volta in volta su piani trasversali passanti per la metà dei corpi vertebrali, delle coste e delle sternebre corrispondenti.

Le misure, espresse in millimetri (mm), sono state determinate a livello di T1-T12.

Entità di status della cifosi toracica (ECTo), espressa in gradi (°) e stabilita dall'angolo formato dalla retta perpendicolare alla retta tangente al *plateau* vertebrale craniale di T2 con quella perpendicolare alla retta tangente al *plateau* vertebrale caudale di T11.

Dimensioni dei corpi delle vertebre toraciche. I valori di questa parte della vertebra sono stati ottenuti, effettuando prima le misure dirette di *lunghezza vertebrale dorsale (LVD)*, *lunghezza vertebrale ventrale (LVV)* e *altezza vertebrale (AV)* per ciascun corpo vertebrale toracico da T1 a T12. Le misure di LVD e LVV sono state calcolate a livello dell'intersezione tra piano sagittale mediano e piano tangenziale, rispettivamente dorsale e ventrale, del corpo vertebrale, invece la misura di AV è stata calcolata a livello dell'intersezione tra il piano sagittale mediano e il piano trasversale, dove il corpo vertebrale attinge la maggior altezza.

Lunghezza dello Sterno (LSt), espressa in mm e stabilita sul piano mediano, calcolando la distanza compresa tra l'estremità craniale della cartilagine del manubrio dello sterno e l'estremità caudale della cartilagine xifoidea. È stata presa in considerazione l'ipotesi di misurare la lunghezza dello sterno seguendo l'andamento di una spezzata, utilizzando in tale eventualità le due linee rettilinee derivate.

Le misure dirette sono state effettuate sempre dallo stesso operatore per evitare gli errori interosservatori ed ottenute a partire dalle immagini TAC, utilizzando il programma OsiriX⁴⁶.

Misure indirette

Le misure dirette sono state utilizzate per calcolare alcune misure indirette di:

Indice toracico (ITo), espresso dal rapporto DV/LL;

Area vertebrale (AVe) di un corpo vertebrale, assimilata ad una figura piana, posta sul piano sagittale mediano del corpo vertebrale, ricavata secondo la formula $[(LVD+LVV)AV]/2$ e espressa in mm^2 ;

Volume vertebrale di un corpo vertebrale (VVe), assimilato a un cilindro, ricavato secondo la formula $(LVD+LVV/2) [\pi (AV/2)^2]$ e espresso in mm^3 ;

Lunghezza totale dorsale del rachide toracico (LTDRt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali dorsali (LVD) da T1 a T12;

Lunghezza totale ventrale del rachide toracico (LTVRt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali ventrali (LVV) da T1 a T12;

Lunghezza parziale dorsale 1 del rachide toracico (LPD1Rt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali dorsali (LVD) da T1 a T6;

Lunghezza parziale ventrale 1 del rachide toracico (LPV1Rt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali ventrali (LVV) da T1 a T6;

Lunghezza parziale dorsale 2 del rachide toracico (LPD2Rt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali dorsali (LVD) da T7 a T12;

Lunghezza parziale ventrale 2 del rachide toracico (LPV2Rt), espressa dalla somma delle lunghezze vertebrali ventrali (LVV) da T7 a T12.

Esame ecocardiografico – L'esame ecocardiografico, programmato per documentare lo stato cardiocircolatorio dei conigli operati e operati *sham*, è stato realizzato a 12 mesi dall'intervento chirurgico su 16 soggetti restanti.

Gli esami sono stati effettuati con l'apparecchio *My Lab 30 CVX Vision*, distribuito da *Esaote*, Firenze (It), impiegando le sonde *Phased Array PA230/3,5 Mhz* e *Convex CA123/5 Mhz*.

I soggetti, prima dell'esame, sono stati tricotomizzati a livello della regione ventro-sternale, per realizzare una finestra acustica di captazione sufficientemente sensibile in posizione parasternale destra e poi sono stati posizionati in decubito laterale destro e tranquillizzati.

Nel corso dell'esame, per ogni soggetto, sono stati raccolti i valori ecocardiografici relativi ai seguenti parametri in diastole (fase di riempimento ventricolare) ed in sistole (fase di contrazione ventricolare): 1) spessore del setto interventricolare in diastole, espresso in mm (SivD); 2) asse corto ovvero diametro trasversale della cavità ventricolare sinistra in diastole, espresso in mm (DVSD); 3) spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in diastole, espresso in mm (PPVSD); 4) spessore del setto interventricolare in sistole, espresso in mm (SivS); 5) asse corto (diametro trasversale) della cavità ventricolare sinistra in sistole, espresso in mm (DVSS); 6) spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in sistole, espresso in mm (PPVS); 7) frazione di accorciamento in percentuale (%), che misura la capacità contrattile del ventricolo sinistro (FA); 8) spessore dell'atrio sinistro, espresso in mm (AS); 9) frazione di eiezione (FE) in percentuale (%). Sono infine stati valutati: 10) spessore della parete dell'aorta, espresso in mm (Ao); 11) rapporto AS/Ao; 12) velocità massima del flusso aortico, espresso in m/s (Ao Vel_{Max}); 13) gradiente pressorio massimo del flusso aortico, espresso in mmHg (GP Ao_{Max}); 14) velocità massima del flusso polmonare, espresso in m/s (Po Vel_{Max}); 15) gradiente pressorio massimo del flusso aortico, espresso in mmHg (GP Po_{Max}).

Soppressioni programmate di soggetti durante e al termine della sperimentazione – Nel corso della sperimentazione è stato deciso di procedere con scelta randomizzata a delle soppressioni di soggetti operati ed operati *sham*.

Le soppressioni sono state perlopiù effettuate dopo l'esecuzione degli esami TAC a 4 gruppi di soggetti operati e operati *sham* a t1-t4. A questi 4 gruppi, debbono aggiungersi la soppressione di un gruppo contenuto di soggetti di controllo (effettuata immediatamente prima dell'intervento chirurgico) e quella del gruppo dei soggetti soppressi al termine della sperimentazione.

Il protocollo anestetico, adottato per la soppressione, è specificato al paragrafo "*Eutanasia all'atto delle soppressioni intermedie e finali dei soggetti*" di cui a 'Materiali e Metodi'.

Autopsia – Dopo ogni soppressione, i singoli soggetti sono stati sottoposti ad autopsia da parte di personale Medico Veterinario esperto e, al termine delle operazioni, è stato stilato per ogni soggetto un referto autoptico. L'autopsia si è sviluppata secondo il metodo e la tecnica propri della Medicina Veterinaria.

Prelievi di organi – Nel corso dell'autopsia, si è pure provveduto al prelievo di organi *in toto* per determinazioni di peso e volume, e a quello di parti di organo per fissazione, inclusione e preparazioni istologiche.

Prelievo in toto del complesso cuore-polmoni: dopo l'asportazione al completo del muscolo diaframma e dell'emitorace sinistro, il complesso cuore-polmoni è stato liberato e prelevato. A questo punto, è stato separato con cura il cuore dai polmoni. Il cuore è stato, inoltre, liberato dal pericardio e dai grossi vasi, quest'ultimi recisi alla base. I polmoni sono stati separati dalla pleura parietale, dai bronchi principali e dai grossi vasi, insieme recisi alla base della radice del polmone,

in prossimità dell'ilo.

Il cuore ed i polmoni sono poi stati pesati separatamente ed il loro peso è stato rilevato in grammi (gr). Il volume del cuore e dei polmoni è stato calcolato per spostamento della massa liquida, eseguendo con ordine alcune precise manualità****. I valori di volume sono riportati in millilitri (ml).

Occorre precisare che i valori di peso e volume di cuore e polmoni sono stati determinati sia a fresco sia su materiale fissato.

I valori di cuore e polmoni sono stati raccolti per età crescenti, in rapporto ai gruppi degli operati e degli operati *sham* soppressi.

Prelievi di parti di organi per l'allestimento di preparati istologici: sono stati programmati dei prelievi di ovaie, ghiandole surrenali, cuore, polmoni, muscolo diaframma, muscoli intercostali, midollo e gangli spinali, rachide toracico e dischi intervertebrali. I prelievi sono stati eseguiti ed hanno riguardato i soggetti operati ed operati *sham* ai tempi delle varie soppressioni scalari. A prelievi effettuati, è seguita la fissazione in formalina tamponata al 10%. Il materiale è stato poi incluso in paraffina e sezionato al microtomo. Le sezioni ottenute, dello spessore di 6-8 µm, sono state sottoposte a colorazioni istologiche di routine (emallume-eosina e blu di toluidina).

Ovaie – Le due ovaie sono state prelevate *in toto*. Ogni ovaio è stato poi suddiviso in tre porzioni, ottenute operando secondo piani trasversali all'organo medesimo. La porzione intermedia è stata inclusa in modo da ottenere al microtomo delle sezioni trasversali; le due porzioni estreme sono state sezionate secondo il piano sagittale dell'ovaio ed incluse in modo da ottenere al microtomo delle sezioni longitudinali/sagittali.

Ghiandole surrenali – Le due ghiandole surrenali sono state prelevate *in toto*. Ogni ghiandola è stata poi divisa in due parti, ottenute operando secondo un piano trasversale all'organo medesimo: una di queste parti è stata utilizzata per ottenere al microtomo delle sezioni trasversali, l'altra per delle sezioni longitudinali/sagittali.

Cuore – Il cuore, prelevato *in toto*, è stato sezionato trasversalmente all'altezza dei ventricoli in modo da ottenere dei campioni che sono stati inclusi per ottenere al microtomo le sezioni trasversali dell'organo stesso. È stato, inoltre, aggiunto per l'inclusione un prelievo di parete atriale.

Polmoni – La lobatura polmonare nel coniglio è rappresentata da 3 lobi nel polmone sinistro e 4 nel destro, che costituiscono rispettivamente i lobi craniale, medio e caudale sinistri e i lobi craniale, medio, caudale e accessorio destri. In base a queste considerazioni anatomiche di specie, si è deciso di effettuare a pieno campo due prelievi per ogni lobo. La superficie di taglio, risultante dopo il prelievo, è da considerare nel suo insieme superficie o faccia di inclusione, orientata trasversalmente rispetto all'asse longitudinale dello stesso lobo. I prelievi lobari sono sempre stati effettuati dallo stesso operatore e realizzati in zone corrispondenti e confrontabili. Le sezioni di polmone, così ottenute, sono state preparate per una prima osservazione o lettura istopatologica e per una successiva analisi morfometrica. L'analisi morfometrica, volta a sondare eventuali differenze tra parenchima e stroma, tra superficie respiratoria e no, in operati e operati *sham*, al presente non è stata ancora terminata.

Muscolo diaframma – Il muscolo diaframma è stato asportato *in toto*, una volta incise alla periferia le sue porzioni carnose costali, destra e sinistra, e sternale. Effettuato il prelievo, il muscolo è stato fissato disteso e, a fissazione in parte avvenuta, è stato sottoposto a due prelievi della porzione muscolare carnosa, ricavati operando secondo un piano trasversale ed uno longitudinale rispetto al

decorso delle fibre dei fasci muscolari. Dei due prelievi, quello longitudinale comprendeva, ad una estremità, anche i particolari fibro-aponeurotici diretti al centro frenico.

Muscoli intercostali – Il prelievo dei muscoli intercostali è stato effettuato suddividendo l'intero spazio intercostale, compreso tra la terza e quarta costa, in quattro zone. Esse, procedendo dall'estremità costo-vertebrale verso l'estremità costo-sternale, sono caratterizzate in questa maniera: 1) la prima zona corrisponde ad un prelievo di muscoli intercostali, effettuato per ottenere delle sezioni secondo l'orientamento longitudinale della coste; 2) la seconda zona corrisponde ad un prelievo di muscoli intercostali, effettuato per ottenere delle sezioni secondo l'orientamento trasversale della coste; 3) la terza zona corrisponde ad un prelievo, effettuato per ottenere una sezione trasversale della porzione ossea delle due coste contigue, muscoli intercostali compresi; 4) la quarta zona corrisponde ad un prelievo, effettuato per ottenere una sezione trasversale della porzione cartilaginea delle due coste contigue, muscoli intercostali compresi.

Midollo e gangli spinali – Alcuni rachidi toracici di operati e operati *sham*, comprese le loro eventuali estensioni di porzione cervicale e lombare, sono stati utilizzati e manipolati per ottenere l'apertura del canale vertebrale ed effettuare, in un secondo momento, l'estrazione del midollo e dei corrispondenti gangli spinali. Dai midolli spinali estratti, recanti in molti punti laterali i gangli spinali e le emergenze delle radici dei nervi, sono state ricavate delle sezioni longitudinali e trasversali orientate, che hanno tenuto conto, al momento dell'inclusione, della presenza e posizione dei gangli spinali. Si è operato nel modo descritto per avere la possibilità di ottenere al microtomo delle sezioni di midollo spinale insieme a gangli spinali e radici nervose.

Rachide toracico e dischi intervertebrali – Da alcuni rachidi toracici di operati e operati *sham*, decalcificati prima, sono stati effettuati poi dei prelievi mirati per preparazioni istologiche. A

decalcificazione avvenuta, è stata estratta la barretta metallica e sono stati effettuati, alternativamente, dei prelievi longitudinali, che hanno interessato la massa di fusione, le due vertebre contigue e il disco intervertebrale tra esse compreso, nonché prelievi trasversali di vertebre o di dischi intervertebrali.

Analisi statistica – Il test *t* di Student è stato utilizzato per la valutazione statistica dei dati raccolti e per consentire l'analisi delle differenze tra operati e operati *sham*. I valori analizzati sono stati considerati statisticamente significativi per un valore di $p < 0.05$.

I valori di peso totale e i dati delle misure dei livelli di cortisolo dei prelievi di pelo, ricavati dalle letture in β -counter, sono stati sottoposti ad analisi statistica, procedendo al confronto tra le serie I-IX di dati relativi agli operati e agli operati *sham* (SAS software, version 8.1.). I dati sono stati espressi come medie \pm SD.

*L'impiego degli animali di laboratorio nella sperimentazione in genere e nella chirurgia sperimentale è un'eventualità contemplata e consentita per cercare di dare di volta in volta delle risposte ai numerosi quesiti posti dalla ricerca. Essa pone però dei vincoli precisi all'utilizzo degli animali ed è soggetta a regole severe. Da questo punto di vista, la comprensione e il controllo dello stato di benessere degli animali, in condizioni normali e di sperimentazione, possono risultare utili perché danno un senso etico alle attività umane di lavoro e ricerca collegate e, inoltre, aiutano a capire come il fattore stress, in particolare se cronico, può, talvolta, influenzare i valori di alcuni parametri organici o orientare in maniera diversa i risultati di una prova, conducendo a eventuali interpretazioni distorte dei dati. Metodi e tecniche di laboratorio rigorose, capaci di individuare e controllare le variabili ambientali e i fattori potenzialmente stressogeni, sono un'eccellente base per quel genere di studi che utilizzano gli animali di laboratorio nella ricerca^{47,48}.

**Tra i più riconosciuti biomarker di stress nell'uomo e negli animali, c'è il cortisolo, ormone chiave di tante funzioni organiche in svariate situazioni. La presenza di questo ormone cortico-surrenalico è evidenziata nel plasma e, in maniera originale e sorprendente, nei distretti cutanei. In questi distretti, il cortisolo presente può essere sia di trasferimento sia di sintesi locale. A prescindere dai fattori, e sembrano essere tanti, influenti sui livelli organici di cortisolo, occorre dire che il suo dosaggio è effettuato utilizzando svariate matrici biologiche, privilegiando, di questi tempi, la matrice pelo per il suo impiego vantaggioso e peculiare, per la procedura di prelievo non invasiva e di stress trascurabile nei confronti dell'animale, per la facile conservazione dei campioni, che sono a deterioramento lento rispetto ad altri, come ad esempio le feci, le urine, il plasma e altri fluidi corporei, per il tipo di analisi che consente una flessibilità temporale piuttosto ampia. Infine, la peculiarità interessante della matrice pelo, che emerge con il dosaggio dell'ormone stesso, è costituita dall'immagine non puntiforme dei valori ottenuti, che tendono a rispecchiare uno stato di stress duraturo per tempi sufficientemente lunghi, andando a costituire, in questa maniera, una sorta di memoria storica a breve termine dello stato di benessere o meno del soggetto⁴⁷⁻⁶³.

***L'importanza clinica dei parametri misurati può essere così valutata: **1.** il pH è un indice dell'acidità o dell'alcalinità del sangue; un pH arterioso inferiore a 7,35 è indice di acidemia, mentre un valore superiore a 7,45 è indice di alcalemia; **2.** il valore della PCO₂ viene utilizzato, insieme al pH, per valutare il bilancio acido-base. Il valore della PCO₂ ovvero della pressione parziale di anidride carbonica, componente respiratoria del bilancio acido-base, indica la pressione dell'anidride carbonica disciolta nel sangue. Il valore di PCO₂ rappresenta l'equilibrio tra la produzione cellulare di CO₂ e l'eliminazione ventilatoria di CO₂. Una variazione di PCO₂ indica un'alterazione di questo equilibrio. Le cause dell'acidosi respiratoria primaria (aumento della PCO₂) sono rappresentate da: ostruzione delle vie

respiratorie, somministrazione di sedativi e anestetici, sindrome da insufficienza respiratoria e pneumopatia cronica ostruttiva. Le cause, invece, dell'alcalosi respiratoria primaria (diminuzione della PCO_2) sono rappresentate da: ipossia (che provoca iperventilazione) secondaria a cardiopatia cronica, edema e disturbi neurologici, nonché iperventilazione meccanica; **3.** l' HCO_3 (bicarbonato), il sistema tampone più abbondante nel plasma, è un indicatore della capacità di tamponamento del sangue. L' HCO_3 è regolato principalmente dai reni ed è la componente metabolica del bilancio acido-base. Le cause dell'acidosi metabolica primaria (diminuzione di HCO_3) sono: chetoacidosi, acidosi lattica (ipossia) e diarrea. Le cause dell'alcalosi metabolica primaria (aumento di HCO_3) sono: vomito e trattamento con antiacidi; **4.** il valore di PO_2 (pressione parziale di O_2) misura la pressione dell'ossigeno disciolto nel sangue. Le cause che possono provocare una diminuzione dei valori PO_2 comprendono: riduzione della ventilazione polmonare (come avviene nel caso di ostruzione delle vie respiratorie o trauma cerebrale), alterato scambio gassoso tra aria alveolare e sangue capillare polmonare (come avviene nel caso di bronchite, enfisema o edema polmonare) e alterazioni del flusso ematico a livello cardiaco o polmonare (come nel caso di anomalie cardiache congenite o di *shunt* arterovenoso senza ossigenazione nei polmoni); **5.** il valore di sO_2 (saturazione dell'ossigeno) rappresenta la quantità di ossiemoglobina espressa come frazione della quantità totale di emoglobina in grado di legarsi all'ossigeno (ossiemoglobina più de ossiemoglobina). La saturazione dell'ossigeno è utile per prevedere la quantità di ossigeno disponibile per la perfusione dei tessuti. La diminuzione dei livelli di sO_2 può essere determinata da un basso valore di PO_2 o da una minore capacità di trasporto dell'ossigeno da parte dell'emoglobina.

Per la determinazione dei volumi di cuore e polmoni tramite spostamento di massa liquida si è proceduto con ordine nel seguente modo: **1.** scegliere il contenitore e indicare su di esso il segno limite per il riempimento; **2.** pesare il contenitore con la gabbietta metallica, entro cui saranno collocati di necessità i polmoni, i quali hanno la tendenza a galleggiare, e successivamente azzerare il peso; **3.** aggiungere acqua nel contenitore con la gabbietta sino al livello indicato dal segno limite di riempimento; evitare l'errore di parallasse durante il riempimento; registrare il peso; **4.** buttare l'acqua e, dopo avere aggiunto gli organi (cuore e polmoni), pesare questi con contenitore e gabbietta, quindi azzerare il peso; **5.** aggiungere acqua nel contenitore con gabbietta e organi fino a raggiungere il segno limite e registrare il peso; **6.** sottrarre al peso di **3.** quello di **5.** per ottenere il peso/volume in mil equivalenti di cuore e polmoni; **7.** pesare contenitore con gabbietta e polmoni e azzerare; **8.** aggiungere acqua nel contenitore con gabbietta e polmoni fino a raggiungere il segno limite e registrare il peso; **9.** sottrarre al peso di **3.** quello di **8.** per ottenere il peso/volume in mil equivalenti di polmoni; **10.** sottrarre al peso di **6.** quello di **9.** per ottenere il peso/volume in mil equivalenti di cuore.

Risultati

Premessa – Nell’iniziare questa presentazione dei ‘risultati’, giova sottolineare che, dal punto di vista metodologico, deve essere tenuto a mente il modo ampio, complesso e articolato, che è stato adottato nella conduzione e realizzazione di questo lavoro. Il nucleo centrale dell’esperimento è costituito dall’intervento di artrodesi vertebrale T1-T12 in conigli NZW prepuberi, i quali sono stati seguiti per 16-17 mesi a partire dal giorno degli interventi operatori. A completare l’esperimento e a fare tutt’uno con le osservazioni legate direttamente all’artrodesi, resta un corollario importante di altre osservazioni, che sono le risposte secondarie evocate dall’artrodesi vertebrale stessa. Pertanto, vengono in primo luogo descritti i risultati dell’artrodesi in sé e, in paragrafi successivi, quanto di secondario essa può avere evocato, senza mai dimenticare che tutto resta strettamente legato e connesso alla centralità del fenomeno artrodesico innescato.

TAC: immagini e misure

Risultati dell’esame tomografico computerizzato (TAC) – Dopo la visione e lo studio d’interpretazione delle 40 TAC totali, realizzate pochi giorni prima dell’intervento chirurgico (t1), a un mese (t2), a quattro mesi (t3) ed a dodici mesi (t4) dall’intervento chirurgico rispettivamente per 8 (8 soggetti non operati di controllo), 10 (8 operati e 2 operati *sham*), 11 (7 operati e 4 operati *sham*) e 11 (8 operati e 3 operati *sham*) conigli, sono emersi i dati e le indicazioni che seguono.

Esame delle immagini TAC: le immagini TAC sono state utilizzate per documentare tramite l'osservazione i particolari essenziali, fondamentali e standardizzati connessi all'intervento di artrodesi. Esse confermano:

1. l'assenza di fusione ossea intervertebrale a **t1** (f1) nei soggetti non operati di controllo e a **t2-t4** (f1) negli operati *sham* (Figura 3a),
2. la presenza di fusione a **t2**, giudicata parziale in 6 casi (f2) e buona in 2 casi (f3) negli operati (Figura 3b, 3c),
3. la presenza di fusione a **t3**, giudicata parziale in 2 casi (f2) e buona in altri 5 (f3) negli operati (Figura 3d),
4. la presenza di fusione a **t4**, giudicata assente in 2 casi (f1), parziale in 1 caso (f2) e buona in altri 5 (f3) negli operati (Figura 3e) (Tabella I).

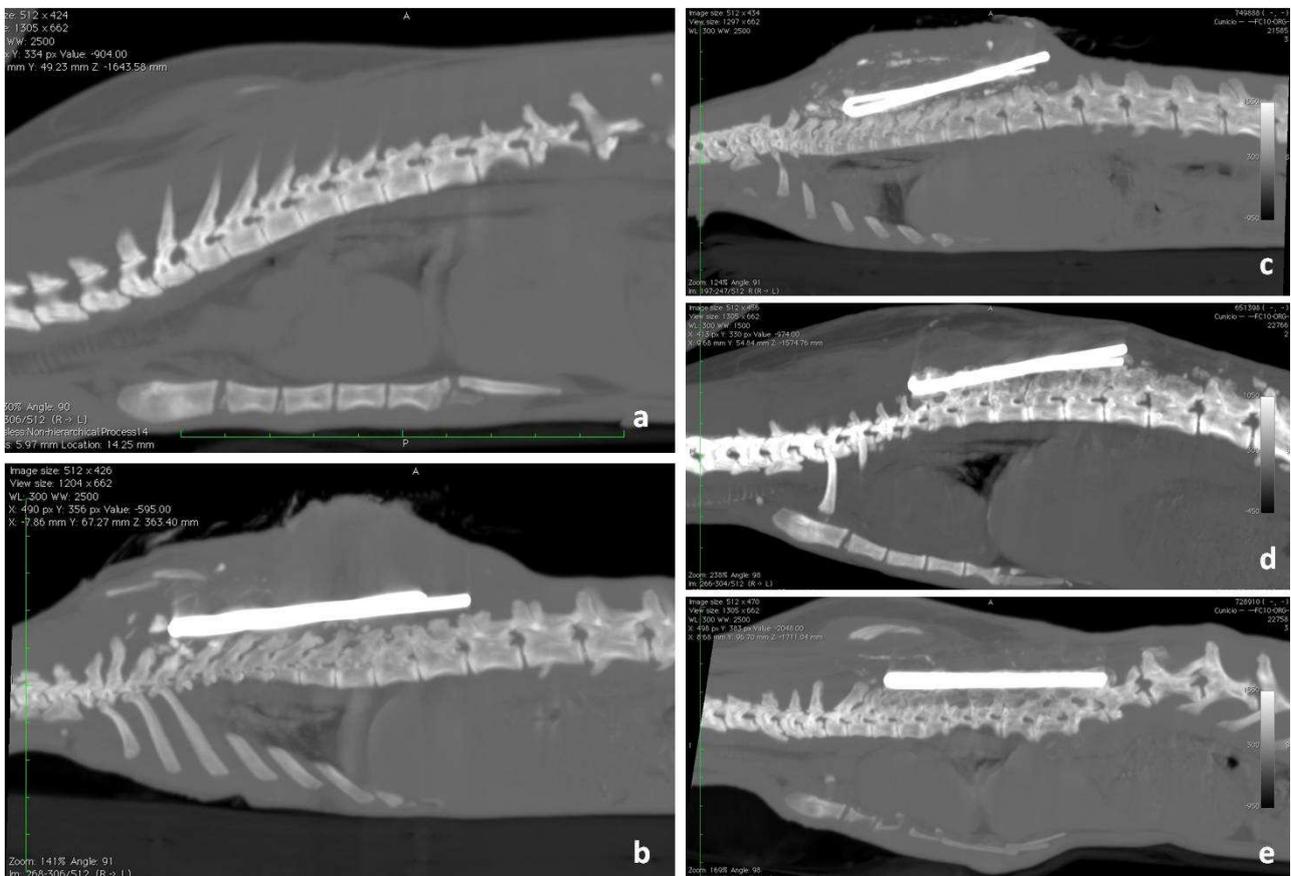


Figura 3a-e. Immagini TAC a documentazione dell'assenza o dell'avvenuta fusione ossea intervertebrale, dopo l'artrodesi vertebrale dorsale T1-T12, intervenuta a t1-t4.

La comparsa del manicotto osseo, che ingloba e circonda le barrette metalliche impiantate nel corso dell'intervento, è precoce e va, in approssimazione, di pari passo con la comparsa della fusione ossea intervertebrale. Essa è solo parzialmente documentabile con le immagini TAC standard (*Figura 3d, 3e*). Tuttavia con le ricostruzioni 3D è possibile apprezzare meglio il mantello di rivestimento osteo-fibroso attorno alle barre metalliche (*Figura 4a, 4b*). Il giudizio sul suo evolvere può essere diverso, se confrontato con il 'fenomeno fusione', perché sembra essere un evolvere progressivo, che non viene interrotto al raggiungimento della maturazione scheletrica, come documentano i preparati istologici. Infatti, l'aumento graduale in spessore del manicotto osteo-fibroso è documentabile anche oltre il tempo a cui viene raggiunta la maturità scheletrica, – 7-8 mesi di età, – nella specie in oggetto.

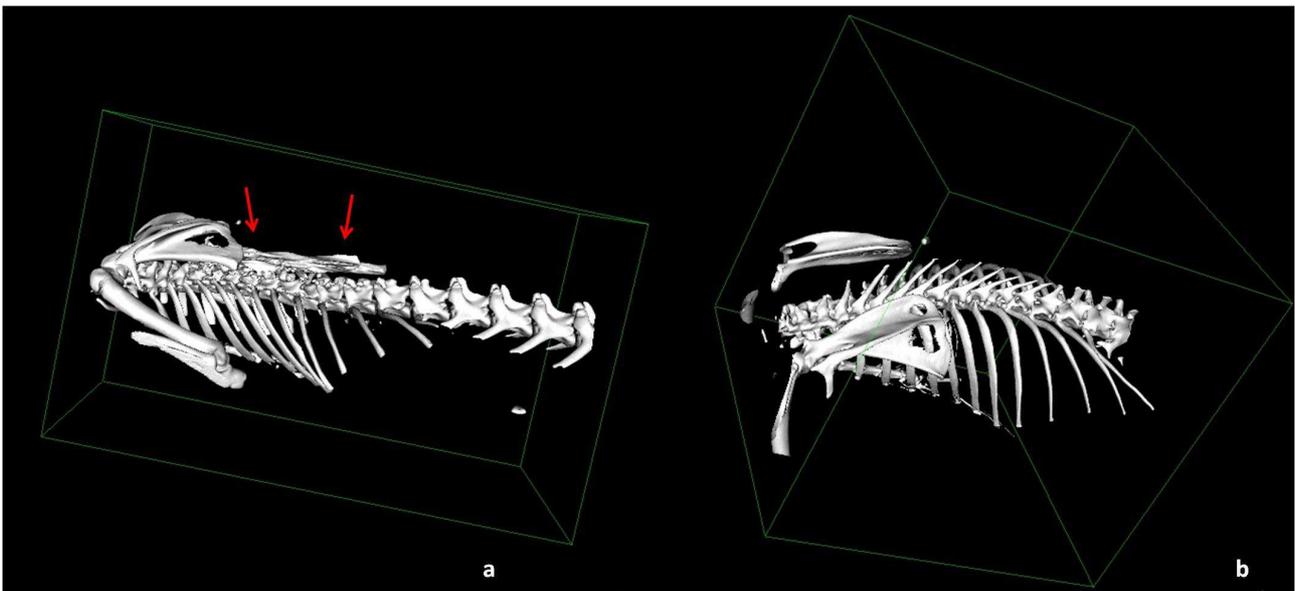


Figura 4a-b. Ricostruzione 3D da immagine TAC di coniglio operato (*a*) e operato *sham* (*b*) per apprezzare meglio il mantello osteo-fibroso, disposto a copertura delle barre metalliche (*freccie*).

Lo spazio occupato dai dischi intervertebrali e il contorno dei fori intervertebrali sono visibili alla osservazione TAC e potrebbero essere presi, talvolta, in considerazione (*Figura 4^{bis} a-d*).

Misure delle dimensioni toraciche – I parametri di misurazione, applicabili alle immagini TAC, sono nell'insieme illustrati alle *Figure 5-7*. Le misure e i dati, ricavati con i citati parametri, sono riportati alle Tabelle II-VII.

I valori singoli (mm) di *diametro toracico dorso-ventrale* (DV) e di *diametro toracico latero-laterale* (LL), determinati a livello di T1-T12, per i 4 gruppi di TAC/conigli (gruppi 1-4), realizzate

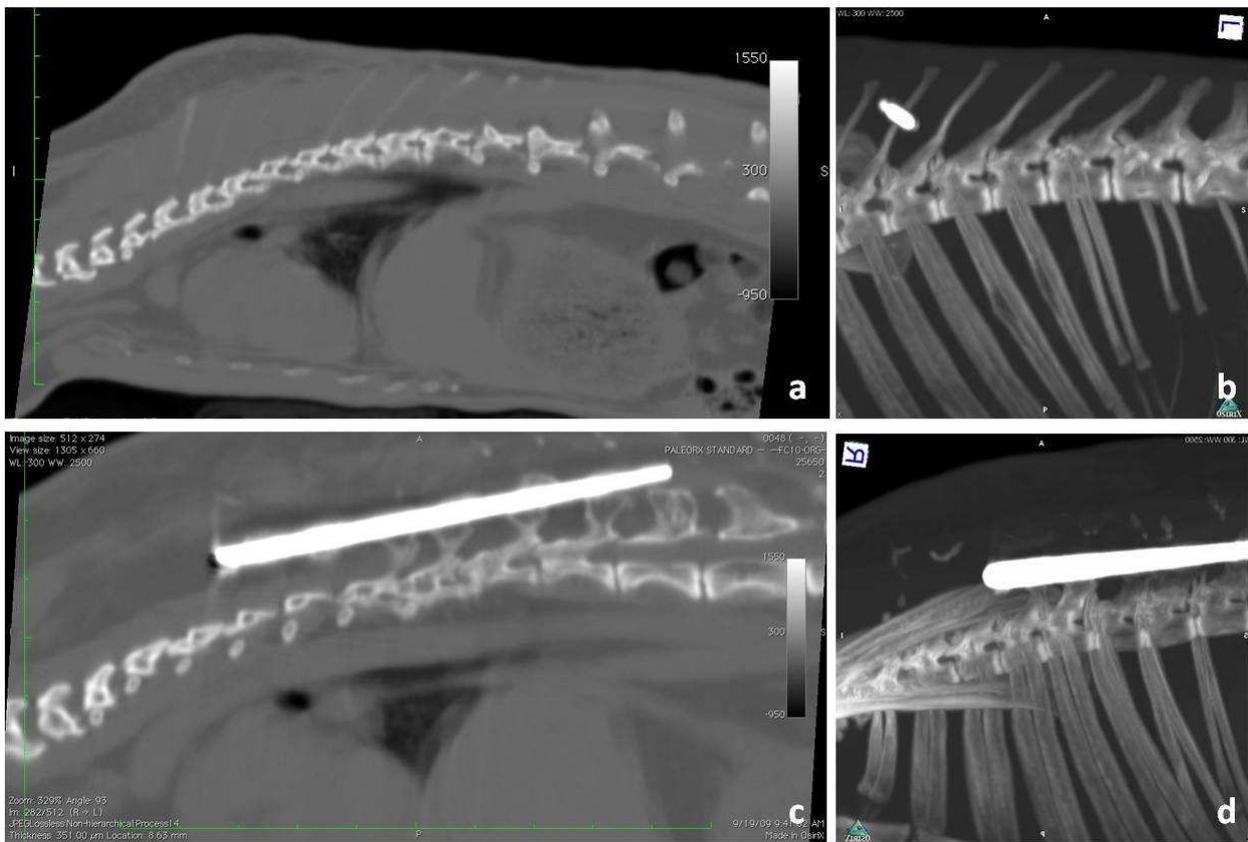


Figura 4^{bis} a-d. Immagini TAC: visibilità netta degli spazi occupati dai dischi intervertebrali (*a, b*); diverso profilo del contorno dei fori intervertebrali in operati *sham* (*b*) e operati (*c, d*).

ai tempi t1-t4, sono riportati alle Tabelle II-III. Essi hanno consentito il calcolo di *Indice Toracico* (ITo), dato dal rapporto DV/LL e della differenza in mm di DV meno LL (Tabelle IV-V).

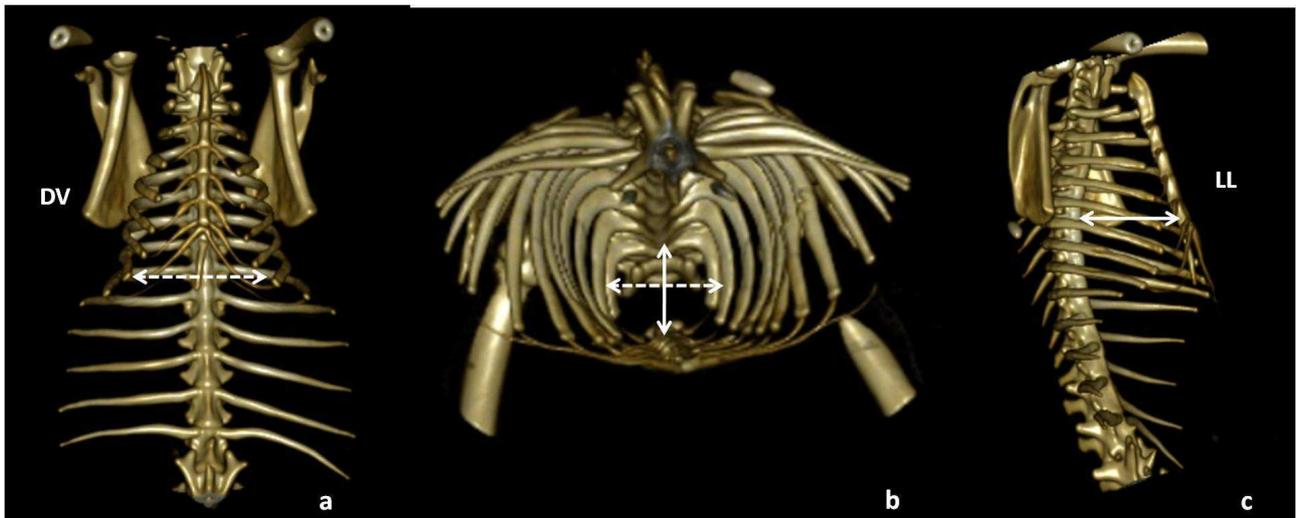


Figura 5a-c. Ricostruzione 3D di immagini TAC e parametri di misurazione applicabili.

I valori medi dell'indice ITo e della differenza (DV-LL), calcolati a t1-t4 e a livello di T1-T12 per operati e operati *sham* sono riportati alle Tabelle VI e VII. Per ITo i valori presentano tutte differenze significative ($p < 0.05$) tra T1 e T7 per il gruppo t2, tra T1 e T6 per il gruppo t3 e tra T1 e T11 per il gruppo t4.

I valori singoli (mm) di *lunghezza dello sterno* (LSt), ricavati dalle TAC, realizzate ai tempi t1-t4 per i 4 gruppi diversi di conigli (gruppi 1-4) operati e operati *sham*, sono riportati alla Tabella VIII.

Le differenze tra operati e operati *sham* sono statisticamente significative per il gruppo t2 ($p = 0.013$), il gruppo t3 ($p = 0.002$) e il gruppo t4 ($p = 0.004$). Essi, inoltre, aumentano progressivamente da t1 a t4 in rapporto all'accrescimento. Tuttavia, i conigli operati presentano un accrescimento sternale ridotto in tutte le fasi del loro accrescimento somatico, che è stato possibile analizzare con l'esame TAC (Figura 6).

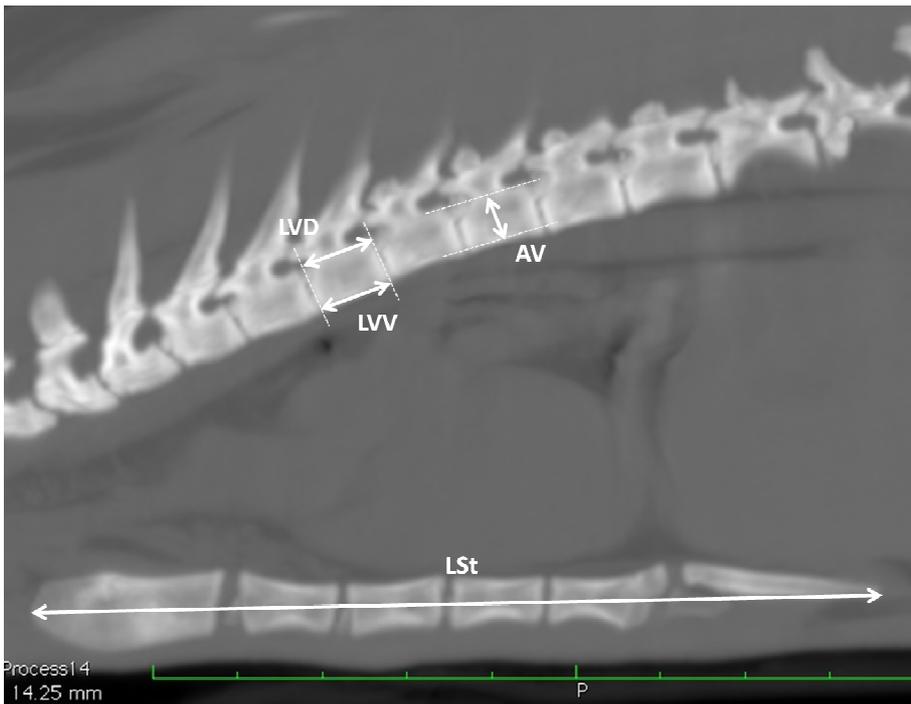


Figura 6. Immagini TAC e parametri di misurazione applicabili: lunghezza vertebrale dorsale (LVD), lunghezza vertebrale ventrale (LVV), altezza vertebrale (AV) e lunghezza sternale (LSt).

I valori singoli in gradi ($^{\circ}$) dell'angolo che misura l'entità di status della cifosi toracica (ECTo) (Figura 7a,b), ricavati dalle TAC, realizzate ai tempi t1-t4 per 4 gruppi diversi di conigli (gruppi 1-4), sono riportati alla Tabella IX.

Le differenze tra operati e operati *sham* sono statisticamente significative per il gruppo t2 ($p < 0.005$), per il gruppo t3 ($p < 0.005$) e per il gruppo t4 ($p = 0.007$).

I valori angolari medi di ECTo, calcolati a t1-t4, mantenendo distinti i valori degli operati dagli operati *sham* (gruppi 1-4), sono i seguenti:

gruppo t1: $27^{\circ} \pm 2$ (soggetti di controllo non operati)

gruppo t2: $28.5^{\circ} \pm 1.5$ (operati *sham*) e $3.9^{\circ} \pm 1.9$ (operati)

gruppo t3: $25.8^{\circ} \pm 3.9$ (operati *sham*) e $5.7^{\circ} \pm 3.2$ (operati)

gruppo t4: $28^{\circ} \pm 1.3$ (operati *sham*) e $6.4^{\circ} \pm 2.6$ (operati).

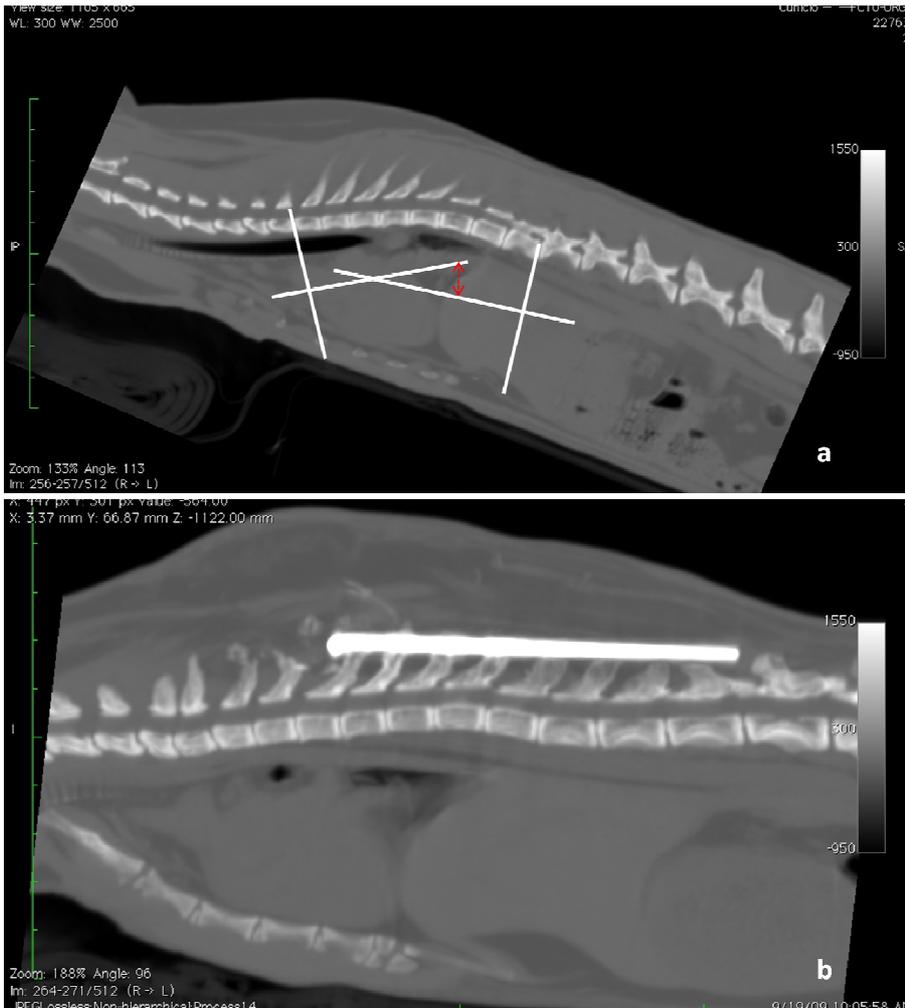


Figura 7a,b. Immagini TAC e parametri di misurazione applicabili: angolo di misurazione di *entità di status della cifosi toracica* (ECTo).

Essi dimostrano di variare con regolarità da t1 a t3, mentre si stabilizzano da t3 a t4, dopo che è stata raggiunta la maturità scheletrica. Questi valori medi, messi a confronto, dimostrano pure che sussistono delle differenze significative tra il gruppo degli operati e quello degli operati *sham* ($p < 0,05$). Si può dedurre che l'ECTo, nel gruppo degli operati, è soggetta a variazioni maggiori rispetto al gruppo degli operati *sham*, dove le oscillazioni sono contenute e i valori angolari risultano significativamente ridotti.

Le Tabelle X-XII riportano i valori singoli (mm) di LVD, LVV e di AV dei corpi vertebrali delle vertebre toraciche T1-T12 per i 4 gruppi di conigli, distinti in operati e operati *sham*.

Tali valori hanno permesso di calcolare LTDRt, LTVRt, LPD1Rt, LPV1Rt, LPD2Rt e LPV2Rt e sono riportati alla Tabella XIII. L'analisi di questi dati ha permesso di stabilire un accrescimento

percentuale ridotto del 10% della lunghezza totale vertebrale media del rachide toracico nei soggetti operati rispetto agli operati *sham* per i corrispondenti valori. Le differenze riscontrate di LTDRt, LTVRt, LPD1Rt, LPV1Rt, LPD2Rt e LPV2Rt degli operati e operati *sham* risultano essere significative ($p < 0.05$). Inoltre, questi dati, considerati in forma dissociata, sottolineano che lo stesso decremento della lunghezza rachidiana è ugualmente presente nel segmento T1-T6 e in quello T7-T12, entrambi inclusi nell'artrodesi. Essi confermano i dati di un nostro precedente lavoro dove era stato osservato che, nello stesso modello sperimentale, un'artrodesi parziale T1-T6 induceva una riduzione percentuale del suo accrescimento in lunghezza del 12%. Il segmento T7-T12, invece, non sottoposto ad artrodesi, aveva lo stesso incremento in lunghezza dei soggetti operati *sham* (Canavese *et al* 2007)³⁹⁻⁴⁰.

Le Tabelle XIV e XV riportano i valori singoli (mm^2 e mm^3) di AVe e VVe, ottenuti anch'essi per via indiretta, utilizzando i valori singoli (mm) di LVD, LVV e di AV, di cui alle Tabelle X-XII. L'analisi statistica dimostra che le differenze di AVe sono significative tra T2-T4 e T7-T12 ($p=0.004$). I valori di VVe sono anch'essi differenti in modo significativo tra T2-T4 e T6-T12 ($p=0.004$).

In particolare, esaminando le sommatorie, desunte dalle due precedenti Tabelle e riportate nella Tabella XVI successiva, si nota che, alla raggiunta maturità scheletrica, VVe totale degli operati è diminuito del 28% rispetto a VVe totale degli operati *sham*. Le stesse percentuali, calcolate per AVe totale, consentono di fare delle considerazioni simili: $80,399 \text{ mm}^2 \pm 3.62$ degli operati *sham* contro $70,48 \text{ mm}^2 \pm 4.2$ degli operati, pari a una riduzione percentuale del 16%).

Dati sullo stato clinico-sanitario e di benessere dei soggetti durante la sperimentazione

Premessa – Il personale veterinario dello Stabulario ha avuto in cura ed ha assistito i soggetti per l'intera durata dell'esperimento. In questo periodo, ha avuto a disposizione e ha potuto riempire di

appunti un quaderno sul quale sono state riportate con scrupolo per ogni soggetto le osservazioni cliniche scaturite nel corso delle visite periodiche di controllo. Da questo materiale si possono ricavare i dati e le informazioni utili per dei rapporti ordinati sul peso totale, sul decorso postoperatorio e sullo stato di salute dei soggetti, che, a nostro avviso, è naturale interpretare alla stregua di ‘storia sanitaria’ degli operati e operati *sham*. Questa ‘storia sanitaria’ copre un non trascurabile arco di tempo di 16-17 mesi, a partire dal giorno degli interventi operatori per giungere a quello delle soppressioni (ottobre 2008-febbraio/marzo 2010).

Clinica post-operatoria prossima e clinica generale protratta: osservazioni e dati – Sulla base dei rapporti, – rilasciati dal personale veterinario esperto, e, dando per acquisite le terapie del post-operatorio apportate, – gli operati vengono ripartiti e compresi su due livelli/classi (*livello 1*: decorso clinico con complicanze postoperatorie; *livello 2*: decorso clinico postoperatorio regolare senza complicanze particolari). Questa ripartizione degli operati interessa solo incidentalmente gli operati *sham*, ma viene comunque considerata per entrambi.

Zona di incisione e d'intervento; ferita e sua guarigione: in relazione all'intervento artrodesico principale, la zona di incisione è rimasta sempre un'area critica soggetta a sorveglianza speciale, sia nel tempo immediato che protratto. Il trattamento topico locale della ferita, consistente nel detergere e pulire la superficie con soluzione fisiologica sterile, pennellarla con soluzione cutanea di *Betadine*[®] e spalmarla con Aureomicina pomata 10%, è stato frequente quanto accurato nei primi 15-30 giorni dopo l'intervento a seconda dei casi. I punti di sutura cutanea non riassorbibili sono stati tolti in ottava giornata, ma questa manualità non ha riguardato tutti i soggetti contemporaneamente: sono rimasti in attesa i soggetti (15 operati, 2 operati *sham*) che manifestavano un ritardo nella cicatrizzazione. È stata seguita con attenzione costante la fase di riassorbimento dei liquidi e dove inizialmente si erano formate delle sacche di raccolta (8 operati, 1 operato *sham*), queste sono state svuotate per aspirazione con ago sterile prima di lasciar trascorrere

il tempo necessario alla loro organizzazione. Era risultato, già all'ispezione esterna, che l'assorbimento dei liquidi in 4 operati, nonostante le attenzioni di cui abbiamo detto, non si era completato e la raccolta residua aveva avuto modo con il tempo di organizzarsi in massa solida, esitata, in un caso, in sacca purulenta. Nel loro insieme, le ferite legate all'incisione chirurgica, hanno avuto un esito cicatriziale buono, escluse quelle di 3 operati il cui esito cicatriziale ritardato è stato anche messo in relazione con il sopraggiunto spostamento delle barre metalliche, avvenuto nel postoperatorio.

Stato clinico generale nel post-operatorio immediato e nel corso dell'intero periodo dell'esperimento: a questo proposito, è opportuno considerare due momenti clinico-sanitari. Il primo è legato allo stato acuto delle complicanze post-operatorie, manifestatesi in terza-quarta giornata dopo l'intervento. Queste sono consistite nella comparsa di fenomeni diarroici gravi e dimagrimento rapido e accentuato, che hanno interessato alcuni soggetti (10 operati e 2 operati *sham*), portandone 4 (3 operati e 1 operato *sham*) alla morte in settima-ottava giornata. Questo evento colloca i conigli colpiti nel gruppo di *livello 1*. Il dimagrimento patito, inoltre, è stato alla base del transitorio sottopeso di alcuni.

Il secondo momento corrisponde agli esami clinici generali, effettuati nei modi classici alle scadenze dei controlli (da I a IX), e alle osservazioni che ne sono scaturite. In generale, si può affermare che, con il succedersi dei controlli, l'esame clinico generale ha ripreso a fornire un resoconto di normalità dei suoi parametri obiettivi, anche per i soggetti inseriti nel gruppo di *livello 1*; l'esame clinico generale ha invece fornito costantemente un resoconto di normalità dei suoi parametri obiettivi per i soggetti inseriti nel gruppo di *livello 2*. Solo saltuariamente l'esame clinico generale ha messo in evidenza fatti accidentali da segnalare, come ad esempio, la formazione di un'ernia addominale in un operato, l'improvvisa comparsa di paresi prima e di paralisi poi del treno posteriore in un altro. Un resoconto di pressoché totale normalità, espresso con un 'nulla da segnalare', ha in particolare contraddistinto i controlli clinici degli ultimi 4-6 mesi di vita dei, prima

16 e alla fine 12, conigli operati e operati *sham*, i quali sono stati soppressi al termine dell'esperimento.

Peso totale dei soggetti durante la sperimentazione – Alla determinazione e valutazione del peso totale del corpo (PTCo), durante la sperimentazione, è stato assegnato subito un significato clinico-diagnostico, indice probabile di buon stato di salute, capacità di ripresa e recupero organico, di differenze significative esistenti tra operati e operati *sham*. I conigli sono stati pesati tredici volte nel corso della durata dell'esperimento: la prima volta all'inizio dell'intervento chirurgico e l'ultima al momento dell'eutanasia. Si noti che, nel corso delle successive pesate, il numero dei conigli tende a diminuire per effetto delle soppressioni effettuate nel frattempo. I dati complessivi, relativi a PTCo, sono riportati nella Tabella XVII, da cui si evince che gli operati, subito dopo l'intervento, hanno patito un accrescimento più lento degli operati *sham*. In seguito, con la ripresa di ritmi normali di accrescimento, gli operati sono andati a uguagliare i pesi già raggiunti dagli operati *sham*. I PTCo degli operati vs operati *sham* presentano delle differenze significative ($p < 0.05$) solo in relazione ai primi cicli di pesate (da I a VII), corrispondenti ai primi dieci mesi postoperatori, confermando in tal senso alcune nostre precedenti osservazioni^{39,41}. Nei cicli di pesate successive (da VIII a XIII), invece, i PTCo degli operati vs operati *sham* non presentano delle differenze significative. I valori di PTCo e i livelli di cortisolo nel pelo sono risultati moderatamente correlati negli operati *sham* ($R = 0.8$), mentre negli operati ogni correlazione è assente.

L'incremento ponderale leggero è stato registrato fino agli 11-12 mesi, ma con dei valori simili ormai per operati e operati *sham*. Dopo quella data, i PTCo si sono assestati su valori definitivi, mettendo in luce soltanto delle oscillazioni al momento degli ultimi successivi controlli.

Risultati dell'emogas-profilo per operati e operati sham nel corso della sperimentazione – La decisione di affidarsi a *i-STAT Portable Clinical Analyzer (i-SPCA)*, relazionato con il proprio sistema di cartucce *i-STAT* specifico, si rivela di pratica utilità in quanto mette il ricercatore nelle

condizioni di conoscere in tempo reale il valore di alcuni parametri ematici del sangue, che insieme concorrono alla definizione dell'emogas-profilo dei soggetti.

Avvalendosi, pertanto, del sistema i-STAT, messo in relazione con il tipo di cartucce i-STAT^{CG4+}, è stato possibile calcolare o determinare il pH, la pressione parziale di anidride carbonica (PCO₂), la pressione parziale di ossigeno (PO₂), la tensione di anidride carbonica totale (TCO₂), i bicarbonati (HCO₃) e la saturazione di ossigeno (sO₂).

L'insieme dei valori singoli, desunti dagli emogas, – che sono stati in totale 256, – relativi ad ogni parametro ematico e misurati successivamente nel tempo per operati e operati *sham*, ha permesso di ricavare i valori medi, riportati nella Tabella XVIII, dalla quale si evince la distribuzione puntiforme non omogenea delle significatività. Tuttavia, si può sottolineare che gli operati, rispetto agli operati *sham*, presentano tendenzialmente dei valori di riduzione di PO₂ e di aumento di PCO₂, indici di probabile alterazione degli scambi respiratori. Tali valori, ai fini della ricerca di una significatività più organica e generalizzata sul piano sperimentale nel complesso, non possono essere accettati in maniera assoluta; però, se considerati singolarmente di volta in volta, possono essere utili per correlarsi con altri stati clinico-patologici del soggetto, di cui siamo in possesso di dati. Pertanto, acquista un senso l'affermazione che questi valori possono essere sempre finalizzati, ad esempio, in associazione con i dati TAC, con i dati clinici generali, con il peso corporeo e con i dati anatomo-isto-patologici, per completare, migliorare o correggere il giudizio sullo stato sanitario globale del soggetto artrodesizzato.

Risultati dell'esame clinico-ematologico – Presentiamo ugualmente i dati dell'esame dei campioni di sangue intero, anche se questo è stato effettuato una sola volta durante la sperimentazione e con scelta randomizzata dei soggetti operati ed operati *sham*. Questi dati sono presentati, pertanto, come esempio di possibile profilo clinico-ematologico generale, – da istituirsi in parallelo con il profilo-emogas, – per i parametri: urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), proteine totali (g/l), albumina (g/l),

globuline (g/l), glucosio (mg/dl), creatinasi (U/l), LDH (U/l), trigliceridi (mg/dl), GGT (U/l), AST (GOT) (U/l), calcio (mmol/l) e fosfati (mmol/l).

I valori singoli dei parametri sopra elencati si collocano, nessuno escluso, nei rispettivi *range* di riferimento, per operati ed operati *sham*.

Risultati delle analisi ormonali per operati e operati sham nel corso della sperimentazione – I valori singoli dei livelli di estrogeni e progestinici, non sono ancora stati determinati, a prescindere dalla avvenuta raccolta sistematica dei campioni.

Valori di dosaggio del cortisolo nel pelo di operati e operati sham durante la sperimentazione – I valori di cortisolo sono stati determinati per tutti i campioni di pelo dei soggetti operati e operati *sham* sull'arco dell'intera durata di sperimentazione. I valori singoli di dosaggio cortisolico (pg/mg) sono stati ottenuti mantenendo distinti i valori degli operati dagli operati *sham*. I loro valori medi sono documentati dal *Grafico 1*.

I tassi di cortisolo, rilevati nel pelo, sono valori più attendibili di quelli ricavati per via plasmatica. Quest'ultimi possono variare molto rapidamente in rapporto a stress acuti. Al contrario, i tassi di cortisolo nel pelo riflettono stress datati da più lungo tempo e possono essere considerati alla stregua di memoria a breve termine dello stato di benessere del soggetto.

Un aumento medio e simile è stato osservato in tutti i soggetti, dopo 10-15 giorni di acclimatemento ($2,82 \pm 0,22$ pg/mg). Trenta giorni dopo, gli operati ($3,40 \pm 0,42$ pg/mg) hanno dimostrato di avere dei tassi di cortisolo significativamente più elevati di quelli ascrivibili agli operati *sham* ($2,14 \pm 0,45$ pg/mg). Settanta giorni dopo gli interventi, i tassi di cortisolo sono diminuiti in entrambi i gruppi ($1,53 \pm 0,36$ pg/mg e $1,67 \pm 0,37$ pg/mg), e si sono poi mantenuti stabili fino al termine dell'esperimento ($1,57 \pm 0,26$ pg/mg e $1,67 \pm 0,33$ pg/mg). I risultati dimostrano l'esistenza di una correlazione tra i tassi di cortisolo nel pelo e l'intensità dello stress chirurgico. Si è dell'opinione che gli effetti dello stress, dovuto ai cambiamenti ambientali, perdurano ancora dopo i primi 10-15

giorni di acclimatamento.

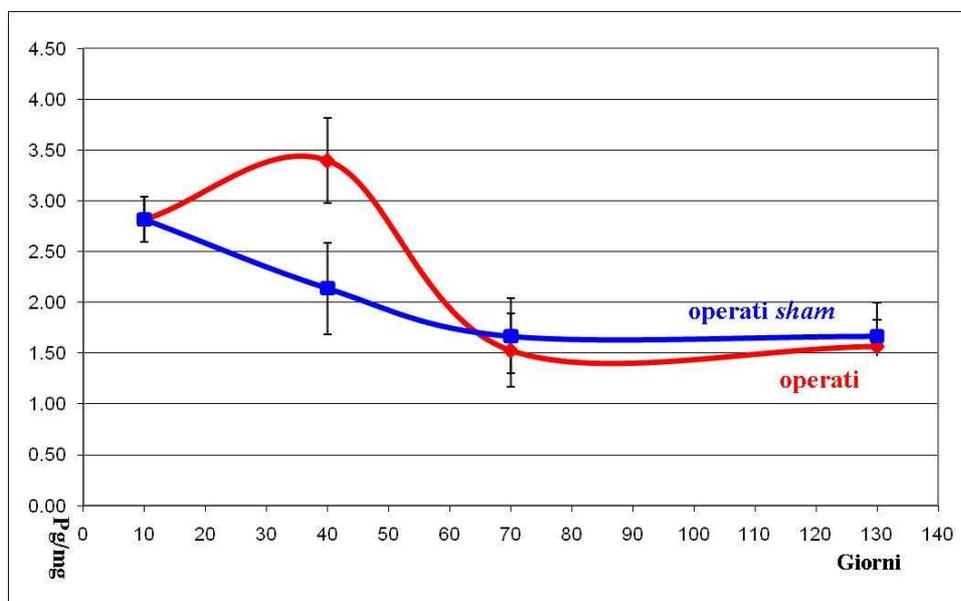


Grafico 1. Andamento dei valori medi di dosaggio del cortisolo (Pg/mg) in operati e operati sham.

Il materiale impiantato per stabilizzare la colonna vertebrale, al contrario, non agisce come fattore di stress cronico in quanto, a lungo termine, tutti i soggetti compresi nei due gruppi presentano valori di cortisolo normali e simili.

La raccolta del pelo per la determinazione dei tassi di cortisolo con metodica *RIA*, – che ha interessato la regione della coscia sinistra di tutti i soggetti per l'intera serie (I-IX) dei prelievi, lungo l'arco di tempo pari a 16-17 mesi dall'inizio delle operazioni chirurgiche, – è stata anche effettuata, prelevando del pelo nelle principali regioni del corpo animale, ai fini di istituire una carta topografica dei livelli di cortisolo, che lasciasse, per esempio, intravedere la possibilità di individuare zone a differente presenza e sensibilità cortisolica.

I dati singoli (Pg/mg), relativi alle 31 principali regioni del corpo dell'animale, che sono state esplorate e indicate a 'materiali e metodi', facendo riferimento alla suddivisione anatomico-topografica veterinaria, rivelano che la zona 5 (peli tattili, vibrisse) presenta una concentrazione elevata di cortisolo (6,16 Pg/mg), mentre in tutte le altre zone la concentrazione di cortisolo nel pelo è significativamente più bassa (<3,13 Pg/mg).

Risultati dell'esame ecocardiografico⁶⁴ – I risultati dell'esame ecocardiografico, – programmato per documentare lo stato cardiocircolatorio dei conigli operati e operati *sham* e realizzato a 12 mesi dall'intervento chirurgico sui 16 soggetti restanti, – si inserisce bene a lato degli altri esami clinici, a prescindere dalla minore completezza con cui è stato condotto, e adduce elementi di chiarezza per il giudizio clinico generale.

I valori singoli dei 15 parametri per i 16 soggetti esaminati sono riportati nella Tabella XIX, mantenendo distinti i valori degli operati dagli operati *sham* e riportando a lato i corrispondenti valori medi (\pm DS). Non si osservano grosse diversità tra i valori individuali, riferiti di volta in volta ai vari soggetti, e neppure se viene instaurato un confronto tra i valori di operati e operati *sham*. Tuttavia, occorre sottolineare una tendenzialità generalizzata per i valori medi a presentarsi per l'appunto mediamente più compromessi negli operati che negli operati *sham*. Le differenze più evidenti e significative ($p < 0.05$) riguardano unicamente i valori ecocardiografici di SivS, FA e FE, mentre per i parametri SivD, Ao e GP Ao_{MAX} le differenze risultano quasi significative.

Soppressioni programmate di soggetti e prelievi di organi: dati autoptici generali e del complesso cuore-polmoni, osservazioni e quadri istopatologici – Con le soppressioni di soggetti operati ed operati *sham*, effettuate immediatamente prima dell'intervento chirurgico, dopo l'esecuzione degli esami TAC dei 4 gruppi di conigli e al termine della sperimentazione, siamo venuti in possesso del consistente quantitativo di prelievi organici distribuito regolarmente sull'arco dell'intera durata dell'esperimento. Di qui provengono i dati autoptici complessivi, le osservazioni e le immagini al microscopio ottico, che forniscono le varie informazioni anatomo-isto-patologiche.

Dati autoptici generali: i dati delle autopsie, relative a tutti i 54 soggetti, sono stati riportati in dettaglio sulle schede individuali, dove è contenuto pure il referto autoptico conclusivo. I risultati

autoptici, nel complesso, sono correlabili ai dati clinici, registrati nel corso dei controlli.

Dati autoptici del complesso cuore-polmoni: il cuore e i polmoni sono stati valutati (peso in gr e volume in ml) insieme e separatamente. I valori singoli, – determinati su materiale fresco e fissato, – dei pesi/gr e volumi/ml di cuore (PCo, VCo) e polmoni (PPo, VPo), nonché quelli di entrambi sommati, sono riportati nelle Tabelle XX e XXI, mantenendo distinti i valori degli operati dagli operati *sham*. I loro valori medi, calcolati mantenendo distinti i valori degli operati dagli operati *sham*, sono riportati rispettivamente nella Tabella XXI.

Dall'esame dei dati, risulta che a maturità scheletrica il peso e il volume del cuore sono diminuiti negli operati, mentre peso e volume dei polmoni sono simili negli operati e operati *sham*. Il rapporto di peso cuore/polmoni è 0.53 negli operati e 0.61 negli operati *sham*. Il rapporto di volume cuore/polmoni è 0.44 negli operati e 0.51 negli operati *sham*. Tali valori mettono in luce che tale rapporto è diminuito negli operati e, pertanto, sembrano avvalorare l'ipotesi di una diminuzione della massa cardiaca, comprovata altresì dal fatto che la massa del complesso cuore-polmoni è ridotta. Il *Grafico 2* mostra l'andamento nel tempo del rapporto cuore/polmoni per peso e volume in operati e operati *sham*.

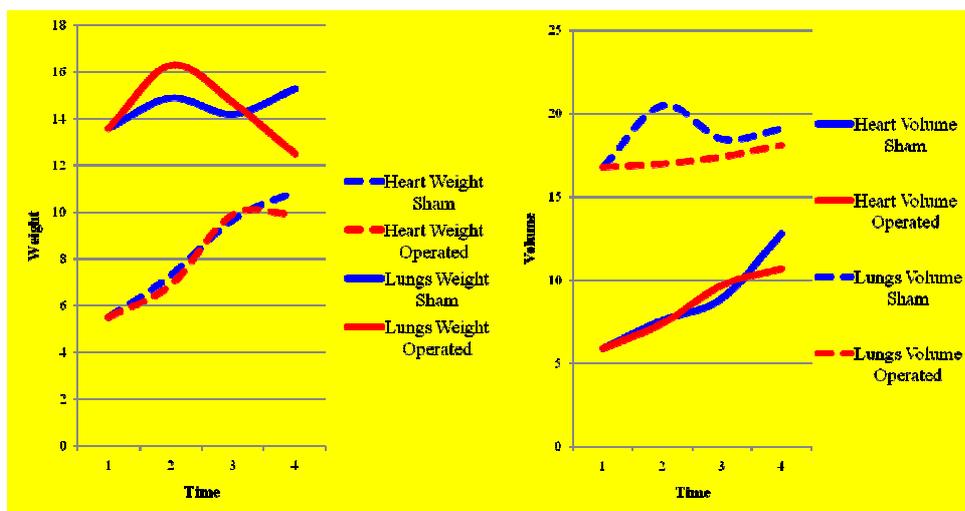


Grafico 2. Andamento nel tempo del rapporto cuore/polmoni per peso (gr) e volume (ml) in operati e operati *sham*.

Preparazioni istopatologiche: osservazioni al microscopio ottico e valutazioni morfometriche –

Una costante del lavoro è stata anche quella di non tralasciare l'effettuazione di preparati per l'osservazione microscopica di quelle parti di organi, – nello specifico, ovaie, ghiandole surrenali, cuore, polmoni, muscolo diaframma, muscoli intercostali, midollo e gangli spinali, rachide toracico e dischi intervertebrali, – che potevano essere stati eventualmente coinvolti nel fenomeno artrodesico.

*Istologia ovarica normale e patologica e valutazioni morfo-quantitative*⁶⁵: l'anatomia microscopica normale delle ovaie di alcuni soggetti, soppressi (2) prima degli interventi chirurgici oppure periti (2) per cause accidentali nel corso degli interventi stessi, dimostra in modo chiaro che le coniglie, impiegate nella ricerca, all'età di sei settimane, – allorché furono sottoposte a intervento di artrodesi vertebrale dorsale T1-T12, – aveva ovulato. Questo dato istologico vuole rafforzare l'affermazione che, al momento dell'intervento, le coniglie erano in età prepubere. Infatti, all'osservazione microscopica, l'intera popolazione follicolo-ovarica è costituita unicamente da follicoli ovarici primordiali, unilaminari e, secondariamente, da qualche follicolo plurilaminare, sicuramente non cavitario. Resta quindi da sottolineare ulteriormente la non ancora avvenuta comparsa di follicoli antrali, maturi o di Graaf e deiscienti (*Figura 8a-f*).

Le osservazioni successive hanno esaminato le ovaie dei soggetti operati ed operati *sham*, riunite in cinque principali gruppi di età crescente. Le osservazioni isto-normo-patologiche, riferite ai diversi tipi di follicoli ovarici normali e atresici, alle aree luteinico-ovariche, ai corpi albicanti, vogliono mettere in evidenza aspetti e differenze qualitative e sono illustrate alle *Figure 9a-h e 10a-f*.

Le osservazioni e le considerazioni da fare, riguardanti le alterazioni degenerative ovariche e, nello specifico, rappresentate in particolare dall'atresia follicolare, sono tante. L'atresia involutiva dei follicoli a qualsiasi stadio, fisiologica e patologica, con degenerazione dell'ovocita e della sua zona

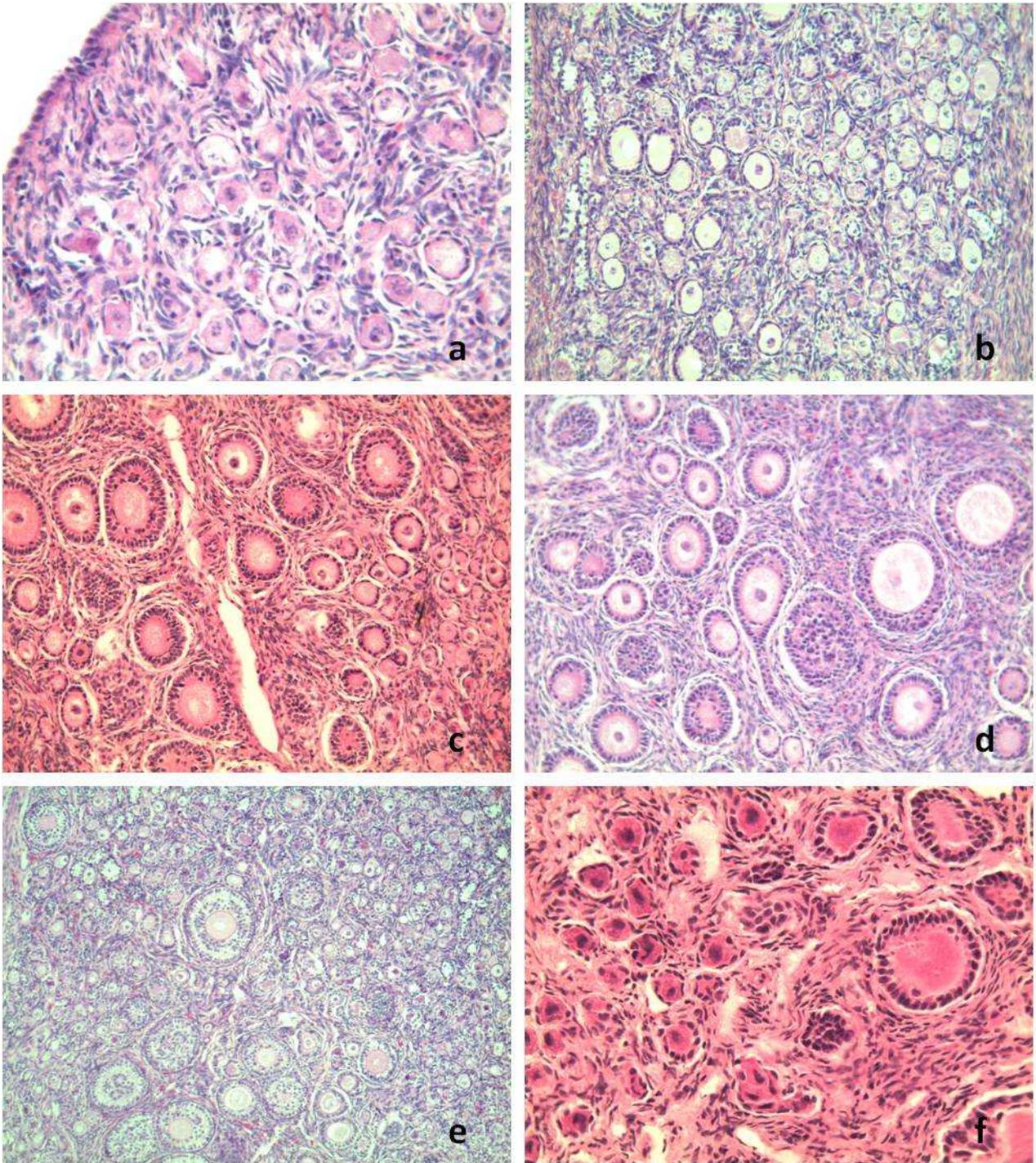
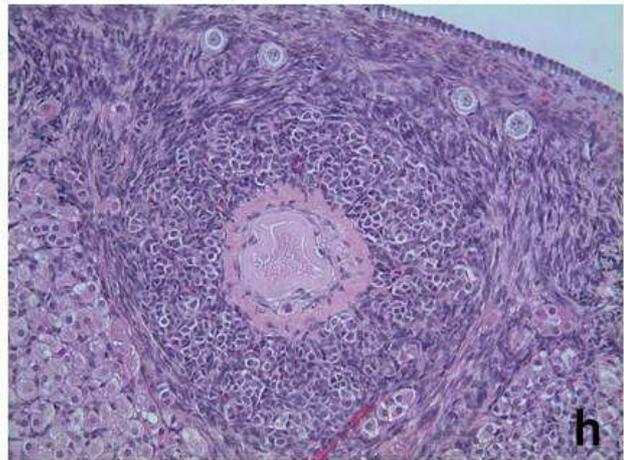
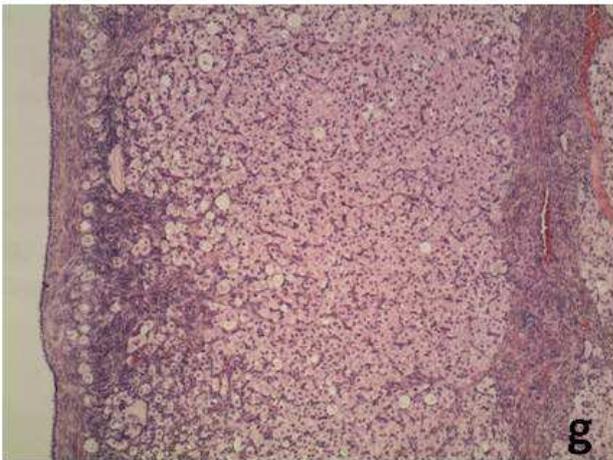
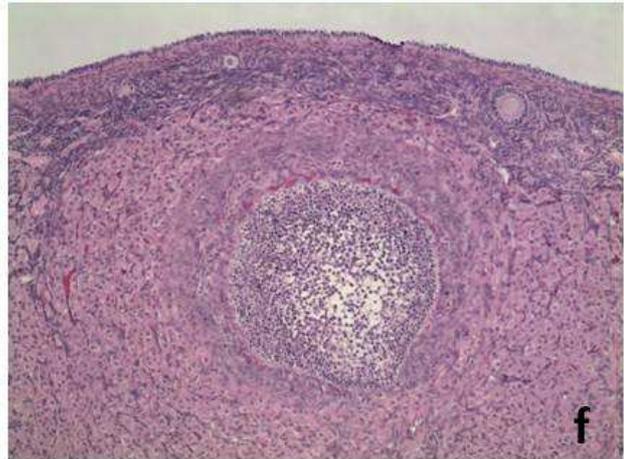
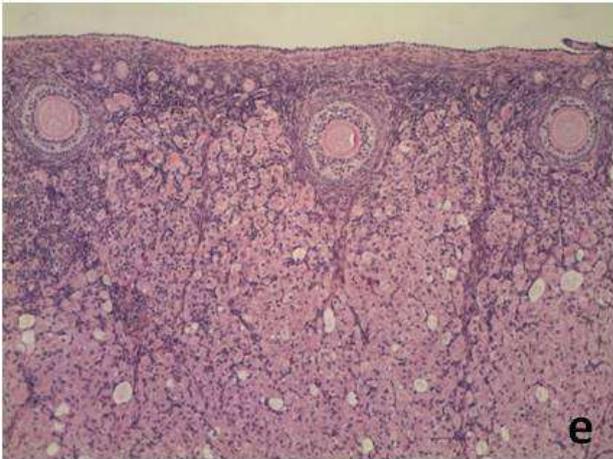
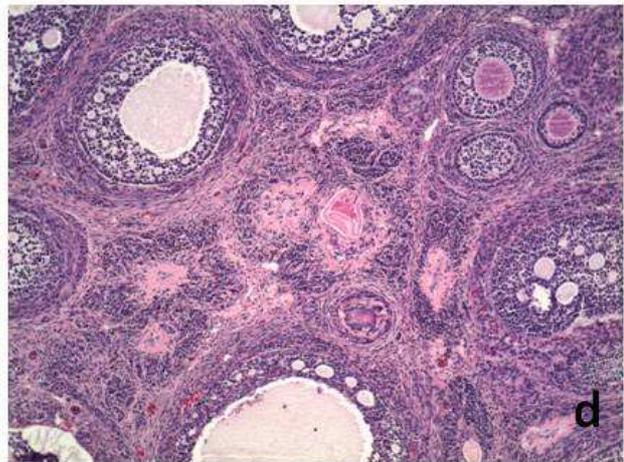
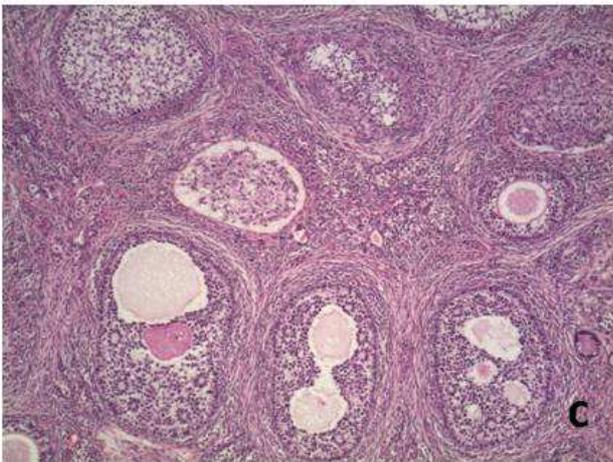
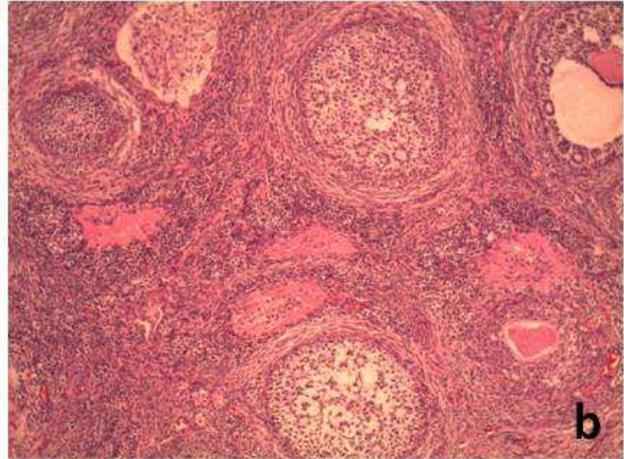
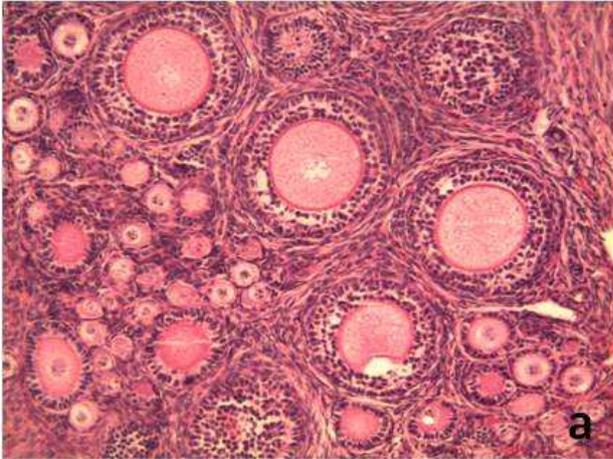


Figura 8a-f. Follicoli ovarici, tutti non cavitari, di ovaie di coniglie prepuberi a 6-8 settimane d'età, appartenenti ai soggetti n. 2 (a,c,d), 5 (f) e 8 (b,e).

pellucida, appare come fenomeno più o meno diffuso e accentuato, a seconda dei casi. È naturale che nelle specie pluripare, a cui la coniglia appartiene, si sviluppino molti follicoli, di cui solitamente pochi arrivano a maturazione. Molti dei rimasti vanno incontro ad atresia, degenerano e scompaiono.



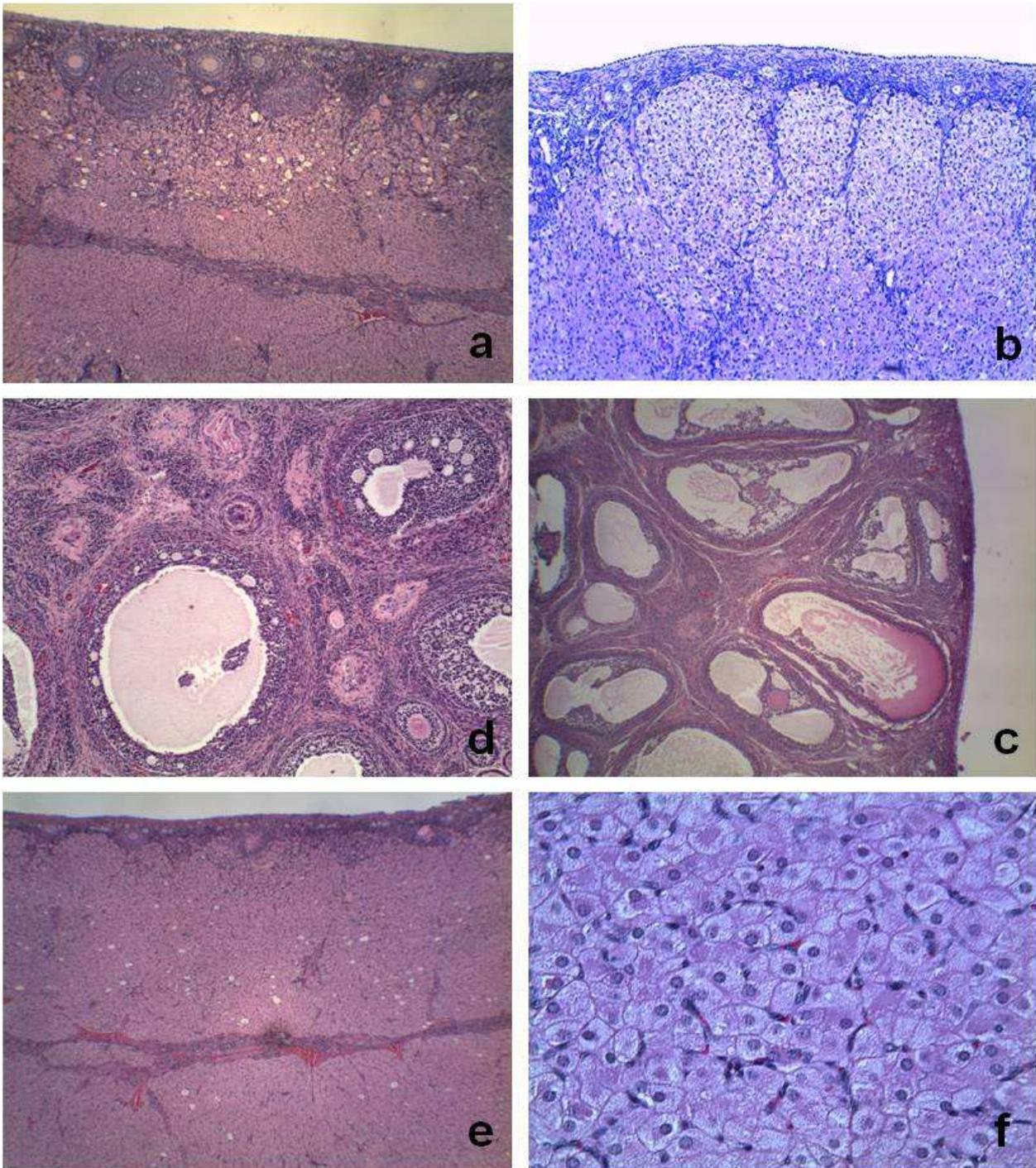


Figura 9a-h (vedi a pag. 58) e Figura 10a-f. Ovaie di soggetti operati (a destra) e operati *sham* (a sinistra), riunite per gruppi di età crescente (dall'alto in basso): istologia normale e patologica di follicoli ovarici normali e atresici, aree luteinico-ovariche e corpi residui o albicanti.

L'atresia è considerata patologica quando la maturazione dei follicoli viene bloccata da fattori che agiscono inibendo il rilascio di GnRH (*Gonadotropin releasing hormone*) o la risposta ipofisaria ad esso. L'alterazione ha, pertanto, caratteri comuni con la formazioni di cisti luteiniche e follicolari, a

cui spesso è correlata. Istologicamente, attorno ai resti della zona pellucida degenerata, si osserva una piccola cavità nella quale desquamano le cellule della granulosa, che mostrano picnosi nucleare e vacuolizzazioni citoplasmatiche. Questi follicoli, così aggrediti dal fenomeno atresico, possono quindi permanere in forma di piccole cisti in parte rivestite da cellule della granulosa oppure subire un'invasione macrofagica e fibroconnettivale, in seguito alla quale si crea una retrazione cicatriziale. Le osservazioni microscopiche descritte sono marcate e diffuse, sia rapportandole ai singoli soggetti sia mettendole in relazione con la ripartizione in gruppi di operati e operati *sham*, e tali, pertanto, da suggerire, già di primo acchito, l'esistenza di eventuali differenze.

Un'involuzione ovarica senile avanza per graduale aumento del tessuto fibroso in sostituzione sia di quello luteinico sia di quello di eventuali lesioni vascolari e presenta diversi gradi di accentuazione nei vari gruppi di ovaie osservate (*Figure 9a-h e 10a-f*).

I dati quantitativi, collegabili e desumibili dai particolari isto-normo-patologici osservati, non sono ancora stati raccolti interamente e l'analisi statistica non ha ancora potuto essere effettuata.

*Istologia dei surreni normale e patologica*⁶⁵: all'anatomia microscopica dei preparati di surrene sarà prestata la dovuta attenzione, esaminando in particolare il cortico-surrene, – dove si localizza la sintesi del cortisolo, indagata e evidenziata per via immunologica, – dei soggetti operati ed operati *sham*, ripartiti in cinque principali gruppi di età crescente. Le prove di immuno-localizzazione cortisolica sono già state effettuate ma, per il momento, hanno dato risultati di non sufficiente specificità.

*Isto-patologia del polmone e analisi morfometrica*⁶⁵: l'istologia dei prelievi lobari ha stabilito in primo luogo che, tra tutti gli organi esaminati istologicamente, i polmoni dei conigli artrodesizzati sono quelli maggiormente coinvolti in fatti patologici. Occorre, quindi, partire da questo dato reale e ricordare quanto viene segnalato dall'anatomia patologica veterinaria. Le patologie respiratorie

del coniglio sono frequenti, spesso gravi e non sempre di facile risoluzione. Le polmoniti, insieme alle enteriti, causano negli allevamenti cunicoli, in relazione alle quote di mortalità (che per le polmoniti possono arrivare al 50%) e ai ritardi nello sviluppo, danni ingenti. L'allevamento intensivo ha di molto aumentato la frequenza delle malattie respiratorie, a causa dei parametri microclimatici che caratterizzano tale tipo di allevamento, come l'umidità elevata, le temperature estive troppo alte, gli ambienti polverosi, le concentrazioni elevate di ammoniaca nell'aria, i dismicrobismi ambientali, la frequente forte concentrazione di animali in spazi relativamente ristretti e di difficile condizionamento. Ma, a dire il vero, questi problemi non sussistevano nello Stabulario ospitante, essendo in atto tutte le precauzioni e misure necessarie. Il coniglio è un animale a respirazione nasale obbligatoria e, pertanto, le patologie ostruttive delle prime vie aeree rappresentano una condizione seria, in quanto non possono essere compensate dalla respirazione a bocca aperta. Le patologie respiratorie polmonari spontanee del coniglio sono quasi sempre legate all'infezione da *Pasteurella multocida*, che si propaga principalmente per via diretta tramite secreti ed essudati tra compagni di gabbia, al momento del parto dalla madre ai piccoli o durante l'accoppiamento oppure per via indiretta attraverso le attrezzature d'allevamento. *Pasteurella multocida* può causare lesioni in diversi distretti dell'organismo, ma il settore respiratorio e quello genitale restano i più colpiti; non è un agente eziologico primario ma un germe opportunista o di irruzione secondaria. *Brucella bronchiseptica*, con altri agenti di polmonite, come *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, è ritenuta un patogeno di importanza minore, capace di favorire più che scatenare le affezioni respiratorie. Una polmonite, non causata dai più noti microrganismi patogeni, può fare la sua comparsa in casi di enteropatia mucoide. La pastoreullosi cronica, – resta la forma che, durante la prima parte della sperimentazione, abbiamo dovuto temere in qualche caso, – si caratterizza nei conigli principalmente per le forme respiratorie, per gli ascessi sottocutanei e per le mastiti. Nelle forme respiratorie predominano i fenomeni suppurativi, ma spesso si rilevano infiammazioni miste di tipo fibrino-purulente, che portano a polmoniti, pleuriti fibrino-purulente, piotorace e ascessi polmonari. In certi casi, gli ascessi polmonari sono numerosi e disseminati nel

parenchima con parecchi noduli sporgenti delle dimensioni anche di una piccola nocciola, in altri casi gli ascessi tendono a confluire per costituire un reparto che può coinvolgere e distruggere un intero lobo polmonare. In questi casi, vi è l'accompagnamento costante di una zona di atelettasia da compressione alla periferia degli ascessi. L'osservazione dei preparati sottolinea e lascia apprezzare i vari tipi di coinvolgimento istopatologico polmonare sopradescritti, a tre mesi dall'intervento chirurgico in operati e operati *sham*. Questi vari coinvolgimenti sono illustrati alla *Figure 11a-h, 12a-f e 13a-f*.

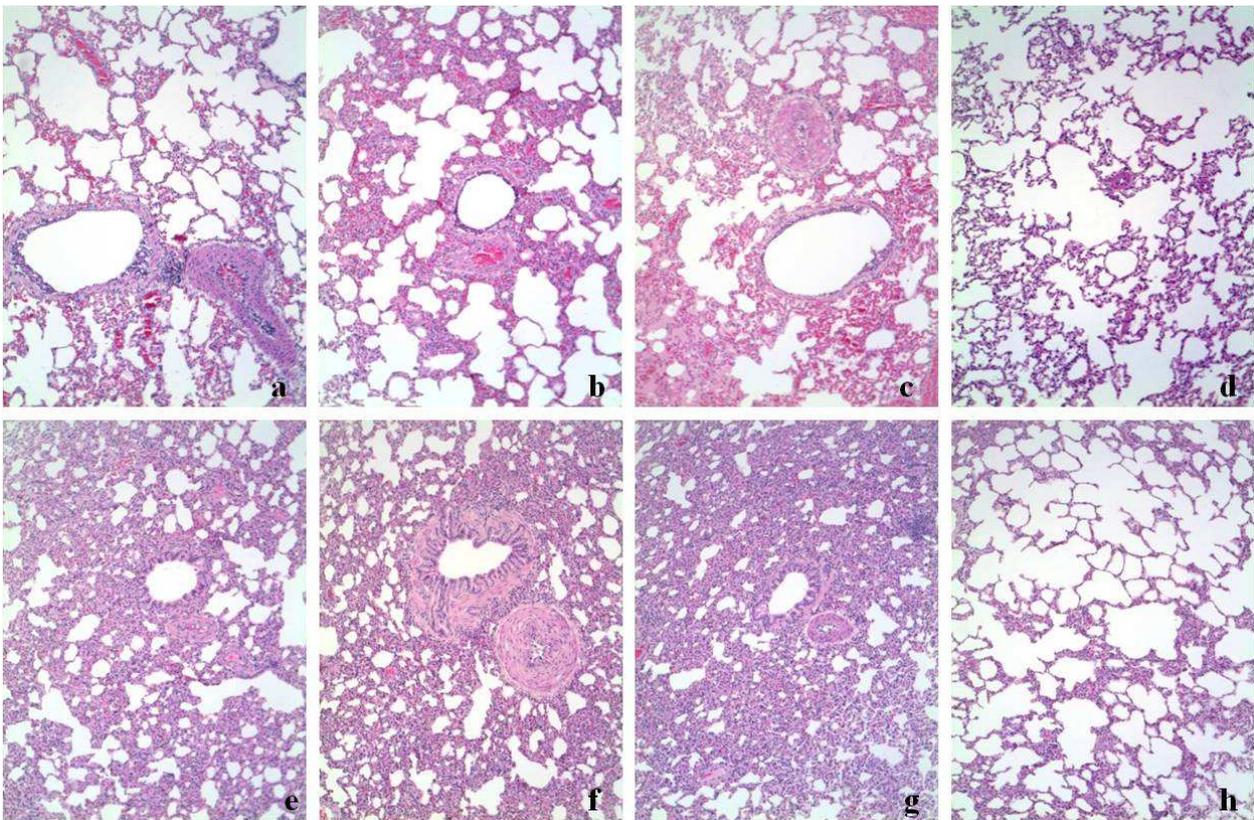


Figura 11a-h. Interessamento interstiziale di polmoni di operati *sham* (a-d) e operati (e-h).

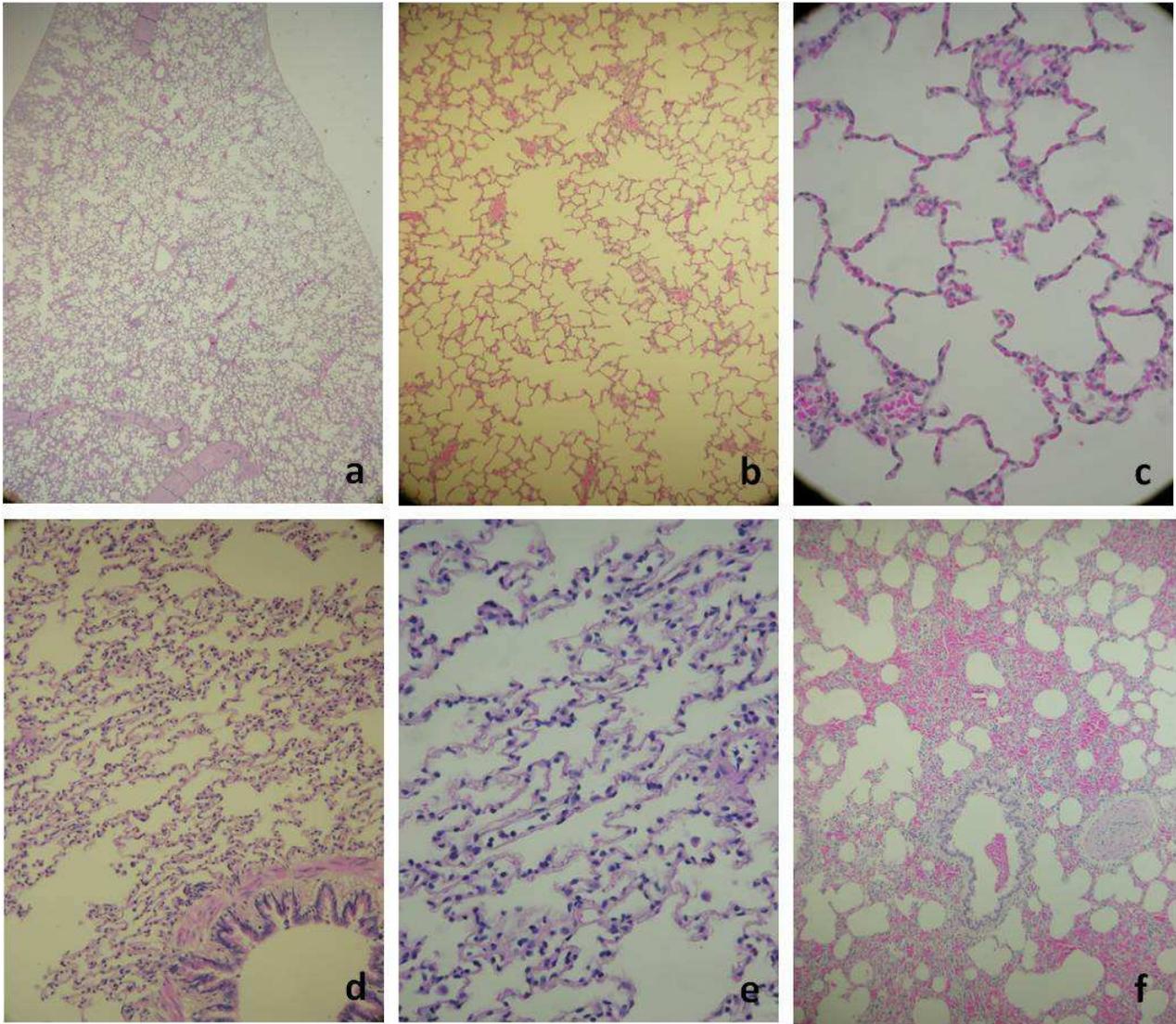


Figura 12a-f. Conigli appartenenti al III gruppo di soppressione. Aspetto istologico normale dei polmoni (*a-c*); ateleltasia (*d,e*); quadro congestizio (*f*).

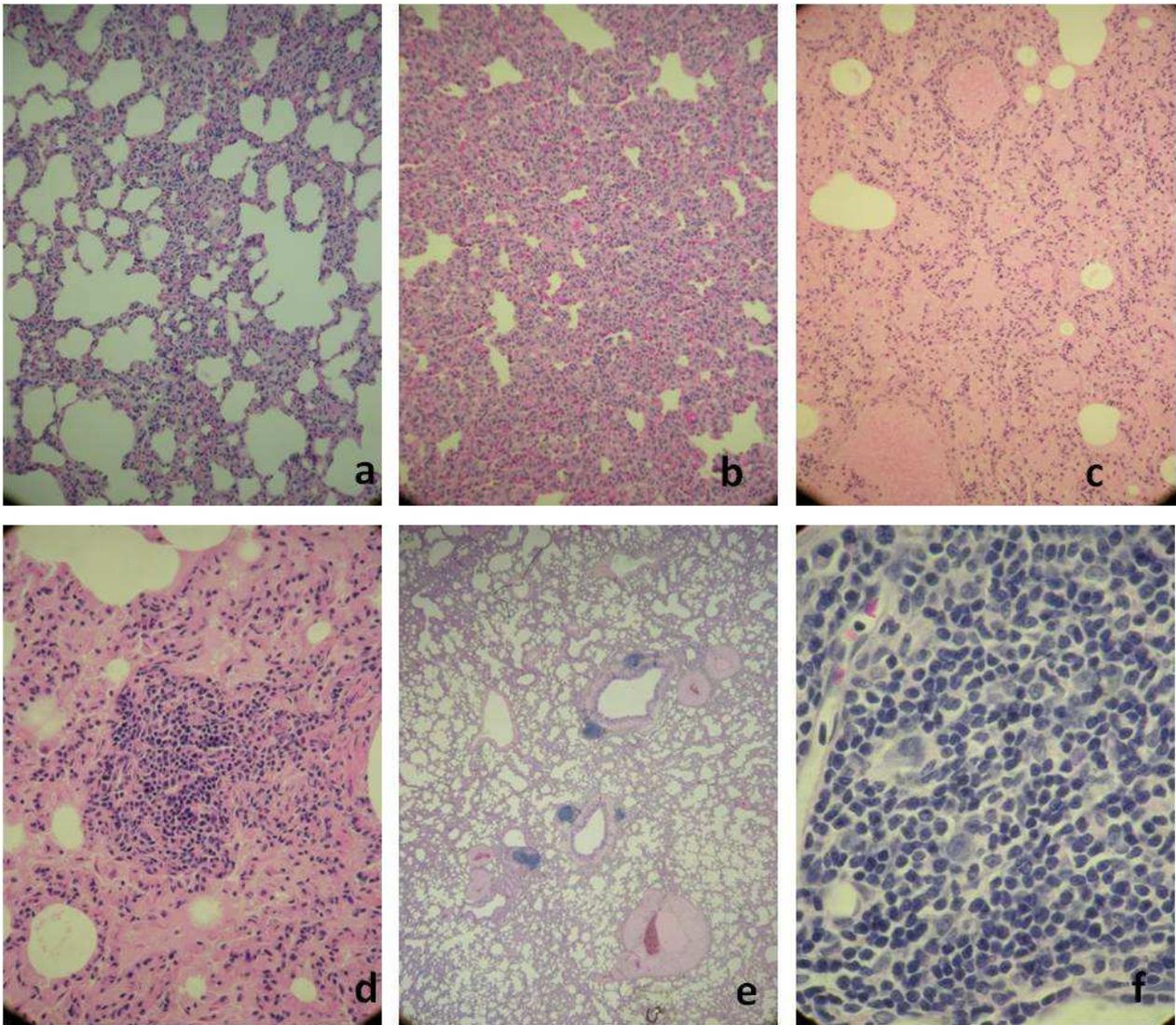


Figura 13a-f. Conigli appartenenti ai gruppi di soppressione (I-V). Interessamento congestizio polmonare medio (a) e grave (b); interessamento del lume alveolare (c); focolaio di infiltrazione del parenchima polmonare(d); quadro 'balt' specifico(e,f).

I giudizi di diagnosi patologica, emersi con l'esame istologico dei preparati di un lobo polmonare secondo i parametri prestabiliti e espressi da *grading*, sono riassunti nella Tabella XXII.

Tra i tre parametri di valutazione, indicati nella Tabella citata, prevale il tipo di 'interessamento interstiziale', che coinvolge un 29% dei polmoni con *grading*⁺⁺⁺ e *grading*⁺⁺⁺⁺ ed un 71% con *grading*⁺ e *grading*⁺⁺.

Miscellanea

*Istologia miocardica e brevi considerazioni morfometriche*⁶⁵: non erano attese grosse indicazioni con l'esame strutturale del miocardio e così è stato. L'analisi morfometrica, impostata per effettuare le misurazioni dei diametri trasversali delle cellule striate miocardiche nella parete del ventricolo sinistro, non ha fornito dati utilizzabili per la documentazione di eventuali differenze tra operati e operati *sham*, né sono state raccolte informazioni sufficienti che potessero, ad esempio, avallare un'ipotesi di ipotrofia o ipertrofia del miocardio. In questo senso, si può solo sostenere che i dati istologici non vanno a contrastare i dati ecocardiografici, che si confrontano in sostanziale equilibrio nei soggetti operati *vs* operati *sham*. In alcuni soggetti, di entrambi i gruppi, è stata osservata una modesta infiltrazione adiposa del miocardio (*Figura 14a-d*).

*Istologia del muscolo diaframma e brevi considerazioni morfometriche*⁶⁵: erano attese delle indicazioni dall'esame strutturale del muscolo diaframma, ma così non è stato. Inoltre, l'analisi morfometrica, impostata per effettuare le misurazioni dei diametri trasversali delle fibre muscolari striate non ha fornito dati utilizzabili per la documentazione di eventuali differenze tra operati e operati *sham*, né sono state raccolte informazioni sufficienti che potessero per esempio avallare un'ipotesi di ipotrofia delle fibre muscolari striate del diaframma. Nella *Figura 15a-b*, si documenta un particolare della zona di inserzione o attacco delle fibre collagene della porzione aponeurotica del centro frenico alle fibre muscolari striate, colte in sezione longitudinale, del muscolo diaframma.

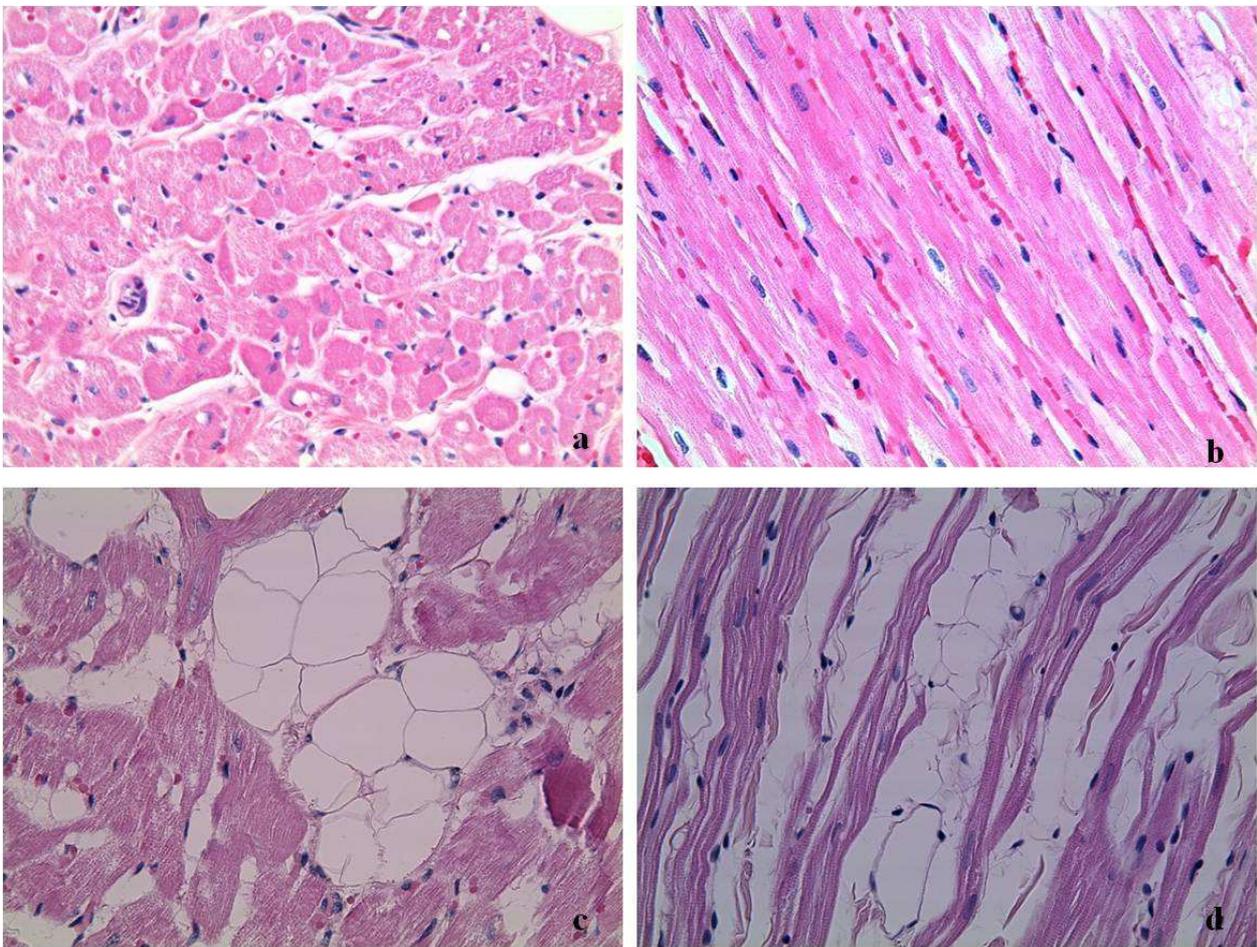


Figura 14a-d. Ventricolo sinistro di cuore di conigli operati e operati *sham*: cellule miocardiche in sezione trasversale e longitudinale e vascolarizzazione miocardica (*a,b*); infiltrazione adiposa del miocardio (*c,d*).

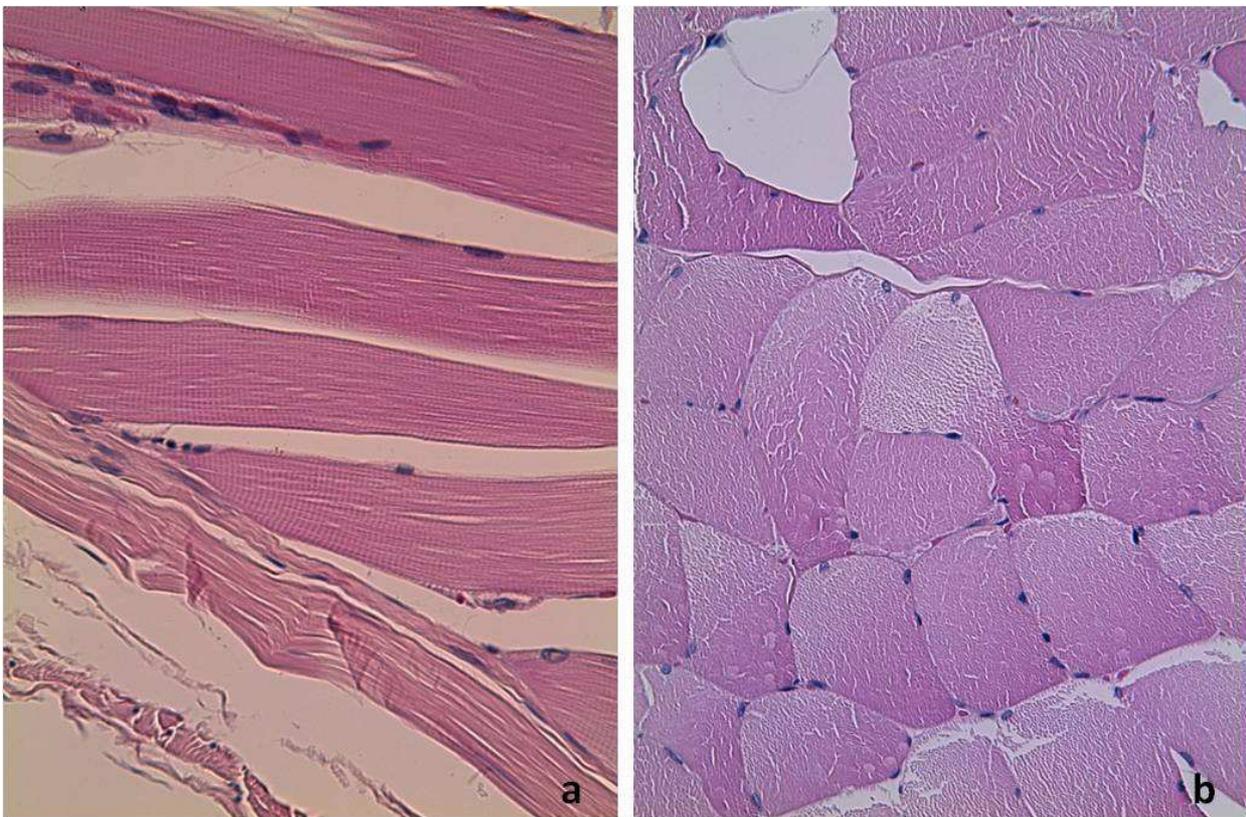


Figura 15a-b. Muscolo diaframma di conigli operati e operati *sham*, appartenenti al V gruppo di soppressione: fibre muscolari striate in sezione longitudinale e trasversale (*a,b*); zona di inserzione muscolo-tendinea (*a*).

*Istologia dei muscoli intercostali e brevi considerazioni morfometriche*⁶⁵: erano attese delle indicazioni dall'esame strutturale dei muscoli intercostali, ma così non è stato. Anche, l'analisi morfometrica, impostata per effettuare le misurazioni dei diametri trasversali delle fibre muscolari striate non ha fornito dati utilizzabili per la documentazione di eventuali differenze tra operati e operati *sham*, né son state raccolte immagini convincenti che documentassero abbastanza bene, per esempio, le modalità dell'inserzione delle fibre muscolari al piano osteo-costale. In particolare, la *Figura 16a-e*, presenta alcuni aspetti di fatti regressivi a carico della cartilagine costale, interpretabili come fatti di degenerazione asbestiforme e calcificazione.

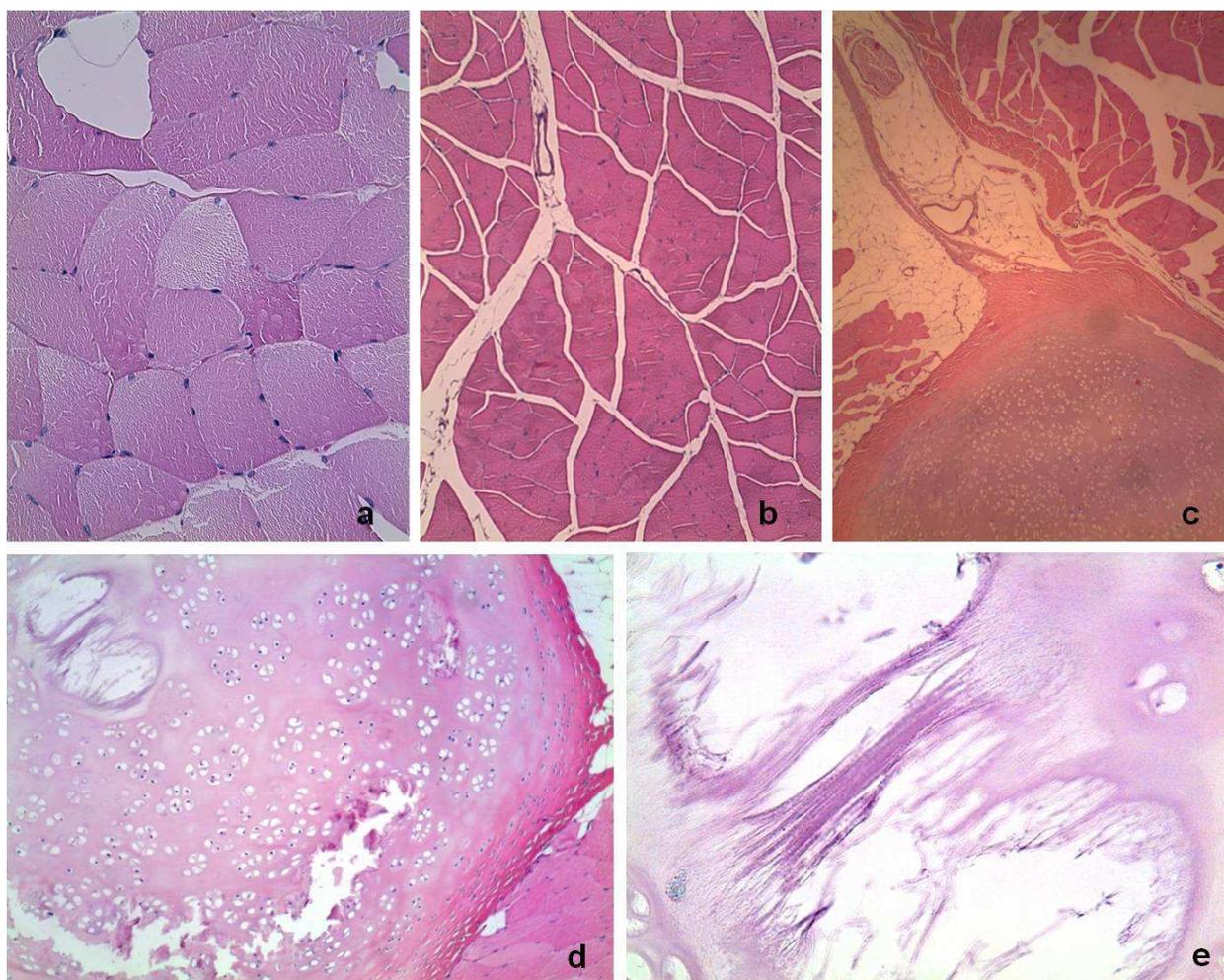


Figura 16a-e. Muscoli intercostali di conigli operati e operati *sham*, appartenenti al III e V gruppo di soppressione: fibre e fasci di fibre muscolari in sezione trasversale (*a,b*); zona di inserzione muscolo-tendinea alla cartilagine costale (*c*); zone di calcificazione e degenerazione asbestiforme della cartilagine costale (*d,e*).

*Istologia di midollo e gangli spinali*⁶⁵: , la tecnica applicata per manipolare alcuni rachidi toracici di operati e operati *sham*, comprese alcune loro estensioni cervicali e lombari, e poter in questo modo effettuare poi l'estrazione sia del midollo spinale che dei corrispondenti gangli, non ha sempre consentito l'estrazione e la raccolta di tutti i gangli spinali, relativi al tratto corrispondente di midollo, ma ha comunque consentito di ricavare dopo ogni estrazione midollare un certo numero di gangli. In totale, sono stati estratti 41 tratti di midollo spino-cervicale, 43 tratti di midollo spino-toracico T1-T6 e altrettanti di midollo spino-toracico T7-T12, ai quali hanno corrisposto complessivamente 543 gangli spinali (*Figura 17a-d*).

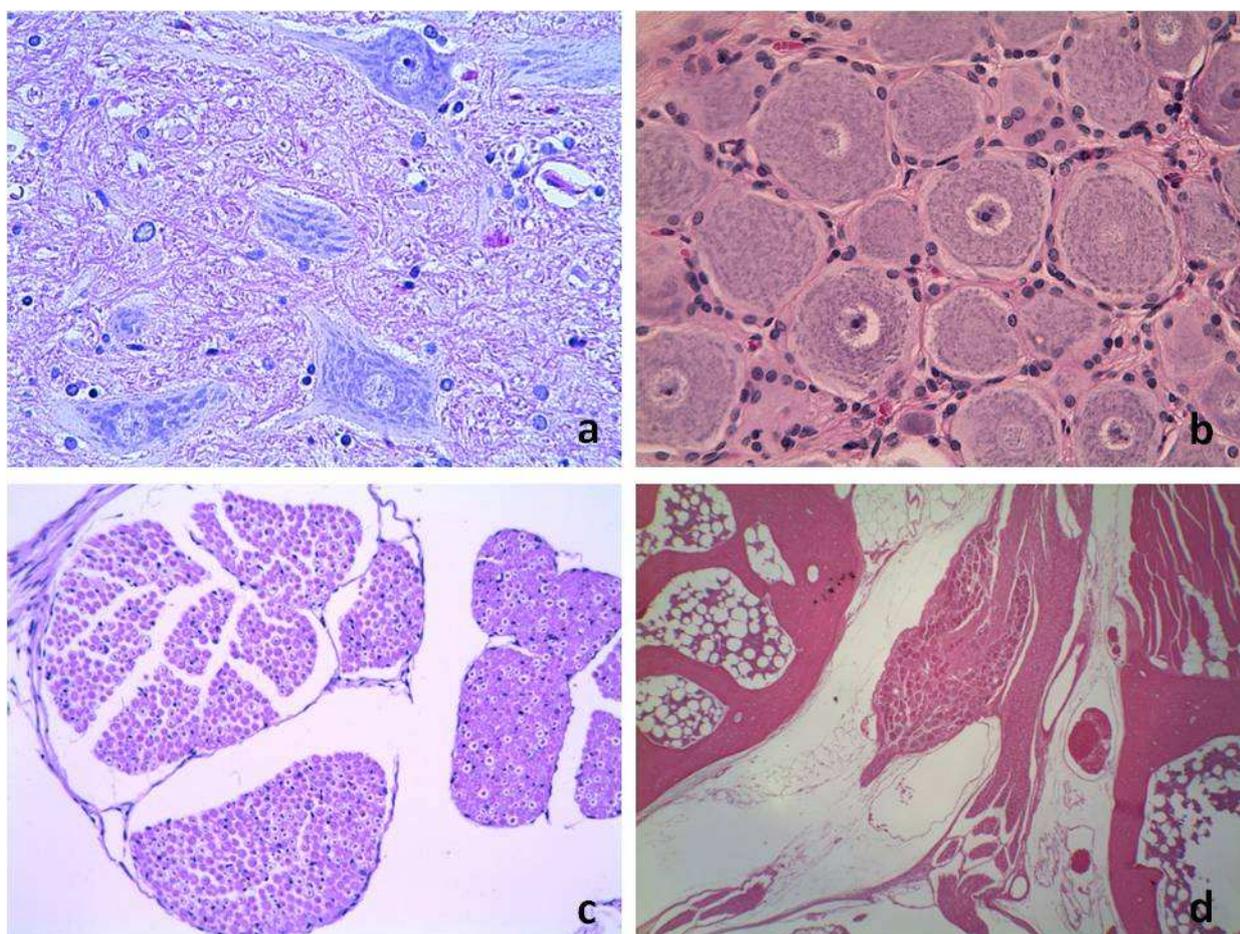


Figura 17a-d. Conigli operati *sham*. Particolari strutturali ben conservati del sistema nervoso centrale e periferico, osservati al microscopio ottico: motoneuroni delle corna anteriori o ventrali del midollo spinale e sostanza di Nissl (*a*); neuroni a "T" e satelliti perineuronali del ganglio della radice dorsale (*b*); fibre di un nervo spinale sezionate trasversalmente in un punto prossimo all'incontro delle due radici (*c*); ganglio spinale e fibre nervose delle due radici, impegnati nello spazio canale vertebrale-foro intervertebrale (*d*).

L'osservazione al microscopio ottico dei preparati istologici ha evidenziato in un primo momento due differenti aspetti della morfo-struttura dei neuroni pseudounipolari o neuroni a 'T' dei gangli sia in operati che operati *sham*. Le due classi/tipologie di neuroni nei loro differenti aspetti, dal nostro punto di vista, sono così caratterizzabili:

1. corpi neuronali tendenzialmente grandi, di forma circolare o talvolta ovoidale, segnati da una linea di confine regolare alla periferia del pericario o pirenoforo, citoplasma basofilo con sostanza di Nissl di aspetto e distribuzione normale secondo l'aspetto divenuto classico, nucleo tondeggiate chiaro e nucleolo, quando presente in sezione, rotondo e ipercromofilo;

2. corpi neuronali tendenzialmente più piccoli dei precedenti, di forma irregolarmente circolare o ovoidale, disegnata da una linea di demarcazione alla periferia del corpo decisamente irregolare, citoplasma acidofilo e ipercromofilo con sostanza di Nissl non apprezzabile, nucleo che tende ad essere ovoidale, di dimensioni più ridotte, ipercromofilo e picnotico, nucleolo all'apparenza spesso mascherato e osservabile con difficoltà quando è presente nella sezione. L'osservazione istologica parallela, portata sui neuroni radicolari motori di tratti di midollo spinale corrispondenti ai gangli, non conduce a constatazioni simili a quelle fatte per i neuroni a 'T' dei gangli, e pare indirizzare verso una constatazione di normalità pressoché generalizzata per i neuroni motori di operati e operati *sham* (Figura 18a-c).

Il problema del riconoscimento d'esistenza, in condizioni normali, di distinte popolazioni neuronali nei gangli cerebro-spinali del coniglio rimane ancora dibattuto e controverso. Pannese *et al* (2002)⁶⁶ hanno dedicato molti lavori ai neuroni dei gangli cerebro-spinali e alle relative cellule satelliti e hanno, talvolta, riferito dell'esistenza di due distinte popolazioni neuronali nei gangli spinali di coniglio; McLain e Weinstein *et al* (1993)⁶⁷ hanno elaborato un modello morfometrico di ganglio normale della radice dorsale di nervo spinale nel coniglio da utilizzare nei casi di confronti quantitativi con gangli esposti a stimoli negativi diretti e indiretti e nel trarre le loro conclusioni

sostengono che un organismo nel suo insieme, sottoposto a stimoli nocicettivi, è in grado di indurre sottili cambiamenti morfo-strutturali nei neuroni dei gangli della radice dorsale, ma, tuttavia, gli autori non accennano a una preesistente pluralità di popolazioni neuronali.

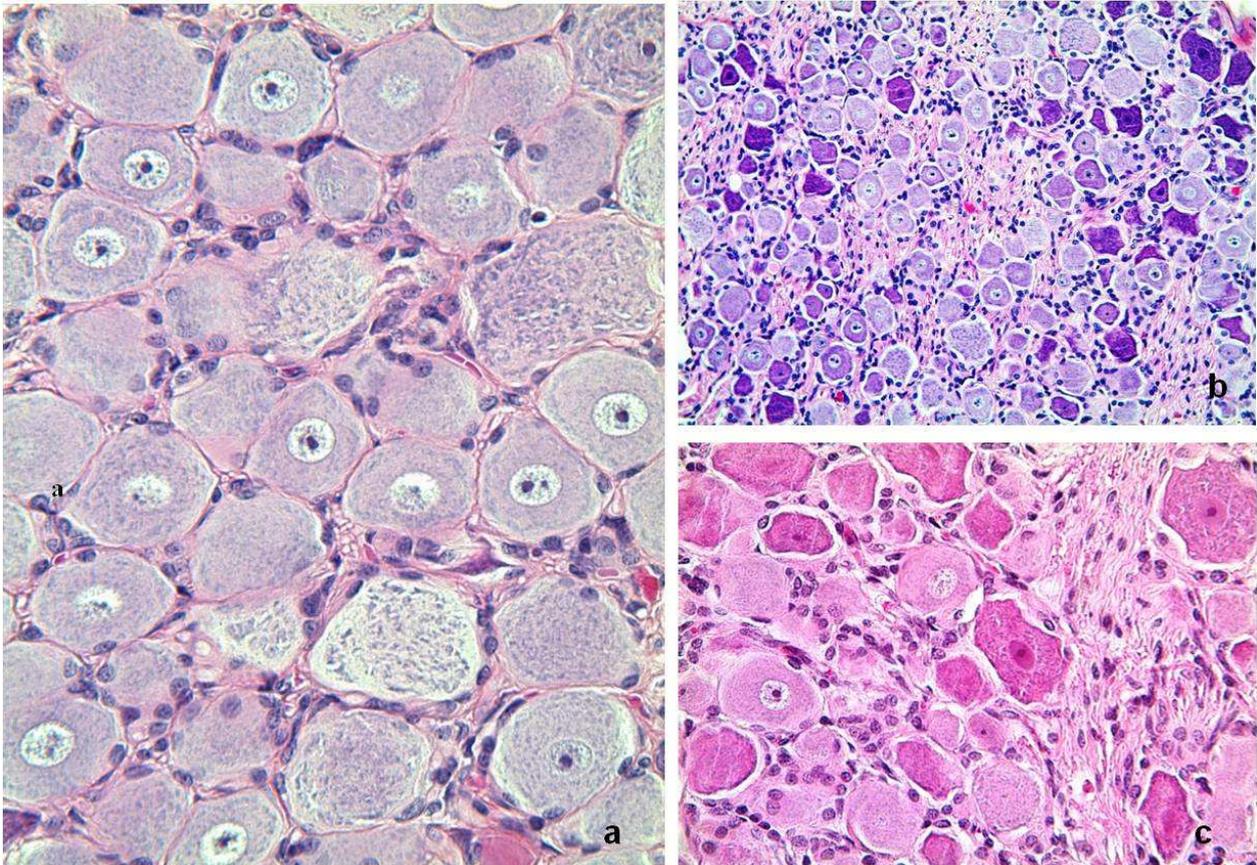


Figura 18a-c. Neuroni a 'T' normali della radice dorsale del ganglio spinale in conigli operati *sham* (a); duplicità di aspetto degli stessi neuroni in conigli operati (b,c).

Khan *et al* (2009)⁶⁸ hanno sostenuto l'esistenza di una seconda, seppur modesta, popolazione di neuroni atipici, morfologicamente riconoscibili applicando la solita routine istologica, dei gangli della radice dorsale; Hasegawa *et al* (2000)⁶⁹ hanno, infine, messo in relazione l'ernia lombo-discale e l'età per dare un'interpretazione plausibile alle conseguenti risposte infiammatorie e ai danni neuronali gangliari della radice dorsale.

L'anatomia patologica considera attentamente, parlando di neuroni e di sistema nervoso, gli artefatti da fissazione e i fenomeni autolitici, che simulano molto bene nei neuroni i processi regressivi

occorsi prima della morte. La fissazione per immersione, al riguardo, è meno idonea della fissazione per perfusione. A causa dell'autolisi molto rapida, i neuroni e le cellule gliali si coartano, lasciando tra essi e il parenchima circostante un ampio alone otticamente vuoto. L'insieme di questi spazi chiari, riempiti di liquido di inbibizione autolitica, conferisce al tessuto nervoso un aspetto spugnoso, che è diverso dallo stato spongioso che si manifesta *ante mortem* in varie situazioni che portano a edema intraneuronale o intracellulare gliale.

Le alterazioni regressive neuronali *intra vitam* più semplici e più frequentemente evidenziate sono la scomparsa della sostanza basofila di Nissl o sostanza tigroide, che lascia il citoplasma d'aspetto omogeneo chiaro acidofilo, e la picnosi nucleare. Queste alterazioni, che fanno la loro comparsa già sei ore dopo un danno da ipossia, sono solo un aspetto dei molteplici fatti regressivi che possono investire una cellula complessa come il neurone. Nella cromatolisi, il neurone, o meglio il pirenoforo, si rigonfia e le 'zolle cromofile di Nissl' si disgregano in finissimo detrito pulverulento, la loro basofilia si affievolisce e il nucleo si sposta dal centro alla periferia.

Ancora l'anatomia patologica dedica ampi capitoli alle alterazioni regressive e infiammatorie del sistema nervoso periferico somatico e viscerale. Tali alterazioni possono accompagnare o non analoghe alterazioni del sistema nervoso centrale e riguardano le radici dei nervi (radiculopatie, radiculiti), gangli cerebrali e spinali (gangliopatie, ganglioniti), i nervi periferici (neuropatie, neuriti) del sistema nervoso somatico e di quello autonomo o vegetativo. L'associazione frequente di alterazioni in strutture collegate è all'origine di ganglioneuropatie e di radiculoganglioneuropatie. Per svariati motivi, è opportuno distinguere tra neuropatie parenchimali, primitivamente degenerative (assonopatie, mielinopatie, lesioni delle cellule di Schwann), e neuropatie interstiziali, primitivamente vascolo-connettivali (arteriopatie regressive, infiammazioni). Le assonopatie comprendono la degenerazione walleriana e le neuropatie assoniche primarie:

1. la prima comporta la frammentazione e la dissoluzione della parte distale dell'assone e la digestione e la rimozione del tubo mielinico conseguentemente collassato. È un'assonopatia che

interviene per effetto di un trauma che interrompe la continuità di un nervo (ferite con soluzione di continuità, strappamento o lacerazione, compressione o contusione) o comunque per un'azione meccanica compressiva;

2. le seconde comprendono tutte quelle lesioni assonali primitive, non causate da danni focali traumatici, che comportano alterazioni dell'assoplasma con conseguente degenerazione dell'assone e della guaina mielinica. In tutta questa disamina, i riferimenti fatti all'interessamento diretto del pirenoforo rimangono sempre sfumati e tenui.

A questo punto, partendo dalle informazioni raccolte in letteratura e dalla constatazione iniziale circa l'ipotetico coinvolgimento dei neuroni gangliari sensitivi spinali durante il fatto artrodesico, è stato deciso di studiare di più il problema, esaminando molto materiale, raccolto in modo organico durante l'intera durata della sperimentazione. Le *Figure 19a-e* e *20a-f* mettono insieme e presentano in maniera descrittiva le nostre osservazioni. Restiamo dell'ipotesi che, a fronte anche della bontà dei preparati istologici in quanto a fissazione, i neuroni a 'T' dei gangli spinali potrebbero voler dimostrare, tramite i due differenti aspetti morfo-strutturali descritti sopra, il loro grado variabile di coinvolgimento, in conseguenza dell'intervento chirurgico che li ha visti in qualche modo attori come neuroni di operati e di operati *sham*.

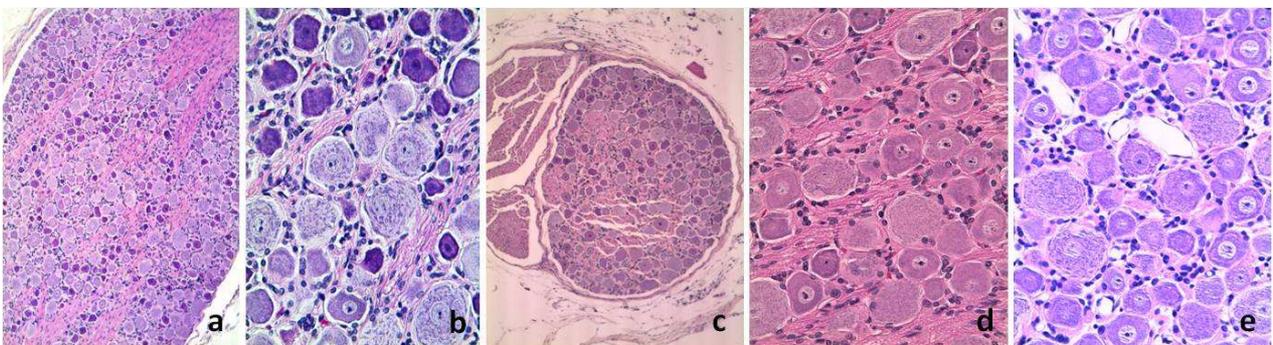


Figura 19a-e. Variazione di numero della doppia popolazione di neuroni a 'T' in conigli operati, appartenenti ai gruppi di soppressione I-III (*a-c*) e IV-V (*d,e*).

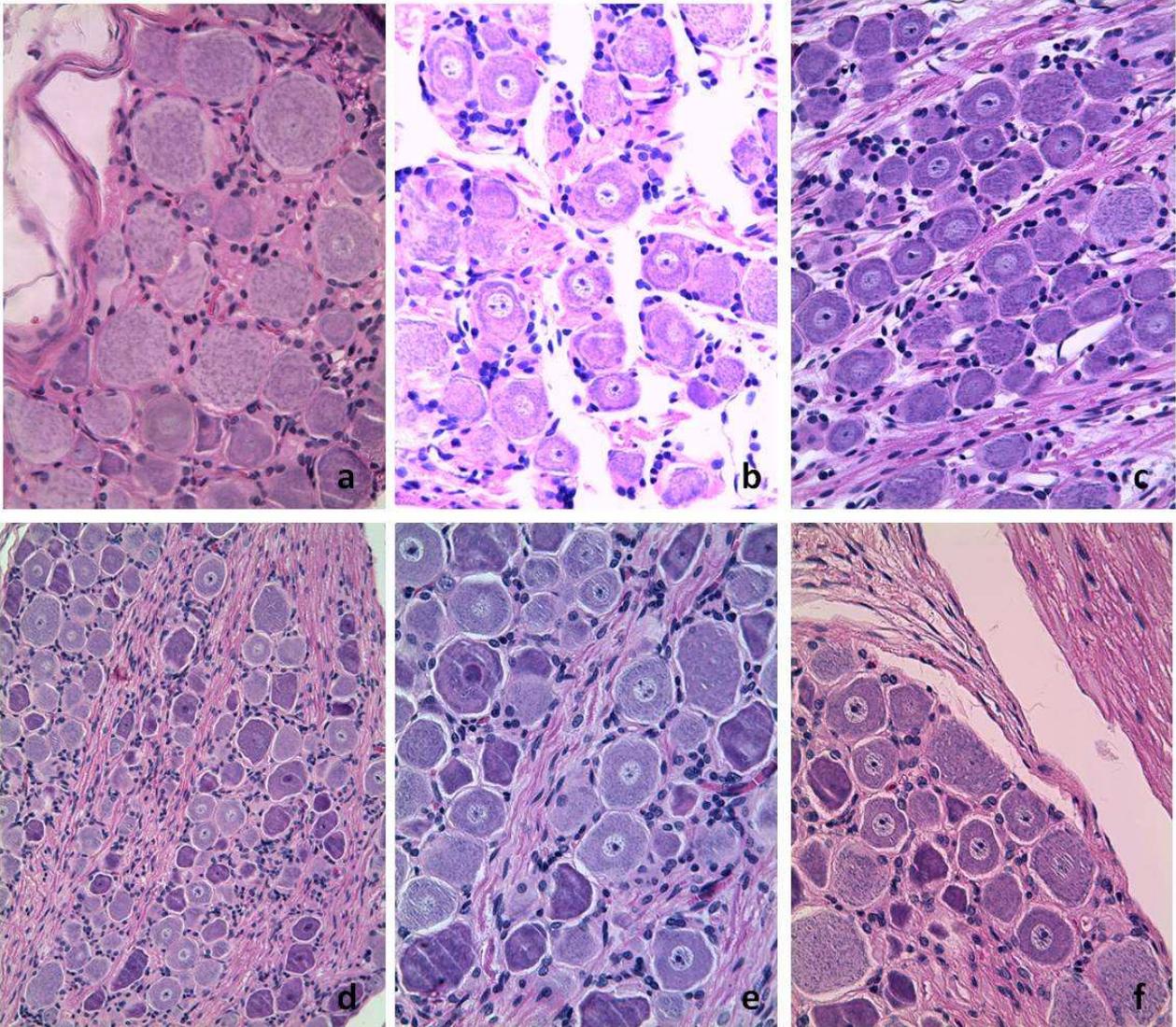


Figura 20a-f. Neuroni a "T" del ganglio della radice dorsale dei nervi spinali a confronto in operati *sham* (a-c) e operati (d-f), entrambi appartenenti al V gruppo di soppressione.

Le due popolazioni neuronali, illustrate dalle figure richiamate più sopra, sono state preliminarmente valutate dal punto di vista quantitativo sulla base dei parametri morfo-strutturali forniti, mantenendo per adesso distinti soltanto gli operati dagli operati *sham*. È prevista un'analisi più approfondita, che cercherà di tenere distinti i gangli spinali del tratto cervicale da quelli del primo e del secondo tratto toracico, T1-T6 e T7-T12.

Questi risultati preliminari sono riportati nel *Grafico 3*. Alcune differenze sono di evidenza quasi immediata.

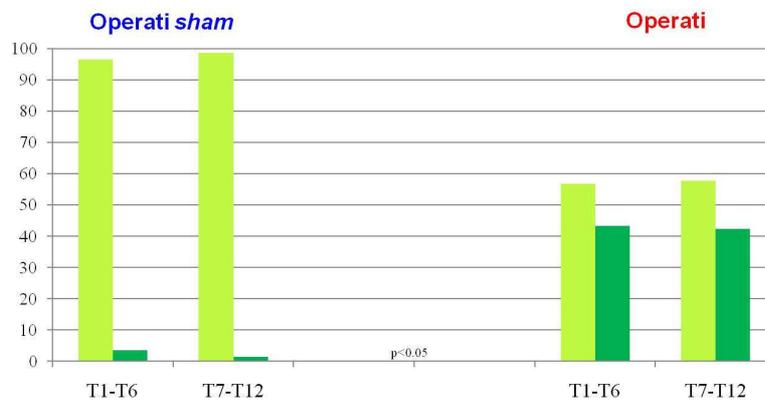


Grafico 3. Percentuali preliminari, ricavate da un conteggio di neuroni a ‘T’ del ganglio della radice dorsale dei nervi spinali in operati *sham* e operati: in verde chiaro i neuroni a ‘T’ di aspetto normale e in verde scuro quelli di aspetto irregolare (*Canavese et al, POSNA Meeting, Maggio 2008, Boston, MA USA - comunicazione*).

Istologia di rachide cervico-toracico e dischi intervertebrali coinvolti nel fenomeno artrodesico: i preparati inclusi di alcuni rachidi toracici decalcificati di operati e operati sham, consentono per via istologica di osservare ed interpretare il ‘fenomeno della fusione’, in appoggio alle immagini TAC, e di esaminare meglio gli aspetti sui quali poggia la formazione e l’accrescimento del manicotto fibro-osseo attorno alle barre metalliche; inoltre, i dischi intervertebrali vengono osservati non solo per le modificazioni morfologiche determinate dall’artrodesi, ma anche, e soprattutto, per come si presenta il loro profilo strutturale. Per avere delle informazioni utili nel senso dichiarato, sono stati fatti sui rachidi decalcificati dei prelievi longitudinali, che comprendevano le due parti di vertebre contigue, compreso il relativo disco intervertebrale, e trasversali, effettuati a livello sia dei corpi vertebrali che dei dischi. L’osservazione istologica non documenta mai fatti di fusione ossea tra vertebre contigue, né a livello dei rispettivi corpi vertebrali, né a livello delle lamine dorsali. Infatti, nello spazio delle citate zone sono sempre presenti i relativi dischi intervertebrali e legamenti intervertebrali fibroso-densi, e questo anche a prescindere dal grado più o meno elevato di deformazione acquisita dalle parti in seguito all’artrodesi. L’esame strutturale, effettuato

prevalentemente sulle sezioni longitudinali dei corpi vertebrali, per gruppi d'età crescente di operati e operati *sham*, ha evidenziato e permesso di cogliere la localizzazione esatta, la presenza e persistenza nel tempo, il mantenimento o meno della disposizione lineare regolare dello strato di cartilagine di accrescimento, il quale si colloca al limite tra la diafisi e un'estremità dell'epifisi dei corpi vertebrali (*Figura 21a-e*). Questa cartilagine, che ha la stessa funzione della cartilagine di accrescimento o di coniugazione delle ossa lunghe, oltre a subire delle deformazioni in rapporto all'artrodesi, persiste in sede, nel coniglio, sino a 14 mesi d'età, allorché è noto che la cartilagine di coniugazione delle ossa lunghe tende a scomparire intorno ai 7-8 mesi d'età. Le implicazioni, legate a questo tipo di considerazione, possono essere importanti.

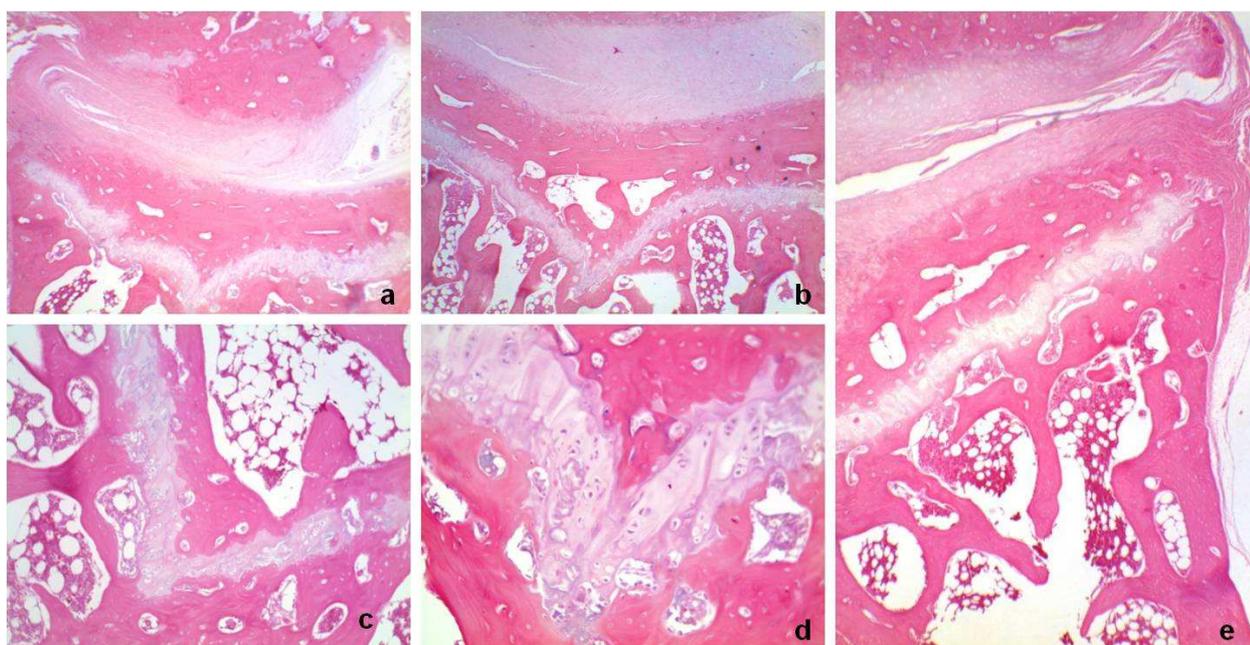


Figura 21a-e. Andamento distorto della cartilagine di accrescimento dei corpi vertebrali in conigli operati (*a-d*) e operati *sham* (*e*).

La neoformazione del manicotto osteo-fibroso attorno alle barrette metalliche, impiantate e fissate nel corso dell'intervento a lato dei processi spinosi, viene descritto come il fenomeno che garantisce la 'fusione ossea' a livello dorsale per tratti di rachide più o meno estesi. Lo studio, con l'avanzare del tempo, di questo processo fibro-ossificante consente di documentare in divenire i momenti

successivi e i gradi differenti di neoformazione ossea raggiungibile, peraltro messi in evidenza dagli stessi gradi di differente fusione, documentate dalle immagini TAC, effettuate a t1-t4. Lo studio strutturale di questa formazione fibro-ossea è in grado altresì di documentare: 1. i momenti molto intensi oppure rallentati dell'attività degli osteoblasti, il cui ruolo nel processo di ossificazione è notevole; 2. il grado di perfezionamento e l'entità del rimaneggiamento tissutale osseo, che può essere estremizzato fino a raggiungere l'organizzazione osteonica; 3. il succedersi, il sostituirsi,

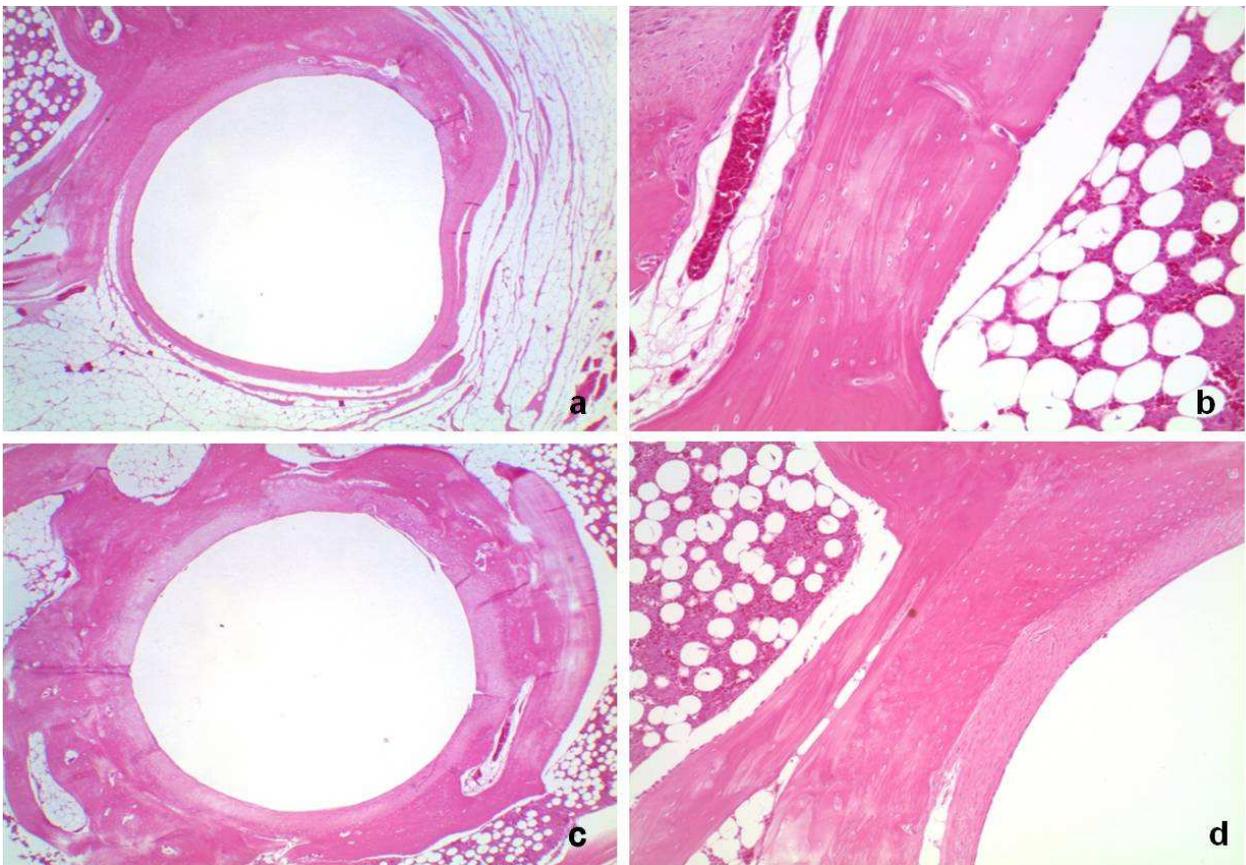


Figura 22a-d. Differente spessore del manicotto fibro-osseo e attività osteoblastica (a-d).

l'aggiungersi di strati o di semplice spessore, che aumenta attorno alle barre metalliche; 4. i gradi, valutati in spessore e qualità strutturale, che possono essere differenti secondo i soggetti e variare lungo l'estensione del manicotto; 5. lo stabilirsi della continuità ossea tra piano inferiore del manicotto e volta ossea del canale vertebrale (*Figure 22a-d, 23a-h e 24a-f*).

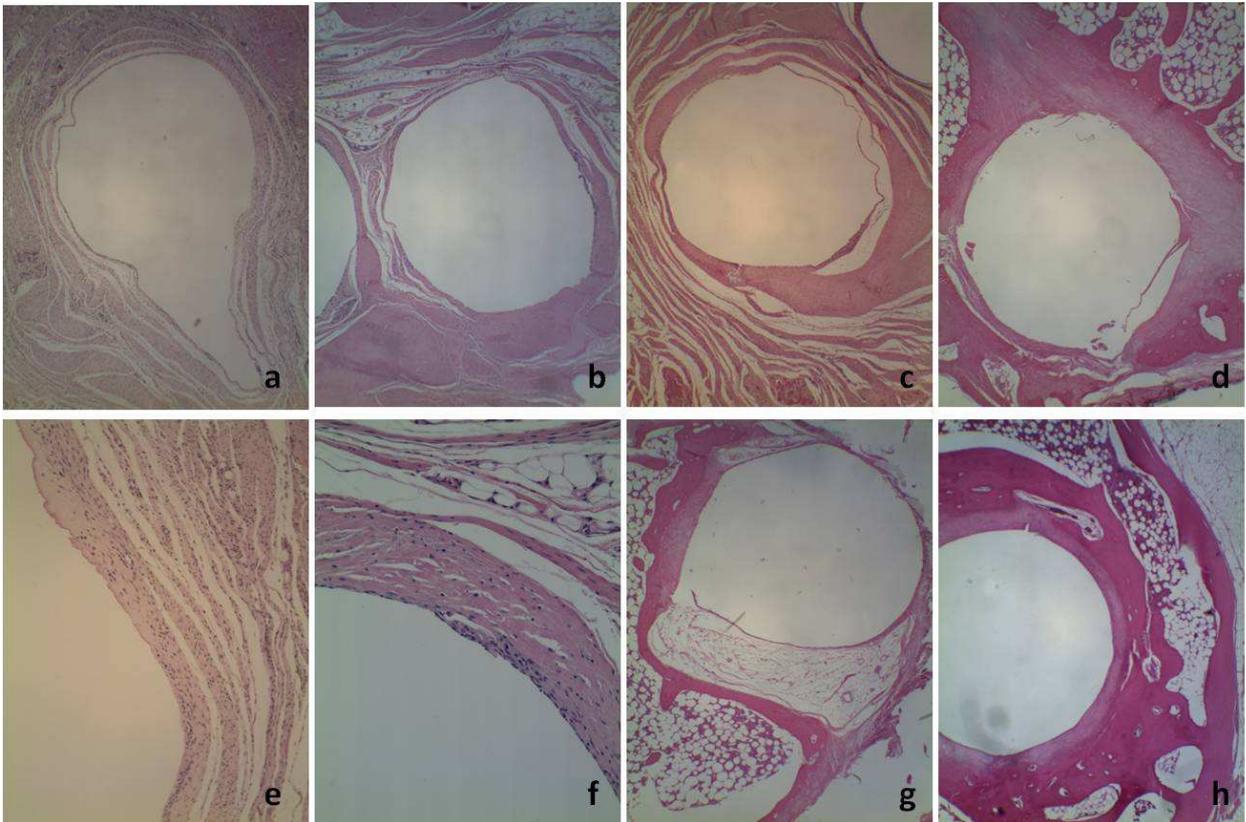


Figura 23a-h. Manicotto fibro-osseo: sua evoluzione nel tempo da struttura fibrosa (*a,b,e,f*) a struttura ossea (*c,d,g,h*); collegamento della porzione inferiore del manicotto osseo con le trabecole ossee vertebrali sottostanti (*h*).

La struttura del disco intervertebrale è ben conosciuta nelle sue due componenti fondamentali: la parte fibrosa, posta alla periferia e il nucleo polposo posto al centro del disco. La prima è formata da cartilagine fibrosa e il secondo da tessuto connettivo mucoso matura. È quest'ultima parte, inserita al centro della componente fibrosa, quella che può andare incontro a variazioni e subire eventuali dislocazioni in rapporto alle sollecitazioni meccaniche, che possono farsi sentire con intensità diverse dopo un'artrodesi (*Figura 25a-d*).

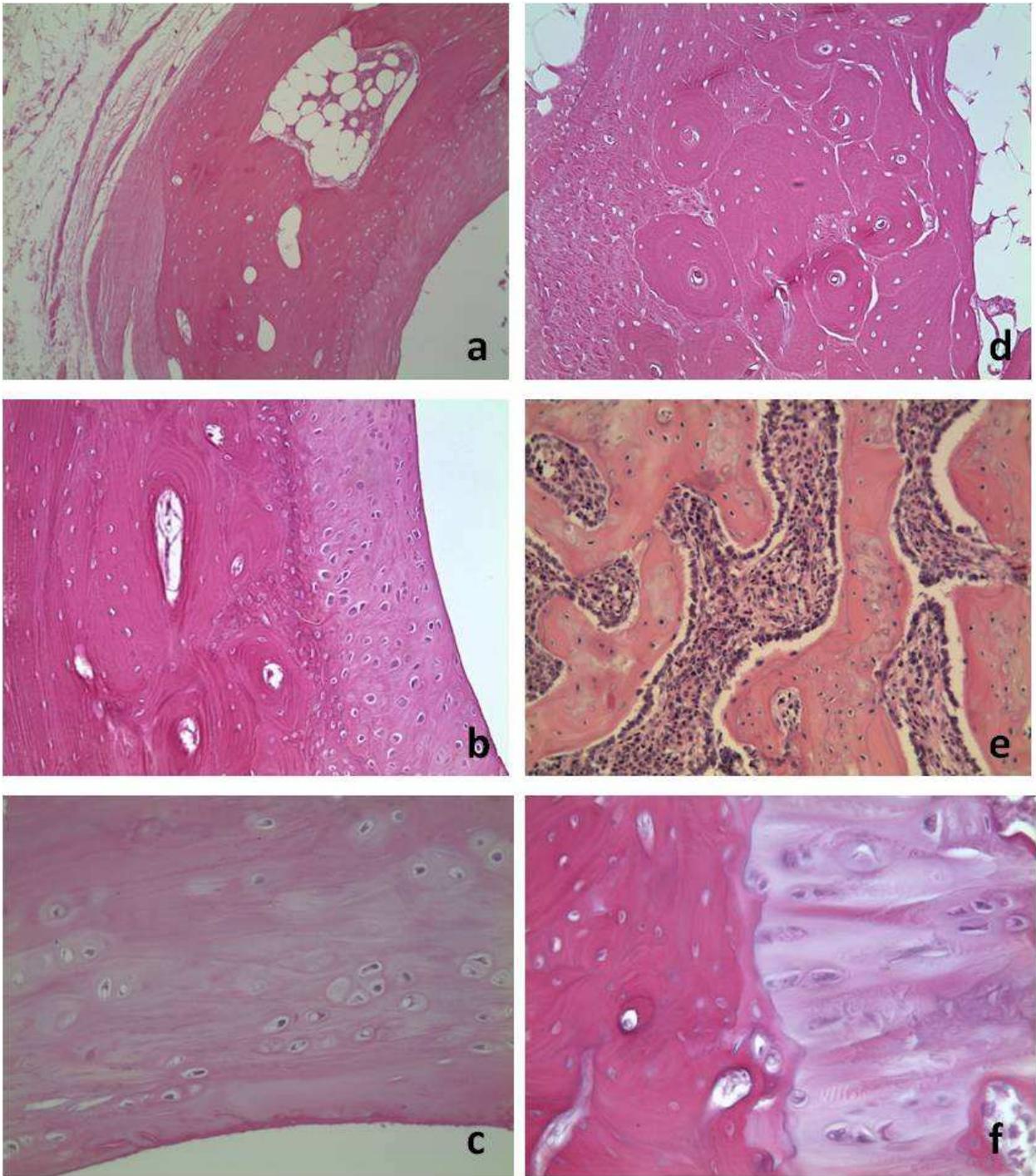


Figura 24a-f. Particolari strutturali del manicotto fibro-osseo (a-d) e del corpo vertebrale (e,f).

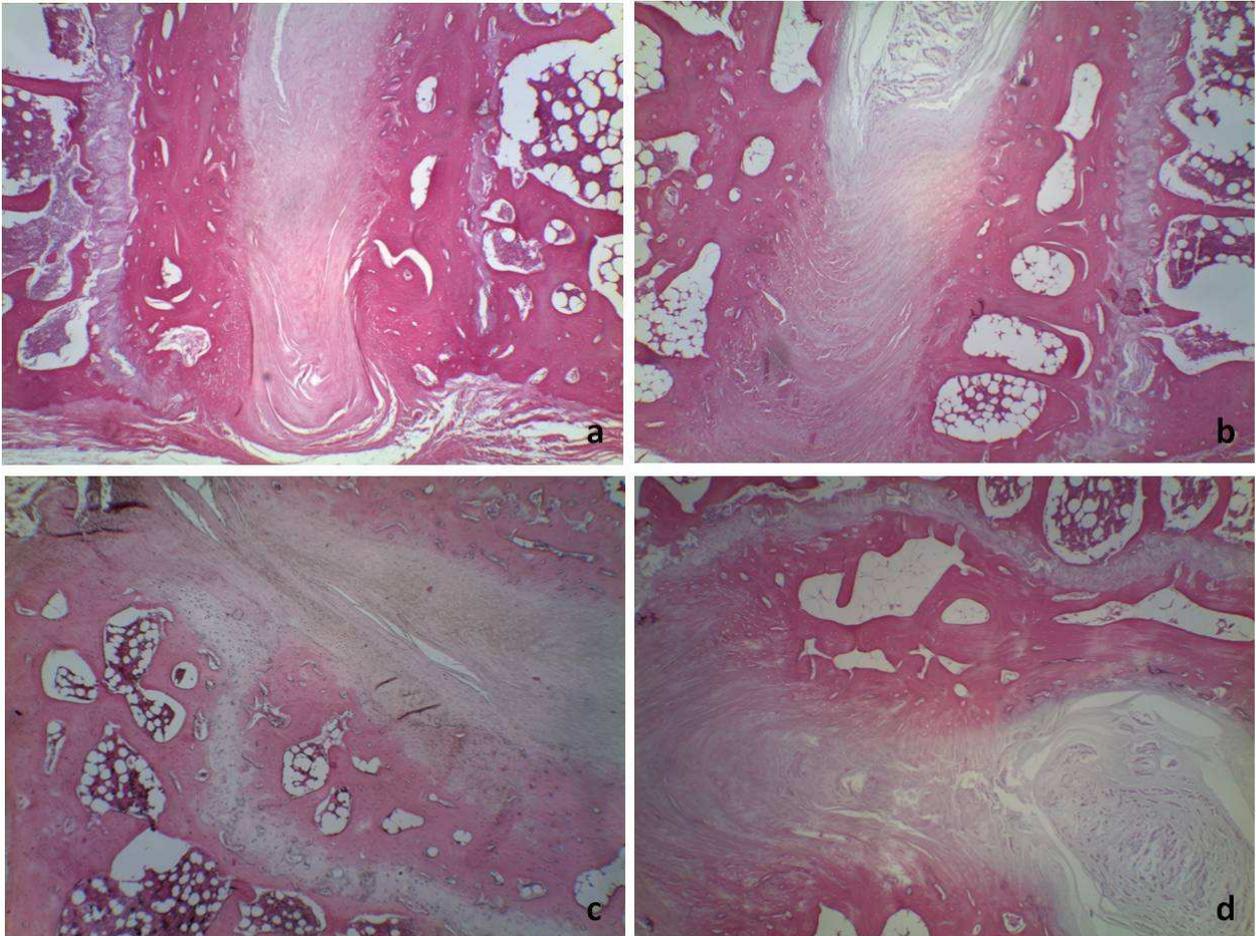


Figura 25a-d. Caratteristiche strutturali del disco intervertebrale con la propria componente fibrosa ed il nucleo polposso (*a, b*), nonché suoi aspetti distorti, che sono imposti dal fatto artrodesico (*c,d*).

Discussione

Il trattamento della scoliosi idiopatica progressiva, oggi, è realizzato con presidi ortopedici specifici oppure con interventi di artrodesi vertebrale. L'artrodesi non è il trattamento ideale per i pazienti più giovani; essa è comunque un trattamento di scelta quando occorre curare deformità importanti del rachide.

Questo lavoro, in via sperimentale, ha realizzato chirurgicamente un'artrodesi vertebrale dorsale in conigli prepuberi con la possibilità di valutare gli effetti sull'accrescimento complessivo del torace, delle vertebre, dello sterno e del complesso cuore-polmoni e di cogliere, inoltre, le possibili implicazioni su alcuni organi extratoracici, come le ovaie, i surreni, il muscolo diaframma, i muscoli intercostali, oltre a midollo e gangli spinali.

La sindrome da insufficienza toracica (SIT) è l'incapacità del torace ad assicurare una regolare respirazione ed è caratterizzata da alterazioni degli scambi gassosi. Il quadro clinico, nei casi più gravi, può essere letale⁹⁻¹². Questo quadro clinico può coinvolgere pazienti con complesse deformità spino-vertebrali o con displasie toraciche gravi e anomalie costo-vertebrali, pazienti con malattie neuro-muscolari o pazienti affetti dalle sindromi di *Jeune* o di *Jarcho-Levin*^{9,10,13}. Anche i bambini, operati di artrodesi prima del decimo anno di età con blocco del rachide del 50-75%, possono sviluppare un'insufficienza toracica. Tuttavia, le interazioni ed i meccanismi patogenetici, che stanno alla base di tale fenomeno, non sono al momento completamente chiariti.

Il nostro modello sperimentale non aveva come obiettivo ricreare le deformità prodotte dalla scoliosi, bensì quello di analizzare gli effetti di un'artrodesi, a prescindere dalla scoliosi stessa, ma avendo presente, tuttavia, il fatto che la scoliosi medesima viene trattata, in casi selezionati, con un'artrodesi vertebrale.

Occorre tener presente che il confronto diretto di dati tra il torace umano ed il torace del modello sperimentale utilizzato deve essere impostato con cautela a causa dei limiti oggettivi che ogni modello sperimentale animale pone. In particolare, la gabbia toracica del coniglio è approssimativamente di forma piramidale, mentre nell'uomo tende alla forma cubica⁴⁰. Inoltre, forze diverse agiscono di volta in volta a livello del rachide e del torace, vuoi di un bipede vuoi di un quadrupede. Tuttavia, allorquando si son fatte le debite premesse, si può sempre sostenere che sia la conoscenza dell'anatomia generale e comparata della gabbia e del rachide toracici, sia l'esatta comprensione delle proporzioni anatomiche dei vari elementi vertebrali, nonché delle caratteristiche proprie dell'accrescimento del modello sperimentale utilizzato, possono essere considerati un'approssimazione ragionevole alla realtà umana, di cui di volta in volta si può tenere conto.

Essendo difficile stabilire con valutazioni dirette sul coniglio la funzionalità polmonare, – elemento indispensabile per quantificare gli effetti delle malattie polmonari restrittive ed ostruttive^{32,33}, – si è scelto di impostare direttamente sulle TAC lo studio dei parametri toracici³⁷, acquisendone i valori con il programma OsiriX⁴⁶, e di demandare, invece, a metodologie e tecniche tradizionali meno sofisticate la determinazione di peso (PCo e PPO) e volume (VCo e VPO) del cuore e dei polmoni, effettuata al momento delle soppressioni scalari dei soggetti. A prescindere da qualche svantaggio, in virtù delle prestazioni di OsiriX⁴⁶, la determinazione di VCo e VPO, in particolare, avrebbe sfruttato le metodiche che sono alla base dei processi di ricostruzione tridimensionale delle forme con impiego di tecnica assolutamente non invasiva, relativamente indipendente dal paziente e dall'operatore, applicabile a modelli animali e a pazienti non cooperanti per giovane età o stato patologico. Tuttavia, non si è operato in tal senso, sia per la precedente esperienza maturata, che aveva posto in luce dei limiti a ricavare detti valori, sia per il fatto di poter contare, nel corso della sperimentazione, su un determinato numero di binomi cuore-polmoni, provenienti dalle soppressioni scalari dei soggetti, programmate per tempi di età crescente. Indipendentemente dalla metodica utilizzata per determinare VCo e VPO, occorre precisare che i valori, in tal senso ottenuti, non rappresentano una stima esatta e completa della funzione polmonare, poiché persistono sempre

delle incertezze legate al dato parziale, privo della parte di informazione spettante alla partecipazione attiva del soggetto. Al termine della sperimentazione, il volume del binomio cuore-polmoni risulta diminuito negli operati rispetto agli operati *sham*.

È intanto noto che: il diametro toracico antero-posteriore o dorso-ventrale (DV) e quello latero-laterale (LL) sono indici attendibili e diretti dell'accrescimento del torace ed indirettamente anche del volume polmonare^{6-8,39-42}; il volume polmonare, nell'uomo, triplica dalla nascita alla maturità scheletrica, e risulta diminuito anche in patologie non strettamente polmonari^{6-8,15,18}, – come la scoliosi idiopatica o congenita –, al pari del volume del parenchima polmonare, valutato in funzione dell'età a partire dalle ricostruzioni tridimensionali delle TAC di bambini con scoliosi grave³⁵⁻³⁷; il volume polmonare, in inspirazione ed espirazione, e l'altezza diaframmatica sono ridotti significativamente, come conferma la RMN, in pazienti portatori di scoliosi grave⁷⁰⁻⁷⁴.

Premesso quanto sopra, si è ovviato ricorrendo all'indice ITo, che ha dimostrato che LL cresce di più rispetto a DV, inducendo una modificazione di forma del torace, il quale tende a divenire ellittico. Il “complesso costo-vertebro-sternale” (CVS)⁴⁰, che definisce la cavità toracica nelle tre dimensioni, è un modello elastico, all'incirca cubico, il quale – in presenza di una scoliosi – ha la tendenza ad appiattirsi e a irrigidirsi limitando l'espansione polmonare. Queste deformazioni, che possono essere fatali nei casi più gravi, sono il risultato delle interazioni improprie e non sincronizzate tra le differenti strutture (ossa, legamenti, cartilagine, polmoni) del torace.

In un nostro precedente lavoro, era stato sottolineato che un ridotto aumento di VPo è ugualmente constatabile, anche se non tutto il rachide toracico è stato bloccato dall'artrodesi dorsale: tale osservazione lasciava supporre che lo sviluppo del torace è un processo uniforme e sincrono nel coinvolgimento delle sue varie parti, comprese le 12 coste sternali ed asternali, che insieme mantengono lo stesso ritmo di accrescimento e si influenzano a vicenda. Bloccare il 50% del rachide toracico e soprattutto bloccare quelle vertebre che, attraverso le coste sternali, si articolano con lo sterno, lasciava intuire un'influenza anche sui livelli costali sottostanti o successivi con un ridotto VPo totale, dovuto a sua volta ad una diminuita capacità della cassa toracica³⁹⁻⁴¹. Allo stesso

tempo però, il ridotto accrescimento toracico non sembrava coinvolgere del tutto l'accrescimento delle vertebre perché, in presenza dell'artrodesi dorsale, le vertebre toraciche del tratto T1-T6 presentavano delle anomalie di accrescimento, mentre quelle successive del tratto T7-T12, articolate alle coste asternali e non bloccate dall'artrodesi dorsale, mantenevano un profilo di accrescimento normale. Le vertebre toraciche T1-T6 dei soggetti operati, infatti, avevano una crescita diminuita di circa il 12% rispetto alle vertebre toraciche T1-T6 dei soggetti *sham*, mentre il tratto T7-T12 cresceva in maniera uguale in tutti i gruppi. In conclusione, sembrava che si potesse sostenere una relazione di causa-effetto tra l'artrodesi del tratto craniale del rachide toracico e l'accrescimento diminuito del torace, qualora l'artrodesi dorsale avesse coinvolto almeno 5-6 livelli di vertebre toraciche. Tale dato emergeva confrontando gli effetti particolarmente evidenti sull'accrescimento del torace di un gruppo, presentante 5-6 livelli vertebrali toracici artrodesizzati, con quelli piuttosto contenuti di un secondo gruppo dove l'artrodesi dorsale era stata parziale, coinvolgendo al massimo 2 livelli oppure era stata assente. Occorre, pertanto, ribadire che l'*effet vilebrequin* o "crankshaft phenomenon" (Cr-Ph), nell'esperimento attuato allora, dimostrava di essere in grado di instaurarsi con vari coinvolgimenti vertebrali e di essere l'elemento condizionante, nei tempi a seguire, la comparsa di quanto poteva condurre poi a SIT. Al contrario, sembravano non avere influenza il diminuito VPo e il diminuito accrescimento toracico sull'accrescimento dei corpi vertebrali del tratto inferiore o caudale del rachide toracico, libero da artrodesi ed unito tramite articolazioni costo-vertebrali alle coste asternali. E non pareva esserci influenza esercitata dalle vertebre soprastanti T1-T6 (artrodesizzate) sull'accrescimento delle vertebre sottostanti T7-T12 (non artrodesizzate)³⁹⁻⁴¹.

Il lavoro attuale è iniziato, però, con la realizzazione di un'artrodesi vertebrale totale T1-T12 in soggetti prepuberi ed ha ancora confrontato il tratto T1-T6 della porzione craniale del rachide, dove si erano resi manifesti gli effetti della fusione vertebrale, documentati dal nostro precedente lavoro³⁹⁻⁴², con il tratto T7-T12 della porzione caudale. È stato così osservato che, con l'artrodesi della porzione totale del rachide toracico, una crescita asimmetrica dei corpi vertebrali non avviene

più soltanto nel tratto craniale ma anche in quello successivo. E pertanto, anche lo sterno si accresce di meno, e coerentemente, nei soggetti operati con avvenuta fusione vertebrale, essendo di fatto per mezzo delle coste sternali in continuità articolare con il tratto T1-T6/7. La porzione ventrale delle vertebre continua ad accrescersi, mentre la porzione dorsale diminuisce o smette di farlo: ne scaturisce, per il nostro “modello coniglio”, una riduzione della sua cifosi dorsale, come d’altro canto avevano già dimostrato altri autori^{19,21,22,24,25,75,76}. Ma quello che giova sottolineare di più è che, in questa differente e nuova situazione sperimentale, i tratti T1-T6 e T7-T12 si accrescono entrambi meno del 10% negli operati.

Ammettendo che la colonna vertebrale è formata da due colonne ossee tra loro collegate, quella anteriore o ventrale e quella posteriore o dorsale, Cr-Ph interpreta, comunemente ormai, la progressione della deformità allorquando persiste l’accrescimento della colonna anteriore o ventrale, contemporaneamente al blocco, dovuto all’artrosi, di quella posteriore o dorsale. Dopo J. Dubousset nel 1973, numerosi autori hanno segnalato e descritto tale fenomeno²⁶⁻²⁸. Per evitare che si verifichi Cr-Ph, un’artrosi vertebrale posteriore o dorsale non è da realizzarsi in pazienti immaturi dal punto di vista scheletrico^{19,20,24,29,75-77}. Una considerazione, a questo proposito, sembra scontata, ma può essere fatta ugualmente per far risaltare che, nella dinamica dell’ossificazione e dell’accrescimento del corpo vertebrale, la persistenza della cartilagine di coniugazione, – situata a un’estremità del corpo vertebrale tra l’osso trabecolare e il *plateau* della testa o della cavità articolare, – persiste oltre il tempo di maturità scheletrica della specie, comunemente scandita dalla scomparsa della cartilagine di coniugazione a livello delle ossa lunghe. Nel caso specifico del coniglio, la letteratura descrive l’avvenuta scomparsa della cartilagine di coniugazione o di accrescimento nelle ossa lunghe di femore o omero intorno ai sette o otto mesi d’età, mentre l’equivalente cartilagine nel corpo delle vertebre toraciche viene osservata ancora presente nei preparati istologici di soggetti ben oltre l’anno d’età.

Cr-Ph è stato osservato in pazienti con scoliosi idiopatica o congenita. I quadrupedi, invece, non sviluppano la scoliosi, e pertanto il simil-equivalente a Cr-Ph resta la riduzione della cifosi in

seguito ad un'artrodesi vertebrale dorsale^{19-21,24,39-42}.

La crescita asimmetrica dei corpi vertebrali è alla base dello sviluppo della deformità, sia nei bipedi umani che nei quadrupedi. Coleman¹⁹ e Veliskakis²⁹ lo hanno dimostrato nei cani, Ottander³¹ nei maiali. Kioschos²¹, recentemente su cani scheletricamente immaturi, ha confermato che la presenza di un'artrodesi dorsale, anche senza materiale impiantato, in conseguenza della crescita ventrale dei corpi vertebrali, – che pertanto diventano asimmetrici –, conduce ad una riduzione significativa della cifosi dorsale.

La riduzione della cifosi, conseguente all'effettuazione di un'artrodesi totale, risulta manifesta già subito dopo l'intervento e si mantiene poi sugli stessi valori col procedere dell'età, sino al termine della sperimentazione. Essa documenta bene, in rapporto al modello impiegato, la realizzazione di un equivalente Cr-Ph. Infatti, in relazione alla riduzione cifosica, si dimostra, tramite la sommatoria delle lunghezze vertebrali dorsali e di quelle ventrali, che la colonna dorsale del rachide toracico rallenta il suo accrescimento e si accresce comunque di meno rispetto a quella ventrale. Nel caso specifico, la differenza di lunghezza tra le due colonne è inferiore al 1% negli operati *sham* a t2-t4, mentre, agli stessi intervalli di tempo, la differenza è sempre superiore al 2% negli operati, con dimostrazione di realizzazione di un fenomeno equivalente a Cr-Ph di modesta entità.

Una volta stabilite e confermate queste complesse implicazioni e interazioni nella crescita del torace e delle sue componenti più strette in qualche maniera artrodesico-dipendenti, è abbastanza ovvio estendere lo studio dell'eventuale coinvolgimento anche ad altri organi del corpo. Questo secondo capitolo di osservazioni scaturisce e viene elaborato nell'ambito dell'anatomia patologica. Esso anticipa, in premessa, che l'artrodesi toraco-vertebrale totale, di cui ci si è occupati, non scatena patologie particolarmente gravi ma pone, al tempo stesso, l'accento sull'eventualità di sviluppo di possibili tendenze anomali. Valutazioni generalizzabili ed estensibili ai gruppi molte volte non sono possibili, pertanto, è meglio soffermarsi talvolta sul singolo soggetto. I dati e gli spunti, ricavati da osservazioni istopatologiche, restano comunque tanti. Tutta la discussione, al proposito, deve

essere sviluppata, tenendo sempre in evidenza le considerazioni e le precisazioni testé fatte.

Le ovaie, limitatamente ai soggetti femmina, costituiscono un campo di possibile esplorazione, insieme alle determinazioni ormonali, ricavabili dall'esame di campioni sierologici, raccolti in parallelo.

Le osservazioni, relative alla popolazione dei follicoli ovarici a stadi differenti di maturazione o di follicologenesi, sono copiose. Si ricava, per adesso, l'impressione di un diverso ritmo decrementale circa il mantenimento della riserva di follicoli ovarici primordiali, più accentuato negli operati rispetto agli operati *sham*. L'osservazione di quadri atresici e corpi o residui 'albicanti' è talvolta imponente e molto variata a seconda delle ovaie e in riferimento all'età, mentre c'è apparente sovrapposizione tra quadri microscopici riferibili a operati e operati *sham*. Trattandosi di fenomeni involutivi fisiologici e non avendo mai osservato dei fenomeni cistici connessi, non è possibile esprimere delle propensioni circa lo spostamento eventuale del fenomeno a favore degli operati oppure degli operati *sham*, fino a quando lo stesso non verrà misurato o quantizzato.

L'istopatologia polmonare, sia per il frequente interessamento dell'organo a tutte le età, sia per il coinvolgimento di operati e operati *sham* indifferentemente, sia per il quadro patologico multivariegato e mai troppo specifico, indica un certo grado di fragilità o predisposizione dell'organo a contrarre malattia, soprattutto nel corso dell'intervento e nel postoperatorio più immediato. E questo costituisce un oggettivo limite del modello. Tuttavia, quei soggetti che nel programma sperimentale sono stati soppressi per ultimi, hanno convissuto con uno stato di interessamento cronico del polmone per un periodo di 16-17 mesi, che viene reputato piuttosto lungo se rapportato alla durata del tempo di esistenza in vita della specie.

L'esplorazione delle aree respiratorie e non, per ora effettuata a caso e da esprimersi con l'indice respiratorio, indica un'ampia oscillazione del rapporto tra queste due aree, che molte volte si spiega associando l'indice respiratorio all'emogas corrispondente. La morfometria delle due diverse aree permetterà di analizzare meglio questo rapporto per gli operati e operati *sham*.

L'istopatologia del sistema nervoso ci invita alla cautela interpretativa, all'adozione delle migliori

tecniche di fissazione del materiale, capaci di escludere gli artefatti, a prendere atto che numerosi fenomeni patologici a carico dei neuroni ripropongono situazioni identiche in condizioni carenti. Questi suggerimenti preziosi indicano, in primo luogo, i limiti che ci attendono di fronte a quanto pensiamo di avere osservato sull'istopatologia di midollo e gangli spinali, dopo intervento di artrodesi vertebrale, e riteniamo di utilità per la descrizione e l'interpretazione.

I due differenti aspetti morfo-strutturali dei neuroni a 'T', osservati nei gangli spinali, a nostro avviso potrebbero non riflettere l'esistenza di due diverse popolazioni neuronali, come invece alcuni autori sostengono^{66,68}, ma rappresentare piuttosto le risposte di reazioni sofferte, che alcuni neuroni sensitivi dei gangli della radice dorsale dei nervi spinali (RDG) esibiscono in percentuali diverse, dopo avere raccolto stimoli periferici di varia origine. La presenza di neuroni RDG sofferenti in percentuali diverse o simili negli operati e operati *sham* sta a significare che, comunque, l'intervento chirurgico sarebbe stato traumatico ed offensivo per entrambi; la percentuale di RDG sofferenti, che varia e si attenua col tempo, indica l'esistenza di un recupero del danno, che avviene però su dei tempi lunghissimi e non del tutto necessariamente; la percentuale di RDG sofferenti, che dimostra di variare molto, ad esempio da ganglio a ganglio, indica che le afferenze periferiche degli stimoli possono essere molto diverse. Un'osservazione, che scaturisce dalle TAC, dimostra che i fori intervertebrali, anche se in maniera estremamente variabile, vengono negativamente coinvolti dall'artrodesi vertebrale. Il dato potrebbe essere utile per spiegare insulti e danni traumatico-compressivi sui fasci nervosi spinali in uscita dai fori intervertebrali. Il doppio interessamento denunciato dai neuroni RDG non sussiste per i motoneuroni del midollo spinale: questo dato, quindi, è a favore di quanto sostenuto poc'anzi.

Infine, è sempre utile ricordare che l'anatomia patologica veterinaria, descrive svariate alterazioni regressive e infiammatorie del sistema nervoso periferico somatico e viscerale nonché alterazioni dei gangli e nervi del sistema nervoso autonomo, che portano a considerare specifiche malattie e stati sindromici in cui sono presenti aspetti simili agli stati anomali descritti prima per i neuroni RDG.

L'istopatologia del processo ossificante nell'area artrodesizzata non conduce necessariamente a particolari scoperte, ma costituisce pur sempre un utile esercizio. Confrontata con l'artrodesi vertebrale posteriore praticata in umana, la nostra artrodesi, viste le dimensioni ridotte dei soggetti, non ha permesso l'effettuazione di tutti quei gesti che normalmente sono praticati: ad esempio, l'asportazione delle faccette articolari superiori e inferiori, la derotazione della colonna del rachide, ed altro. Questo ha significato, in anticipo, che le risposte del tessuto osseo ai fini della fusione avrebbero potuto essere meno marcate. E così è stato. Tuttavia, un manicotto fibro-osseo, all'inizio solo fibroso e in seguito completamente costituito da tessuto osseo, trasformatosi quest'altresì in tessuto osseo osteonico nei soggetti di età avanzata, si è sempre costituito, anche se con più difficoltà in alcuni casi. La neoformazione di tessuto osseo e il suo rimaneggiamento si colgono osservando l'attività osteoblastica molto intensa, più o meno diffusa a tutta la vertebra e protratta nel tempo. A dispetto, talvolta, delle notevoli distorsioni, patite dallo strato della cartilagine di accrescimento dei corpi vertebrali in seguito all'artrodesi, è stato constatato che è sempre assente anche il minimo accenno a fatti di fusione tra corpi vertebrali contigui. Si può pensare ai dischi intervertebrali come a diaframmi impenetrabili.

Tabelle I-XXII

Tabella I. Dati riassuntivi del grado di fusione (1: fusione assente; 2: fusione parziale; 3: fusione buona) del rachide toracico nei gruppi di conigli operati (O) ed operati *sham* (S), sottoposti a TAC ai tempi t1, t2, t3 e t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Fusione (grado)
13	t1 (10/2008)	1
14	t1 (10/2008)	1
15	t1 (10/2008)	1
16	t1 (10/2008)	1
17	t1 (10/2008)	1
18	t1 (10/2008)	1
25	t1 (10/2008)	1
27	t1 (10/2008)	1
16 (S)	t2 (11/2008)	1
18 (S)	t2 (11/2008)	1
15 (O)	t2 (11/2008)	1 - 2
22 (O)	t2 (11/2008)	1 - 2
53 (O)	t2 (11/2008)	2
26 (O)	t2 (11/2008)	2
43 (O)	t2 (11/2008)	2
45 (O)	t2 (11/2008)	2
28 (O)	t2 (11/2008)	3
41 (O)	t2 (11/2008)	3
29 (S)	t3 (02/2009)	1
32 (S)	t3 (02/2009)	1
51 (S)	t3 (02/2009)	1
46 (S)	t3 (02/2009)	1
27 (O)	t3 (02/2009)	2
15 (O)	t3 (02/2009)	2
43 (O)	t3 (02/2009)	3
22 (O)	t3 (02/2009)	3
50 (O)	t3 (02/2009)	3
54 (O)	t3 (02/2009)	3
20 (O)	t3 (02/2009)	3
14 (S)	t4 (09/2009)	1
24 (S)	t4 (09/2009)	1
52 (S)	t4 (09/2009)	1
34 (O)	t4 (09/2009)	1
13 (O)	t4 (09/2009)	1
27 (O)	t4 (09/2009)	2
15 (O)	t4 (09/2009)	2 - 3
19 (O)	t4 (09/2009)	2 - 3
49 (O)	t4 (09/2009)	3
42 (O)	t4 (09/2009)	2 - 3
48 (O)	t4 (09/2009)	3

Tabella II. Valori singoli (cm) del diametro toracico Dorso-Ventrle (DV), determinati a livello di T1-T12 per i quattro gruppi di soggetti sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Diametro Dorso-Ventrle (DV)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	1,561	2,083	2,419	2,803	3,062	3,171	3,713	3,983	4,173			
14	t1 (10/2008)	1,409	1,909	2,488	2,861	3,375	3,629	3,679	4,093	4,124			
15	t1 (10/2008)	1,596	2,035	2,51	2,803	3,454	3,636	3,823	4,227	4,466	4,579		
16	t1 (10/2008)	1,505	1,904	2,462	2,75	3,282	3,555	4,209	4,397	4,443	4,851		
17	t1 (10/2008)	1,599	2,517	3,447	4,284	4,636	4,839	5,079					
18	t1 (10/2008)	1,454	2,148	2,818	3,362	3,658	4,089						
25	t1 (10/2008)	1,519	1,928	2,395	2,892	3,185	3,683	4,048	4,721	4,883			
27	t1 (10/2008)	1,472	1,93	2,436	2,82	3,355	3,505	3,893	4,042	4,08			
16 (S)	t2 (11/2008)	1,913	2,758	3,25	3,691	4,018	4,357	4,709	4,587				
18 (S)	t2 (11/2008)	1,926	2,468	3,05	3,573	3,991	4,093	4,41	4,533	4,846	4,892		
15 (O)	t2 (11/2008)	1,565	2,193	2,458	3,094	3,472	3,74	3,782	4,258	4,601	4,611		
22 (O)	t2 (11/2008)	1,671	2,181	2,646	2,878	3,133	3,62	3,868	4,131	4,502	4,897	5,154	
53 (O)	t2 (11/2008)	1,58	1,858	2,216	2,417	2,705	2,95	3,068	3,472	3,697	3,73		
26 (O)	t2 (11/2008)	1,588	1,749	2,104	2,358	2,465	2,627	2,457	2,303	2,393	2,904		
43 (O)	t2 (11/2008)	1,605	1,824	2,331	2,708	3,186	3,419	3,845	4,216	4,616	4,734		
45 (O)	t2 (11/2008)	1,323	1,714	2,012	2,432	2,636	2,895	3,091	3,399	3,18	3,983		
28 (O)	t2 (11/2008)	1,808	2,084	2,262	2,614	2,869	3,123	3,301	3,749	3,79	5,959		
41 (O)	t2 (11/2008)	1,474	1,61	1,852	2,358	2,679	2,978	3,192	3,297	3,657	3,48	3,757	
29 (S)	t3 (02/2009)	2,301	3,028	3,405	3,842	4,197	4,368	4,709	5,176	5,291	5,505		
32 (S)	t3 (02/2009)	2,325	2,581	3,126	3,88	4,167	6,309	4,308	4,333	4,592			
51 (S)	t3 (02/2009)	2,117	2,678	3,719	4,16	4,768	5,053	5,249	5,394	5,5			
46 (S)	t3 (02/2009)	2,557	3,567	3,841	4,506	4,77	5,219	5,171	5,252	5,291	5,441		
27 (O)	t3 (02/2009)	2,101	2,342	2,836	3,386	3,721	4,017	4,239	4,441	4,904	5,323	5,49	
15 (O)	t3 (02/2009)	2,095	2,554	3,197	3,623	4,156	4,41	4,583	4,672	4,716	5,036	5,256	
43 (O)	t3 (02/2009)	1,998	2,704	3,054	3,784	3,991	4,152	4,32	4,301	4,407	4,879	5,111	
22 (O)	t3 (02/2009)	1,956	2,433	3,022	3,707	4,126	4,554	4,631	4,791	5,026	5,217	5,271	
50 (O)	t3 (02/2209)	1,855	2,848	3,572	4,021	4,453	4,979	5,252	5,489	5,675	5,76	5,636	
54 (O)	t3 (02/2009)	2,062	2,261	2,512	2,909	2,916	3,104	3,378	3,449	3,514	3,787	3,409	
20 (O)	t3 (02/2009)	2,095	2,516	2,941	3,347	3,548	3,842	4,269	4,423	4,434	4,95	5,299	
14 (S)	t4 (09/2009)	2,171	2,73	3,486	4,133	4,615	4,992	5,078	5,208	5,442	5,518		
24 (S)	t4 (09/2009)	2,313	3,023	3,473	4,4	4,48	4,58	4,71	5,06	5,36	5,6		
52 (S)	t4 (09/2009)	2,098	2,628	3,353	3,814	4,251	4,572	4,751	5,008	4,997	5,119		
34 (O)	t4 (09/2009)	2,062	2,533	3,322	3,899	4,148	4,456	4,672	4,816	4,835	4,946		
13 (O)	t4 (09/2009)	2,094	2,551	3,674	3,707	4,194	4,323	4,628	4,892	4,876	5,192		
27 (O)	t4 (09/2009)	2,085	2,502	2,835	3,384	3,693	3,88	4,319	4,442	4,706	4,847	4,984	
15 (O)	t4 (09/2009)	2,094	2,563	2,986	3,352	3,779	3,885	4,184	4,376	4,462	4,558		
19 (O)	t4 (09/2009)	2,194	2,828	3,409	4,069	4,582	4,954	5,169	5,057	5,259	5,423	5,406	
49 (O)	t4 (09/2009)	2,062	2,651	3,356	3,586	3,82	4,042	4,508	4,799	4,912	5,102		
42 (O)	t4 (09/2009)	1,77	2,12	2,676	3,402	3,866	4,145	4,547	4,707	4,738	4,975		
48 (O)	t4 (09/2009)	2,111	2,59	3,22	3,634	4,029	4,398	4,595	4,98	5,004	5,054		

Tabella III. Valori singoli (cm) del diametro toracico Latero-Laterale (LL), determinati a livello di T1-T12 per i quattro gruppi di soggetti sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Diametro Latero-Laterale (LL)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	1,599	2,269	2,781	3,43	3,743	4,045	4,58	5,445	6,785			
14	t1 (10/2008)	1,523	2,098	2,702	3,344	3,88	4,279	4,572	5,736	6,711			
15	t1 (10/2008)	1,609	2,156	2,993	3,442	4,099	4,519	5,229	5,937	7,089	7,647		
16	t1 (10/2008)	1,547	2,097	2,843	3,365	3,945	4,438	5,241	6,773	7,555	8,561		
17	t1 (10/2008)	1,601	2,716	3,678	4,363	5,096	6,658	6,874					
18	t1 (10/2008)	1,466	2,234	2,971	3,714	4,181	5,02						
25	t1 (10/2008)	1,577	2,074	2,63	3,359	3,913	4,528	5,258	6,571	7,586			
27	t1 (10/2008)	1,537	2,017	2,732	3,324	3,89	4,331	5,048	5,661	7,469			
16 (S)	t2 (11/2008)	2,135	2,869	3,797	4,597	5,235	5,814	6,769					
18 (S)	t2 (11/2008)	2,024	2,579	3,472	4,444	4,893	5,354	5,925	6,563	7,874	8,354		
15 (O)	t2 (11/2008)	2,061	2,619	3,399	4,313	4,892	5,312	5,72	6,357	7,495	8,701		
22 (O)	t2 (11/2008)	2,042	2,854	3,528	4,131	4,168	5,116	5,612	6,59	8,145	8,818	9,329	
53 (O)	t2 (11/2008)	1,892	2,369	3,06	3,705	4,3	4,726	5,179	5,815	7,205	8,359		
26 (O)	t2 (11/2008)	1,845	2,355	3,022	3,79	4,225	4,639	4,862	5,31	5,855	6,445		
43 (O)	t2 (11/2008)	2,149	2,561	2,437	3,974	4,526	4,892	5,637	6,451	7,291	8,643		
45 (O)	t2 (11/2008)	1,791	2,191	2,954	3,64	4,299	4,604	5,085	5,79	7,811	8,846		
28 (O)	t2 (11/2008)	2,02	2,669	3,287	3,802	4,35	4,829	5,391	6,117	6,31	8,578		
41 (O)	t2 (11/2008)	1,653	1,994	2,733	3,567	4,233	4,855	5,265	5,723	6,59	7,592	9,672	
29 (S)	t3 (02/2009)	2,291	3,004	4,026	5,196	5,808	6,246	7,703	10,405	11,067	12,857		
32 (S)	t3 (02/2009)	2,435	2,637	3,705	4,726	5,715	6,418	7,638	9,169	10,308			
51 (S)	t3 (02/2009)	2,221	2,863	4,155	5,005	5,804	6,913	8,516	10,023	11,279			
46 (S)	t3 (02/2009)	2,891	4,061	4,65	4,872	5,34	6,125	6,675	7,783	8,172	10,937		
27 (O)	t3 (02/2009)	2,45	2,868	3,714	4,657	5,505	6,259	6,862	7,702	8,894	10,673	12,002	
15 (O)	t3 (02/2009)	2,438	2,9	3,99	5,305	6,22	6,894	7,745	9,477	10,508	11,757	13,513	
43 (O)	t3 (02/2009)	2,655	3,416	3,988	4,838	5,412	5,763	6,273	7,358	9,295	10,635	11,674	
22 (O)	t3 (02/2009)	2,406	2,962	3,989	4,897	5,722	6,5	7,317	8,757	10,08	11,253	11,91	
50 (O)	t3 (02/2009)	2,386	3,567	4,452	5,098	5,52	6,078	7,031	8,358	9,849	10,799	11,138	
54 (O)	t3 (02/2009)	2,232	2,46	3,382	4,311	5,075	5,815	6,508	7,236	8,671	10,352	10,876	
20 (O)	t3 (02/2009)	2,25	2,761	3,781	4,367	5,098	5,783	6,344	7,462	8,706	10,928	11,613	
14 (S)	t4 (09/2009)	2,182	2,742	4,054	5,134	5,995	6,608	7,768	9,469	11,849	12,577		
24 (S)	t4 (09/2009)	2,362	3,032	4,275	5,846	6,39	6,884	7,71	8,593	11,16	11,9		
52 (S)	t4 (09/2009)	2,16	2,738	4,188	5,178	5,681	6,223	7,415	8,814	10,6	10,741		
34 (O)	t4 (09/2009)	2,543	3,044	4,25	5,231	5,965	6,428	7,429	9,337	10,726	13,001		
13 (O)	t4 (09/2009)	2,309	2,611	4,393	5,133	5,895	6,385	7,235	9,062	10,541	11,001		
27 (O)	t4 (09/2009)	2,461	3,303	4,253	5,534	6,742	7,444	8,287	9,447	11,436	12,521	13,936	
15 (O)	t4 (09/2009)	2,37	3,137	4,163	5,504	6,343	7,007	7,879	9,275	10,813	12,838		
19 (O)	t4 (09/2009)	2,452	3,449	4,707	5,875	6,742	7,987	8,89	10,201	11,192	12,111	12,481	
49 (O)	t4 (09/2009)	2,437	3,244	4,313	4,955	5,508	6,848	8,801	10,135	11,654	13,07		
42 (O)	t4 (09/2009)	2,187	2,742	3,748	4,755	5,691	6,179	7,194	8,731	10,934	11,8		
48 (O)	t4 (09/2009)	2,331	2,902	4,111	5,107	5,862	7,129	9,006	11,103	12,6	12,814		

Tabella IV. Valori singoli di Indice Toracico (ITo), espresso dal rapporto DV/LL e calcolato per i quattro gruppi di soggetti sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Indice Toracico (ITo)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,976	0,918	0,870	0,817	0,818	0,784	0,811	0,731	0,615			
14	t1 (10/2008)	0,925	0,910	0,921	0,856	0,870	0,848	0,805	0,714	0,615			
15	t1 (10/2008)	0,992	0,944	0,839	0,814	0,843	0,805	0,731	0,712	0,630	0,599		
16	t1 (10/2008)	0,973	0,908	0,866	0,817	0,832	0,801	0,803	0,649	0,588	0,567		
17	t1 (10/2008)	0,999	0,927	0,937	0,982	0,910	0,727	0,739					
18	t1 (10/2008)	0,992	0,962	0,949	0,905	0,875	0,815						
25	t1 (10/2008)	0,963	0,930	0,911	0,861	0,814	0,813	0,770	0,718	0,644			
27	t1 (10/2008)	0,958	0,957	0,892	0,848	0,862	0,809	0,771	0,714	0,546			
16 (S)	t2 (11/2008)	0,896	0,961	0,856	0,803	0,768	0,749	0,696					
18 (S)	t2 (11/2008)	0,952	0,957	0,878	0,804	0,816	0,764	0,744	0,691	0,615	0,586		
15 (O)	t2 (11/2008)	0,759	0,837	0,723	0,717	0,710	0,704	0,661	0,670	0,614	0,530		
22 (O)	t2 (11/2008)	0,818	0,764	0,750	0,697	0,752	0,708	0,689	0,627	0,553	0,555	0,552	
53 (O)	t2 (11/2008)	0,835	0,784	0,724	0,652	0,629	0,624	0,592	0,597	0,513	0,446		
26 (O)	t2 (11/2008)	0,861	0,743	0,696	0,622	0,583	0,566	0,505	0,434	0,409	0,451		
43 (O)	t2 (11/2008)	0,747	0,712	0,957	0,681	0,704	0,699	0,682	0,654	0,633	0,548		
45 (O)	t2 (11/2008)	0,739	0,782	0,681	0,668	0,613	0,629	0,608	0,587	0,407	0,450		
28 (O)	t2 (11/2008)	0,895	0,781	0,688	0,688	0,660	0,647	0,612	0,613	0,601	0,695		
41 (O)	t2 (11/2008)	0,892	0,807	0,678	0,661	0,633	0,613	0,606	0,576	0,555	0,458	0,388	
29 (S)	t3 (02/2009)	1,004	1,008	0,846	0,739	0,723	0,699	0,611	0,497	0,478	0,428		
32 (S)	t3 (02/2009)	0,955	0,979	0,844	0,821	0,729	0,983	0,564	0,473	0,445			
51 (S)	t3 (02/2009)	0,953	0,935	0,895	0,831	0,822	0,731	0,616	0,538	0,488			
46 (S)	t3 (02/2009)	0,884	0,878	0,826	0,925	0,893	0,852	0,775	0,675	0,647	0,497		
27 (O)	t3 (02/2009)	0,858	0,817	0,764	0,727	0,676	0,642	0,618	0,577	0,551	0,499	0,457	
15 (O)	t3 (02/2009)	0,859	0,881	0,801	0,683	0,668	0,640	0,592	0,493	0,449	0,428	0,389	
43 (O)	t3 (02/2009)	0,753	0,792	0,766	0,782	0,737	0,720	0,689	0,585	0,474	0,459	0,438	
22 (O)	t3 (02/2009)	0,813	0,821	0,758	0,757	0,721	0,701	0,633	0,547	0,499	0,464	0,443	
50 (O)	t3 (02/2209)	0,777	0,798	0,802	0,789	0,807	0,819	0,747	0,657	0,576	0,533	0,506	
54 (O)	t3 (02/2009)	0,924	0,919	0,743	0,675	0,575	0,534	0,519	0,477	0,405	0,366	0,313	
20 (O)	t3 (02/2009)	0,931	0,911	0,778	0,766	0,696	0,664	0,673	0,593	0,509	0,453	0,456	
14 (S)	t4 (09/2009)	0,995	0,996	0,860	0,805	0,770	0,755	0,654	0,550	0,459	0,439		
24 (S)	t4 (09/2009)	0,979	0,997	0,812	0,753	0,701	0,665	0,611	0,589	0,480	0,471		
52 (S)	t4 (09/2009)	0,971	0,960	0,801	0,737	0,748	0,735	0,641	0,568	0,471	0,477		
34 (O)	t4 (09/2009)	0,811	0,832	0,782	0,745	0,695	0,693	0,629	0,516	0,451	0,380		
13 (O)	t4 (09/2009)	0,907	0,977	0,836	0,722	0,711	0,677	0,640	0,540	0,463	0,472		
27 (O)	t4 (09/2009)	0,847	0,757	0,667	0,611	0,548	0,521	0,521	0,470	0,412	0,387	0,358	
15 (O)	t4 (09/2009)	0,884	0,817	0,717	0,609	0,596	0,554	0,531	0,472	0,413	0,355		
19 (O)	t4 (09/2009)	0,895	0,820	0,724	0,693	0,680	0,620	0,581	0,496	0,470	0,448	0,433	
49 (O)	t4 (09/2009)	0,846	0,817	0,778	0,724	0,694	0,590	0,512	0,474	0,421	0,390		
42 (O)	t4 (09/2009)	0,809	0,773	0,714	0,715	0,679	0,671	0,632	0,539	0,433	0,422		
48 (O)	t4 (09/2009)	0,906	0,892	0,783	0,712	0,687	0,617	0,510	0,449	0,397	0,394		

Tabella V. Valori singoli (cm) della differenza DV-LL, calcolati per i quattro gruppi di soggetti sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Differenza DV-LL											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,038	0,186	0,362	0,627	0,681	0,874	0,867	1,462	2,612			
14	t1 (10/2008)	0,114	0,189	0,214	0,483	0,505	0,65	0,893	1,643	2,587			
15	t1 (10/2008)	0,013	0,121	0,483	0,639	0,645	0,883	1,406	1,71	2,623	3,068		
16	t1 (10/2008)	0,042	0,193	0,381	0,615	0,663	0,883	1,032	2,376	3,112	3,71		
17	t1 (10/2008)	0,002	0,199	0,231	0,079	0,46	1,819	1,795					
18	t1 (10/2008)	0,012	0,086	0,153	0,352	0,523	0,931						
25	t1 (10/2008)	0,058	0,146	0,235	0,467	0,728	0,845	1,21	1,85	2,703			
27	t1 (10/2008)	0,065	0,087	0,296	0,504	0,535	0,826	1,155	1,619	3,389			
16 (S)	t2 (11/2008)	0,222	0,111	0,547	0,906	1,217	1,457	2,06	-4,587				
18 (S)	t2 (11/2008)	0,098	0,111	0,422	0,871	0,902	1,261	1,515	2,03	3,028	3,462		
15 (O)	t2 (11/2008)	0,496	0,426	0,941	1,219	1,42	1,572	1,938	2,099	2,894	4,09		
22 (O)	t2 (11/2008)	0,371	0,673	0,882	1,253	1,035	1,496	1,744	2,459	3,643	3,921	4,175	
53 (O)	t2 (11/2008)	0,312	0,511	0,844	1,288	1,595	1,776	2,111	2,343	3,508	4,629		
26 (O)	t2 (11/2008)	0,257	0,606	0,918	1,432	1,76	2,012	2,405	3,007	3,462	3,541		
43 (O)	t2 (11/2008)	0,544	0,737	0,106	1,266	1,34	1,473	1,792	2,235	2,675	3,909		
45 (O)	t2 (11/2008)	0,468	0,477	0,942	1,208	1,663	1,709	1,994	2,391	4,631	4,863		
28 (O)	t2 (11/2008)	0,212	0,585	1,025	1,188	1,481	1,706	2,09	2,368	2,52	2,619		
41 (O)	t2 (11/2008)	0,179	0,384	0,881	1,209	1,554	1,877	2,073	2,426	2,933	4,112	5,915	
29 (S)	t3 (02/2009)	-0,01	-0,024	0,621	1,354	1,611	1,878	2,994	5,229	5,776	7,352		
32 (S)	t3 (02/2009)	0,11	0,056	0,579	0,846	1,548	0,109	3,33	4,836	5,716			
51 (S)	t3 (02/2009)	0,104	0,185	0,436	0,845	1,036	1,86	3,267	4,629	5,779			
46 (S)	t3 (02/2009)	0,334	0,494	0,809	0,366	0,57	0,906	1,504	2,531	2,881	5,496		
27 (O)	t3 (02/2009)	0,349	0,526	0,878	1,271	1,784	2,242	2,623	3,261	3,99	5,35	6,512	
15 (O)	t3 (02/2009)	0,343	0,346	0,793	1,682	2,064	2,484	3,162	4,805	5,792	6,721	8,257	
43 (O)	t3 (02/2009)	0,657	0,712	0,934	1,054	1,421	1,611	1,953	3,057	4,888	5,756	6,563	
22 (O)	t3 (02/2009)	0,45	0,529	0,967	1,19	1,596	1,946	2,686	3,966	5,054	6,036	6,639	
50 (O)	t3 (02/2009)	0,531	0,719	0,88	1,077	1,067	1,099	1,779	2,869	4,174	5,039	5,502	
54 (O)	t3 (02/2009)	0,17	0,199	0,87	1,402	2,159	2,711	3,13	3,787	5,157	6,565	7,467	
20 (O)	t3 (02/2009)	0,155	0,245	0,84	1,02	1,55	1,941	2,075	3,039	4,272	5,978	6,314	
14 (S)	t4 (09/2009)	0,011	0,012	0,568	1,001	1,38	1,616	2,69	4,261	6,407	7,059		
24 (S)	t4 (09/2009)	0,049	0,009	0,802	1,446	1,91	2,304	3	3,533	5,8	6,3		
52 (S)	t4 (09/2009)	0,062	0,11	0,835	1,364	1,43	1,651	2,664	3,806	5,603	5,622		
34 (O)	t4 (09/2009)	0,481	0,511	0,928	1,332	1,817	1,972	2,757	4,521	5,891	8,055		
13 (O)	t4 (09/2009)	0,215	0,06	0,719	1,426	1,701	2,062	2,607	4,17	5,665	5,809		
27 (O)	t4 (09/2009)	0,376	0,801	1,418	2,15	3,049	3,564	3,968	5,005	6,73	7,674	8,952	
15 (O)	t4 (09/2009)	0,276	0,574	1,177	2,152	2,564	3,122	3,695	4,899	6,351	8,28		
19 (O)	t4 (09/2009)	0,258	0,621	1,298	1,806	2,16	3,033	3,721	5,144	5,933	6,688	7,075	
49 (O)	t4 (09/2009)	0,375	0,593	0,957	1,369	1,688	2,806	4,293	5,336	6,742	7,968		
42 (O)	t4 (09/2009)	0,417	0,622	1,072	1,353	1,825	2,034	2,647	4,024	6,196	6,825		
48 (O)	t4 (09/2009)	0,22	0,312	0,891	1,473	1,833	2,731	4,411	6,123	7,596	7,76		

Tabella VI. Valori medi di ITo, da T1 a T12, per i quattro gruppi di conigli operati (O) e operati *sham* (S), sottoposti a TAC a t1-t4.

Indice Toracico (ITo)												
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
t1	0,972	0,932	0,898	0,863	0,853	0,800	0,776	0,706	0,606	0,583		
t2(S)	0,924	0,959	0,867	0,803	0,792	0,757	0,720	0,691	0,615	0,586		
t2(O)	0,818	0,776	0,737	0,673	0,660	0,649	0,620	0,595	0,536	0,517	0,470	
t3(S)	0,949	0,950	0,853	0,829	0,792	0,816	0,642	0,546	0,515	0,463		
t3(O)	0,845	0,848	0,773	0,740	0,697	0,674	0,639	0,561	0,495	0,457	0,429	
t4(S)	0,982	0,984	0,824	0,765	0,740	0,718	0,635	0,569	0,470	0,462		
t4(O)	0,863	0,836	0,750	0,691	0,661	0,618	0,570	0,494	0,432	0,406	0,395	

Tabella VII. Valori medi della differenza DV-LL, da T1 a T12, per i quattro gruppi di conigli operati (O) e operati *sham* (S), sottoposti a TAC a t1-t4.

Differenza DV-LL												
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
t1	0,043	0,151	0,294	0,471	0,593	0,964	1,045	1,333	2,128	0,847		
t2S	0,160	0,111	0,485	0,889	1,060	1,359	1,788	-1,279	1,514	1,731		
t2O	0,355	0,550	0,817	1,258	1,481	1,703	2,018	2,416	3,283	3,961	1,261	
t3S	0,135	0,178	0,611	0,853	1,191	1,188	2,774	4,306	5,038	3,212		
t3O	0,379	0,468	0,880	1,242	1,663	2,005	2,487	3,541	4,761	5,921	6,751	
t4S	0,041	0,044	0,735	1,270	1,573	1,857	2,785	3,867	5,937	6,327		
t4O	0,327	0,512	1,058	1,633	2,080	2,666	3,512	4,903	6,388	7,382	2,003	

Tabella VIII. Valori singoli (cm) della lunghezza sternale (LSt), calcolati per i quattro gruppi di soggetti operati (O) ed operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Lunghezza Sternale (LSt)
13	t1 (10/2008)	6,088
14	t1 (10/2008)	6,477
15	t1 (10/2008)	6,357
16	t1 (10/2008)	6,478
17	t1 (10/2008)	6,464
18	t1 (10/2008)	6,455
25	t1 (10/2008)	6,304
27	t1 (10/2008)	6,43
16 (S)	t2 (11/2008)	8,438
18 (S)	t2 (11/2008)	8,539
15 (O)	t2 (11/2008)	8,495
22 (O)	t2 (11/2008)	8,164
53 (O)	t2 (11/2008)	8,01
26 (O)	t2 (11/2008)	7,756
43 (O)	t2 (11/2008)	8,047
45 (O)	t2 (11/2008)	7,901
28 (O)	t2 (11/2008)	8,001
41 (O)	t2 (11/2008)	8,015
29 (S)	t3 (02/2009)	10,704
32 (S)	t3 (02/2009)	10,608
51 (S)	t3 (02/2009)	10,741
46 (S)	t3 (02/2009)	10,437
27 (O)	t3 (02/2009)	10,067
15 (O)	t3 (02/2009)	10,145
43 (O)	t3 (02/2009)	10,146
22 (O)	t3 (02/2009)	10,055
50 (O)	t3 (02/2009)	9,172
54 (O)	t3 (02/2009)	9,599
20 (O)	t3 (02/2009)	9,249
14 (S)	t4 (09/2009)	11,157
24 (S)	t4 (09/2009)	11,18
52 (S)	t4 (09/2009)	10,9
34 (O)	t4 (09/2009)	10,45
13 (O)	t4 (09/2009)	9,875
27 (O)	t4 (09/2009)	9,963
15 (O)	t4 (09/2009)	10,51
19 (O)	t4 (09/2009)	10,337
49 (O)	t4 (09/2009)	10,23
42 (O)	t4 (09/2009)	10,318
48 (O)	t4 (09/2009)	11,018

Tabella IX . Valori singoli, espressi in gradi, della cifosi toracica (ECTo), calcolati per i quattro gruppi di soggetti opearti (O) ed operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Cifosi (ECTo)
13	t1 (10/2008)	31
14	t1 (10/2008)	27
15	t1 (10/2008)	25
16	t1 (10/2008)	30
17	t1 (10/2008)	28
18	t1 (10/2008)	27
25	t1 (10/2008)	24
27	t1 (10/2008)	24
16 (S)	t2 (11/2008)	30
18 (S)	t2 (11/2008)	27
15 (O)	t2 (11/2008)	2
22 (O)	t2 (11/2008)	5
53 (O)	t2 (11/2008)	0
26 (O)	t2 (11/2008)	3
43 (O)	t2 (11/2008)	10
45 (O)	t2 (11/2008)	3
28 (O)	t2 (11/2008)	4
41 (O)	t2 (11/2008)	4
29 (S)	t3 (02/2009)	18
32 (S)	t3 (02/2009)	27
51 (S)	t3 (02/2009)	30
46 (S)	t3 (02/2009)	28
27 (O)	t3 (02/2009)	3
15 (O)	t3 (02/2009)	10
43 (O)	t3 (02/2009)	9
22 (O)	t3 (02/2009)	9
50 (O)	t3 (02/2209)	6
54 (O)	t3 (02/2009)	2
20 (O)	t3 (02/2009)	1
14 (S)	t4 (09/2009)	28
24 (S)	t4 (09/2009)	30
52 (S)	t4 (09/2009)	26
34 (O)	t4 (09/2009)	9
13 (O)	t4 (09/2009)	14
27 (O)	t4 (09/2009)	6
15 (O)	t4 (09/2009)	5
19 (O)	t4 (09/2009)	6
49 (O)	t4 (09/2009)	3
42 (O)	t4 (09/2009)	2
48 (O)	t4 (09/2009)	6

Tabella X. Valori singoli (cm) della Lunghezza Vertebrale Dorsale (LVD) delle vertebre toraciche T1-T12, calcolati per i quattro gruppi di soggetti operati (O) ed operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Lunghezza Vertebrale Dorsale (LVD)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,389	0,425	0,401	0,464	0,428	0,422	0,541	0,58	0,598	0,738	0,825	0,896
14	t1 (10/2008)	0,413	0,425	0,47	0,528	0,554	0,534	0,542	0,591	0,642	0,743	0,788	0,922
15	t1 (10/2008)	0,372	0,418	0,465	0,44	0,463	0,47	0,553	0,621	0,704	0,74	0,849	0,948
16	t1 (10/2008)	0,407	0,422	0,481	0,475	0,54	0,55	0,579	0,628	0,633	0,777	0,961	1,076
17	t1 (10/2008)	0,466	0,476	0,478	0,481	0,547	0,543	0,528	0,588	0,602	0,732	0,77	0,861
18	t1 (10/2008)	0,428	0,436	0,46	0,522	0,522	0,479	0,517	0,572	0,649	0,79	0,853	0,895
25	t1 (10/2008)	0,413	0,441	0,462	0,477	0,448	0,532	0,511	0,601	0,67	0,731	0,821	0,929
27	t1 (10/2008)	0,389	0,418	0,498	0,499	0,491	0,501	0,541	0,563	0,642	0,772	0,808	0,939
16 (S)	t2 (11/2008)	0,558	0,598	0,642	0,712	0,728	0,755	0,745	0,862	0,942	1,103	1,231	1,338
18 (S)	t2 (11/2008)	0,577	0,582	0,653	0,672	0,71	0,698	0,714	0,78	0,904	0,985	1,145	1,28
15 (O)	t2 (11/2008)	0,493	0,553	0,559	0,582	0,64	0,611	0,694	0,727	0,722	0,876	0,999	1,148
22 (O)	t2 (11/2008)	0,525	0,524	0,601	0,601	0,631	0,682	0,705	0,726	0,803	0,857	1,011	1,129
53 (O)	t2 (11/2008)	0,506	0,596	0,622	0,571	0,633	0,657	0,686	0,706	0,765	0,863	0,958	1,108
26 (O)	t2 (11/2008)	0,512	0,505	0,538	0,566	0,612	0,589	0,62	0,667	0,748	0,839	0,985	1,091
43 (O)	t2 (11/2008)	0,567	0,563	0,599	0,611	0,7	0,693	0,772	0,818	0,915	1,074	1,113	1,217
45 (O)	t2 (11/2008)	0,533	0,549	0,56	0,665	0,682	0,678	0,725	0,851	0,924	1,056	1,15	1,294
28 (O)	t2 (11/2008)	0,624	0,572	0,628	0,631	0,598	0,641	0,683	0,742	0,792	0,924	1,014	1,178
41 (O)	t2 (11/2008)	0,584	0,557	0,557	0,615	0,637	0,671	0,691	0,751	0,842	0,998	1,076	1,192
29 (S)	t3 (02/2009)	0,667	0,773	0,891	0,859	0,843	0,821	0,932	0,996	1,055	1,304	1,433	1,663
32 (S)	t3 (02/2009)	0,687	0,771	0,814	0,824	0,84	0,834	0,917	0,934	0,992	1,067	1,303	1,477
51 (S)	t3 (02/2009)	0,734	0,752	0,777	0,8	0,865	0,859	0,952	0,974	1,195	1,219	1,498	1,528
46 (S)	t3 (02/2009)	0,731	0,8	0,868	0,884	0,844	0,919	1	1,09	1,164	1,313	1,495	1,602
27 (O)	t3 (02/2009)	0,629	0,659	0,754	0,846	0,916	0,934	0,934	1,009	1,003	1,134	1,392	1,55
15 (O)	t3 (02/2009)	0,629	0,623	0,749	0,776	0,803	0,86	0,936	0,933	1,004	1,125	1,291	1,461
43 (O)	t3 (02/2009)	0,727	0,825	0,888	0,884	0,958	0,98	1,032	1,089	1,207	1,394	1,497	1,602
22 (O)	t3 (02/2009)	0,793	0,805	0,708	0,9	0,965	1,017	1,086	1,173	1,326	1,471	1,694	1,865
50 (O)	t3 (02/2209)	0,614	0,707	0,801	0,824	0,817	0,82	0,882	0,955	1,186	1,308	1,511	1,524
54 (O)	t3 (02/2009)	0,684	0,663	0,78	0,791	0,832	0,803	0,853	0,927	1,035	1,019	1,381	1,486
20 (O)	t3 (02/2009)	0,637	0,645	0,712	0,728	0,749	0,805	0,832	0,949	0,958	1,013	1,187	1,398
14 (S)	t4 (09/2009)	0,719	0,819	0,884	0,865	0,932	0,956	1,027	1,059	1,256	1,371	1,6	1,754
24 (S)	t4 (09/2009)	0,792	0,819	0,883	0,98	0,92	0,891	1,061	1,065	1,295	1,425	1,581	1,833
52 (S)	t4 (09/2009)	0,712	0,788	0,869	0,857	0,902	0,888	1,002	1,041	1,198	1,36	1,513	1,71
34 (O)	t4 (09/2009)	0,612	0,763	0,803	0,811	0,888	0,83	0,822	1,024	1,148	1,326	1,482	1,689
13 (O)	t4 (09/2009)	0,723	0,782	0,772	0,812	0,893	0,938	0,965	1,058	1,209	1,382	1,522	1,65
27 (O)	t4 (09/2009)	0,668	0,726	0,756	0,816	0,851	0,906	0,95	0,924	0,944	1,125	1,405	1,49
15 (O)	t4 (09/2009)	0,717	0,691	0,782	0,86	0,801	0,868	0,937	0,905	1,035	1,1	1,289	1,501
19 (O)	t4 (09/2009)	0,673	0,728	0,718	0,787	0,833	0,897	0,871	1,125	1,07	1,224	1,394	1,647
49 (O)	t4 (09/2009)	0,565	0,645	0,694	0,732	0,739	0,75	0,843	0,935	0,957	1,03	1,257	1,415
42 (O)	t4 (09/2009)	0,713	0,748	0,809	0,846	0,904	0,938	0,988	1,028	1,146	1,283	1,487	1,527
48 (O)	t4 (09/2009)	0,567	0,728	0,736	0,818	0,86	0,901	0,941	0,968	1,087	1,238	1,411	1,639

Tabella XI . Valori singoli della Lunghezza Vertebrale Ventrale (LVV) delle vertebre toraciche T1-T12 calcolati per i quattro gruppi di soggetti operati (O) e operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Lunghezza Vertebrale Ventrale (LVV)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,378	0,377	0,346	0,429	0,439	0,439	0,474	0,554	0,598	0,751	0,843	0,923
14	t1 (10/2008)	0,369	0,391	0,476	0,48	0,481	0,494	0,518	0,623	0,64	0,743	0,793	0,896
15	t1 (10/2008)	0,389	0,428	0,467	0,437	0,447	0,46	0,535	0,626	0,693	0,751	0,867	0,962
16	t1 (10/2008)	0,371	0,431	0,477	0,503	0,513	0,574	0,566	0,623	0,645	0,774	0,907	1,096
17	t1 (10/2008)	0,397	0,474	0,468	0,476	0,525	0,521	0,546	0,6	0,582	0,741	0,741	0,855
18	t1 (10/2008)	0,428	0,46	0,467	0,517	0,467	0,479	0,586	0,567	0,682	0,715	0,832	0,96
25	t1 (10/2008)	0,322	0,441	0,456	0,49	0,546	0,478	0,517	0,626	0,642	0,797	0,82	0,974
27	t1 (10/2008)	0,333	0,403	0,476	0,491	0,499	0,514	0,537	0,563	0,627	0,772	0,807	0,939
16 (S)	t2 (11/2008)	0,55	0,598	0,639	0,704	0,728	0,766	0,75	0,861	0,944	1,103	1,233	1,303
18 (S)	t2 (11/2008)	0,552	0,575	0,644	0,662	0,719	0,696	0,718	0,78	0,916	0,98	1,149	1,278
15 (O)	t2 (11/2008)	0,468	0,486	0,53	0,589	0,639	0,611	0,708	0,653	0,721	0,876	1,007	1,146
22 (O)	t2 (11/2008)	0,501	0,5	0,575	0,607	0,621	0,687	0,695	0,718	0,798	0,853	1,006	1,116
53 (O)	t2 (11/2008)	0,458	0,576	0,596	0,571	0,633	0,65	0,681	0,711	0,779	0,861	0,958	0,112
26 (O)	t2 (11/2008)	0,435	0,487	0,546	0,57	0,612	0,589	0,62	0,667	0,747	0,829	0,98	1,094
43 (O)	t2 (11/2008)	0,534	0,572	0,593	0,6624	0,701	0,7	0,751	0,78	0,899	1,068	1,103	1,172
45 (O)	t2 (11/2008)	0,482	0,549	0,555	0,67	0,677	0,675	0,724	0,85	0,921	1,038	1,142	1,283
28 (O)	t2 (11/2008)	0,565	0,583	0,632	0,64	0,628	0,648	0,693	0,747	0,791	0,93	1,006	1,175
41 (O)	t2 (11/2008)	0,525	0,557	0,557	0,623	0,633	0,671	0,707	0,741	0,842	0,969	1,109	1,183
29 (S)	t3 (02/2009)	0,602	0,709	0,839	0,817	0,866	0,835	0,9	1,003	1,066	1,314	1,441	1,61
32 (S)	t3 (02/2009)	0,645	0,771	0,792	0,824	0,841	0,844	0,913	0,929	0,992	1,112	1,301	1,45
51 (S)	t3 (02/2009)	0,678	0,686	0,753	0,801	0,87	0,87	0,95	0,974	1,198	1,204	1,478	1,512
46 (S)	t3 (02/2009)	0,636	0,755	0,811	0,832	0,859	0,932	0,998	1,043	1,132	1,3	1,48	1,596
27 (O)	t3 (02/2009)	0,629	0,623	0,677	0,82	0,89	0,936	0,91	0,956	0,987	1,14	1,266	1,485
15 (O)	t3 (02/2009)	0,569	0,557	0,738	0,757	0,804	0,865	0,929	0,929	0,995	1,117	1,295	1,485
43 (O)	t3 (02/2009)	0,727	0,776	0,925	0,895	0,94	0,961	1,013	1,062	1,219	1,362	1,439	1,502
22 (O)	t3 (02/2009)	0,621	0,803	0,82	0,913	0,96	1,008	1,075	1,15	1,289	1,434	1,657	1,822
50 (O)	t3 (02/2209)	0,622	0,662	0,798	0,834	0,894	0,83	0,882	1,013	1,214	1,329	1,403	1,463
54 (O)	t3 (02/2009)	0,622	0,668	0,763	0,816	0,853	0,801	0,868	0,915	1,016	1,111	1,355	1,1445
20 (O)	t3 (02/2009)	0,626	0,581	0,688	0,737	0,774	0,808	0,848	0,902	1,008	1,064	1,243	1,394
14 (S)	t4 (09/2009)	0,661	0,814	0,872	0,873	0,883	0,939	0,993	1,092	1,223	1,372	1,621	1,742
24 (S)	t4 (09/2009)	0,7	0,77	0,883	0,899	0,96	0,918	1,004	1,124	1,156	1,446	1,561	1,8
52 (S)	t4 (09/2009)	0,645	0,764	0,845	0,849	0,884	0,901	0,985	1,065	1,154	1,398	1,524	1,698
34 (O)	t4 (09/2009)	0,514	0,663	0,825	0,813	0,888	0,816	0,843	1,001	1,208	1,269	1,483	1,663
13 (O)	t4 (09/2009)	0,713	0,768	0,8	0,817	0,867	0,921	0,963	1,034	1,185	1,401	1,515	1,682
27 (O)	t4 (09/2009)	0,676	0,665	0,736	0,811	0,846	0,901	0,938	0,948	0,986	1,125	1,339	1,512
15 (O)	t4 (09/2009)	0,62	0,644	0,742	0,784	0,843	0,876	0,92	0,905	1,061	1,094	1,286	1,477
19 (O)	t4 (09/2009)	0,663	0,712	0,728	0,765	0,854	0,859	0,901	1,041	1,088	1,229	1,451	1,651
49 (O)	t4 (09/2009)	0,545	0,644	0,673	0,726	0,725	0,779	0,819	0,886	0,958	1,079	1,206	1,408
42 (O)	t4 (09/2009)	0,665	0,734	0,787	0,85	0,906	0,926	0,976	1,044	1,144	1,265	1,48	1,531
48 (O)	t4 (09/2009)	0,557	0,686	0,735	0,787	0,865	0,903	0,934	0,968	1,106	1,294	1,42	1,618

Tabella XII. Valori singoli (cm) dell'altezza delle vertebre (AV) toraciche T1-T12, calcolati per i quattro gruppi di soggetti operati (O) e operati *sham* (S), sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Altezza Vertebrale (AV)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,364	0,353	0,404	0,404	0,395	0,422	0,381	0,411	0,4	0,434	0,434	0,465
14	t1 (10/2008)	0,343	0,366	0,414	0,405	0,373	0,382	0,387	0,461	0,464	0,437	0,436	0,438
15	t1 (10/2008)	0,366	0,395	0,372	0,366	0,395	0,383	0,395	0,376	0,386	0,481	0,437	0,479
16	t1 (10/2008)	0,363	0,394	0,417	0,441	0,396	0,396	0,394	0,456	0,427	0,453	0,487	0,44
17	t1 (10/2008)	0,322	0,337	0,366	0,382	0,397	0,385	0,38	0,373	0,419	0,444	0,55	0,602
18	t1 (10/2008)	0,399	0,39	0,428	0,376	0,399	0,365	0,463	0,424	0,452	0,484	0,484	0,478
25	t1 (10/2008)	0,371	0,35	0,371	0,35	0,371	0,371	0,382	0,382	0,376	0,398	0,426	0,398
27	t1 (10/2008)	0,377	0,368	0,369	0,396	0,381	0,373	0,38	0,393	0,378	0,387	0,384	0,401
16 (S)	t2 (11/2008)	0,401	0,416	0,471	0,437	0,44	0,497	0,517	0,55	0,545	0,56	0,615	0,669
18 (S)	t2 (11/2008)	0,393	0,417	0,442	0,416	0,416	0,446	0,466	0,509	0,533	0,575	0,606	0,635
15 (O)	t2 (11/2008)	0,452	0,441	0,44	0,449	0,523	0,419	0,502	0,493	0,52	0,548	0,586	0,598
22 (O)	t2 (11/2008)	0,384	0,382	0,397	0,426	0,414	0,421	0,417	0,441	0,461	0,472	0,514	0,572
53 (O)	t2 (11/2008)	0,404	0,4	0,425	0,423	0,423	0,447	0,423	0,506	0,497	0,506	0,551	0,531
26 (O)	t2 (11/2008)	0,389	0,41	0,377	0,408	0,434	0,462	0,434	0,42	0,46	0,512	0,53	0,583
43 (O)	t2 (11/2008)	0,366	0,383	0,351	0,389	0,432	0,413	0,449	0,445	0,513	0,507	0,563	0,602
45 (O)	t2 (11/2008)	0,409	0,422	0,451	0,388	0,419	0,419	0,508	0,495	0,565	0,535	0,579	0,587
28 (O)	t2 (11/2008)	0,403	0,388	0,388	0,405	0,462	0,49	0,485	0,462	0,524	0,549	0,551	0,565
41 (O)	t2 (11/2008)	0,372	0,391	0,351	0,401	0,454	0,47	0,449	0,487	0,467	0,528	0,5	0,58
29 (S)	t3 (02/2009)	0,474	0,537	0,517	0,5	0,501	0,542	0,533	0,628	0,605	0,676	0,698	0,698
32 (S)	t3 (02/2009)	0,475	0,507	0,499	0,509	0,516	0,523	0,548	0,591	0,638	0,663	0,691	0,715
51 (S)	t3 (02/2009)	0,538	0,509	0,538	0,531	0,533	0,554	0,554	0,582	0,66	0,703	0,714	0,72
46 (S)	t3 (02/2009)	0,538	0,546	0,559	0,546	0,557	0,559	0,613	0,676	0,726	0,766	0,766	0,739
27 (O)	t3 (02/2009)	0,486	0,566	0,57	0,582	0,546	0,549	0,549	0,622	0,655	0,629	0,649	0,679
15 (O)	t3 (02/2009)	0,549	0,544	0,527	0,533	0,536	0,517	0,556	0,591	0,614	0,639	0,646	0,698
43 (O)	t3 (02/2009)	0,449	0,452	0,457	0,457	0,462	0,515	0,52	0,56	0,574	0,583	0,655	0,674
22 (O)	t3 (02/2009)	0,506	0,528	0,541	0,506	0,511	0,546	0,552	0,621	0,69	0,708	0,726	0,8
50 (O)	t3 (02/2009)	0,531	0,599	0,6	0,631	0,564	0,548	0,576	0,581	0,604	0,686	0,788	0,787
54 (O)	t3 (02/2009)	0,582	0,577	0,532	0,545	0,556	0,571	0,652	0,657	0,66	0,536	0,588	0,63
20 (O)	t3 (02/2009)	0,475	0,458	0,455	0,487	0,458	0,45	0,449	0,473	0,52	0,571	0,59	0,622
14 (S)	t4 (09/2009)	0,545	0,543	0,579	0,556	0,568	0,569	0,606	0,657	0,693	0,737	0,746	0,738
24 (S)	t4 (09/2009)	0,52	0,564	0,638	0,571	0,597	0,619	0,578	0,649	0,716	0,771	0,738	0,809
52 (S)	t4 (09/2009)	0,502	0,546	0,589	0,558	0,545	0,589	0,576	0,621	0,686	0,725	0,74	0,732
34 (O)	t4 (09/2009)	0,534	0,555	0,526	0,568	0,594	0,545	0,637	0,605	0,731	0,695	0,765	0,781
13 (O)	t4 (09/2009)	0,573	0,553	0,564	0,544	0,577	0,581	0,589	0,606	0,583	0,583	0,585	0,719
27 (O)	t4 (09/2009)	0,592	0,543	0,537	0,538	0,581	0,563	0,544	0,521	0,607	0,613	0,663	0,659
15 (O)	t4 (09/2009)	0,585	0,572	0,584	0,565	0,567	0,556	0,562	0,633	0,653	0,675	0,701	0,693
19 (O)	t4 (09/2009)	0,501	0,546	0,539	0,53	0,548	0,596	0,584	0,613	0,627	0,682	0,656	0,696
49 (O)	t4 (09/2009)	0,483	0,489	0,497	0,506	0,493	0,5	0,545	0,542	0,564	0,591	0,621	0,631
42 (O)	t4 (09/2009)	0,512	0,519	0,528	0,519	0,512	0,502	0,521	0,521	0,573	0,606	0,673	0,69
48 (O)	t4 (09/2009)	0,459	0,515	0,527	0,5	0,51	0,543	0,548	0,575	0,583	0,598	0,658	0,696

Tabella XIII. Valori singoli (cm) di Lunghezza Vertebrale Dorsale e Ventrale calcolati su tutta la lunghezza del rachide toracico T1-T12 (LTDRt, LTVRt); valori singoli (cm) di Lunghezza Vertebrale Dorsale e Ventrale calcolati a livello di T1-T6 (LPD1Rt, LPV1Rt) e T7-T12 (LPD2Rt, LPV2Rt). I valori sono calcolati per i quattro gruppi di soggetti, operati (O) ed operati *sham* (S), sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data int.)	Lunghezza Vertebral Totale T1-T12				Lunghezza Vertebrale Parziale T1-T6				Lunghezza Vertebrale Parziale T7-T12			
		LTD Rt	LTV Rt	LVR Media	DS	LPD1 Rt	LPV1 Rt	LVR Media	DS	LPD2 Rt	LPV2 Rt	LVR Media	DS
13	t1 (10/2008)	6,551	6,707	7,05	0,16	2,408	2,529	2,76	0,12	4,143	4,178	4,30	0,13
14	t1 (10/2008)	6,904	7,152			2,691	2,924			4,213	4,228		
15	t1 (10/2008)	7,062	7,043			2,628	2,628			4,434	4,415		
16	t1 (10/2008)	7,48	7,529			2,869	2,875			4,611	4,654		
17	t1 (10/2008)	6,926	7,072			2,861	2,991			4,065	4,081		
18	t1 (10/2008)	7,16	7,123			2,818	2,847			4,342	4,276		
25	t1 (10/2008)	7,109	7,036			2,733	2,773			4,376	4,263		
27	t1 (10/2008)	6,961	7,061			2,716	2,796			4,245	4,265		
16 (S)	t2 (11/2008)	10,179	10,214	9,94	0,26	3,985	3,993	3,93	0,06	6,194	6,221	6,01	0,20
18 (S)	t2 (11/2008)	9,669	9,7			3,848	3,892			5,821	5,808		
15 (O)	t2 (11/2008)	8,434	8,604	8,87	0,47	3,323	3,438	3,55	0,13	5,111	5,166	5,32	0,35
22 (O)	t2 (11/2008)	8,677	8,795			3,491	3,564			5,186	5,231		
53 (O)	t2 (11/2008)	7,586	8,671			3,484	3,585			4,102	5,086		
26 (O)	t2 (11/2008)	8,176	8,272			3,239	3,322			4,937	4,95		
43 (O)	t2 (11/2008)	9,5354	9,642			3,7624	3,733			5,773	5,909		
45 (O)	t2 (11/2008)	9,566	9,667			3,608	3,667			5,958	6		
28 (O)	t2 (11/2008)	9,038	9,027			3,696	3,694			5,342	5,333		
41 (O)	t2 (11/2008)	9,117	9,171			3,566	3,621			5,551	5,55		
29 (S)	t3 (02/2009)	12,002	12,237	12,04	0,33	4,668	4,854	4,79	0,09	7,334	7,383	7,25	0,28
32 (S)	t3 (02/2009)	11,414	11,46			4,717	4,77			6,697	6,69		
51 (S)	t3 (02/2009)	11,974	12,153	11,85	0,86	4,658	4,787	4,69	0,30	7,316	7,366	7,16	0,59
46 (S)	t3 (02/2009)	12,374	12,71			4,825	5,046			7,549	7,664		
27 (O)	t3 (02/2009)	11,319	11,76			4,575	4,738			6,744	7,022		
15 (O)	t3 (02/2009)	11,04	11,19			4,29	4,44			6,75	6,75		
43 (O)	t3 (02/2009)	12,821	13,083			5,224	5,262			7,597	7,821		
22 (O)	t3 (02/2009)	13,552	13,803			5,125	5,188			8,427	8,615		
50 (O)	t3 (02/2209)	11,944	11,949			4,64	4,583			7,304	7,366		
54 (O)	t3 (02/2009)	10,932	11,254			4,523	4,553			6,4095	6,701		
20 (O)	t3 (02/2009)	10,673	10,613			4,214	4,276			6,459	6,337		
14 (S)	t4 (09/2009)	13,085	13,242	13,11	0,23	5,042	5,175	5,09	0,11	8,043	8,067	8,02	0,13
24 (S)	t4 (09/2009)	13,221	13,545			5,13	5,285			8,091	8,26		
52 (S)	t4 (09/2009)	12,712	12,84	11,80	0,50	4,888	5,016	4,63	0,18	7,824	7,824	7,17	0,38
34 (O)	t4 (09/2009)	11,986	12,198			4,519	4,707			7,467	7,491		
13 (O)	t4 (09/2009)	12,666	12,706			4,886	4,92			7,78	7,786		
27 (O)	t4 (09/2009)	11,483	11,561			4,635	4,723			6,848	6,838		
15 (O)	t4 (09/2009)	11,252	11,486			4,509	4,719			6,743	6,767		
19 (O)	t4 (09/2009)	11,942	11,967			4,581	4,636			7,361	7,331		
49 (O)	t4 (09/2009)	10,448	10,562			4,092	4,125			6,356	6,437		
42 (O)	t4 (09/2009)	12,308	12,417			4,868	4,958			7,44	7,459		
48 (O)	t4 (09/2009)	11,873	11,894			4,533	4,61			7,34	7,284		

Tabella XIV. Valori singoli (cm²) della superficie vertebrale (Ave), calcolata sul piano sagittale mediano dei corpi vertebrali toracici T1-T12 per i quattro gruppi di soggetti, operati (O) ed operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data int.)	Superficie Vertebrale Mediana (Ave)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,140	0,142	0,151	0,180	0,171	0,182	0,193	0,233	0,239	0,323	0,362	0,423
14	t1 (10/2008)	0,134	0,149	0,196	0,204	0,193	0,196	0,205	0,280	0,297	0,325	0,345	0,398
15	t1 (10/2008)	0,139	0,167	0,173	0,160	0,180	0,178	0,215	0,234	0,270	0,359	0,375	0,457
16	t1 (10/2008)	0,141	0,168	0,200	0,216	0,208	0,223	0,226	0,285	0,273	0,351	0,455	0,478
17	t1 (10/2008)	0,139	0,160	0,173	0,183	0,213	0,205	0,204	0,222	0,248	0,327	0,416	0,517
18	t1 (10/2008)	0,171	0,175	0,198	0,195	0,197	0,175	0,255	0,241	0,301	0,364	0,408	0,443
25	t1 (10/2008)	0,136	0,154	0,170	0,169	0,184	0,187	0,196	0,234	0,247	0,304	0,350	0,379
27	t1 (10/2008)	0,136	0,151	0,180	0,196	0,189	0,189	0,205	0,221	0,240	0,299	0,310	0,377
16 (S)	t2 (11/2008)	0,222	0,249	0,302	0,309	0,320	0,378	0,386	0,474	0,514	0,618	0,758	0,883
18 (S)	t2 (11/2008)	0,222	0,241	0,287	0,277	0,297	0,311	0,334	0,397	0,485	0,565	0,695	0,812
15 (O)	t2 (11/2008)	0,217	0,229	0,240	0,263	0,334	0,256	0,352	0,340	0,375	0,480	0,588	0,686
22 (O)	t2 (11/2008)	0,197	0,196	0,233	0,257	0,259	0,288	0,292	0,318	0,369	0,404	0,518	0,642
53 (O)	t2 (11/2008)	0,195	0,234	0,259	0,242	0,268	0,292	0,289	0,359	0,384	0,436	0,528	0,324
26 (O)	t2 (11/2008)	0,184	0,203	0,204	0,232	0,266	0,272	0,269	0,280	0,344	0,427	0,521	0,637
43 (O)	t2 (11/2008)	0,201	0,217	0,209	0,248	0,303	0,288	0,342	0,356	0,465	0,543	0,624	0,719
45 (O)	t2 (11/2008)	0,208	0,232	0,251	0,259	0,285	0,283	0,368	0,421	0,521	0,560	0,664	0,756
28 (O)	t2 (11/2008)	0,240	0,224	0,244	0,257	0,283	0,316	0,334	0,344	0,415	0,509	0,557	0,665
41 (O)	t2 (11/2008)	0,206	0,218	0,196	0,248	0,288	0,315	0,314	0,363	0,393	0,519	0,546	0,689
29 (S)	t3 (02/2009)	0,301	0,398	0,447	0,419	0,428	0,449	0,488	0,628	0,642	0,885	1,003	1,142
32 (S)	t3 (02/2009)	0,316	0,391	0,401	0,419	0,434	0,439	0,501	0,551	0,633	0,722	0,900	1,046
51 (S)	t3 (02/2009)	0,380	0,366	0,412	0,425	0,462	0,479	0,527	0,567	0,790	0,852	1,062	1,094
46 (S)	t3 (02/2009)	0,368	0,425	0,469	0,468	0,474	0,517	0,612	0,721	0,833	1,001	1,139	1,182
27 (O)	t3 (02/2009)	0,306	0,363	0,408	0,485	0,493	0,513	0,506	0,611	0,652	0,715	0,863	1,030
15 (O)	t3 (02/2009)	0,329	0,321	0,392	0,409	0,431	0,446	0,518	0,550	0,614	0,716	0,835	1,028
43 (O)	t3 (02/2009)	0,326	0,362	0,414	0,407	0,438	0,500	0,532	0,602	0,696	0,803	0,962	1,046
22 (O)	t3 (02/2009)	0,358	0,425	0,413	0,459	0,492	0,553	0,596	0,721	0,902	1,028	1,216	1,475
50 (O)	t3 (02/2209)	0,328	0,410	0,480	0,523	0,483	0,452	0,508	0,572	0,725	0,904	1,148	1,175
54 (O)	t3 (02/2009)	0,380	0,384	0,410	0,438	0,468	0,458	0,561	0,605	0,677	0,571	0,804	0,829
20 (O)	t3 (02/2009)	0,300	0,281	0,319	0,357	0,349	0,363	0,377	0,438	0,511	0,593	0,717	0,868
14 (S)	t4 (09/2009)	0,376	0,443	0,508	0,483	0,515	0,539	0,612	0,707	0,859	1,011	1,201	1,290
24 (S)	t4 (09/2009)	0,388	0,448	0,563	0,536	0,561	0,560	0,597	0,710	0,877	1,107	1,159	1,470
52 (S)	t4 (09/2009)	0,341	0,424	0,505	0,476	0,487	0,527	0,572	0,654	0,807	1,000	1,124	1,247
34 (O)	t4 (09/2009)	0,301	0,396	0,428	0,461	0,527	0,449	0,530	0,613	0,861	0,902	1,134	1,309
13 (O)	t4 (09/2009)	0,411	0,429	0,443	0,443	0,508	0,540	0,568	0,634	0,698	0,811	0,888	1,198
27 (O)	t4 (09/2009)	0,398	0,378	0,401	0,438	0,493	0,509	0,514	0,488	0,586	0,690	0,910	0,989
15 (O)	t4 (09/2009)	0,391	0,382	0,445	0,464	0,466	0,485	0,522	0,573	0,684	0,740	0,903	1,032
19 (O)	t4 (09/2009)	0,335	0,393	0,390	0,411	0,462	0,523	0,517	0,664	0,677	0,836	0,933	1,148
49 (O)	t4 (09/2009)	0,268	0,315	0,340	0,369	0,361	0,382	0,453	0,493	0,540	0,623	0,765	0,891
42 (O)	t4 (09/2009)	0,353	0,385	0,421	0,440	0,463	0,468	0,512	0,540	0,656	0,772	0,998	1,055
48 (O)	t4 (09/2009)	0,258	0,364	0,388	0,401	0,440	0,490	0,514	0,557	0,639	0,757	0,931	1,133

Tabella XV. Valori singoli (cm³) del volume dei corpi vertebrali (VVe) toracici T1-T12, calcolati per i quattro gruppi di soggetti operati e operati *sham* (S) sottoposti a TAC ai tempi t1-t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Volume del corpo Vertebrale (VVe)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
13	t1 (10/2008)	0,040	0,039	0,048	0,057	0,053	0,060	0,058	0,075	0,075	0,110	0,123	0,154
14	t1 (10/2008)	0,036	0,043	0,064	0,065	0,057	0,059	0,062	0,101	0,108	0,111	0,118	0,137
15	t1 (10/2008)	0,040	0,052	0,051	0,046	0,056	0,054	0,067	0,069	0,082	0,135	0,129	0,172
16	t1 (10/2008)	0,040	0,052	0,065	0,075	0,065	0,069	0,070	0,102	0,091	0,125	0,174	0,165
17	t1 (10/2008)	0,035	0,042	0,050	0,055	0,066	0,062	0,061	0,065	0,082	0,114	0,179	0,244
18	t1 (10/2008)	0,053	0,053	0,067	0,058	0,062	0,050	0,093	0,080	0,107	0,138	0,155	0,166
25	t1 (10/2008)	0,040	0,042	0,050	0,046	0,054	0,055	0,059	0,070	0,073	0,095	0,117	0,118
27	t1 (10/2008)	0,040	0,044	0,052	0,061	0,056	0,055	0,061	0,068	0,071	0,091	0,093	0,119
16 (S)	t2 (11/2008)	0,070	0,081	0,112	0,106	0,111	0,147	0,157	0,205	0,220	0,272	0,366	0,464
18 (S)	t2 (11/2008)	0,068	0,079	0,099	0,091	0,097	0,109	0,122	0,159	0,203	0,255	0,331	0,405
15 (O)	t2 (11/2008)	0,077	0,079	0,083	0,093	0,137	0,084	0,139	0,132	0,153	0,207	0,270	0,322
22 (O)	t2 (11/2008)	0,059	0,059	0,073	0,086	0,084	0,095	0,096	0,110	0,134	0,150	0,209	0,288
53 (O)	t2 (11/2008)	0,062	0,074	0,086	0,080	0,089	0,103	0,096	0,142	0,150	0,173	0,228	0,135
26 (O)	t2 (11/2008)	0,056	0,065	0,060	0,074	0,090	0,099	0,092	0,092	0,124	0,172	0,217	0,291
43 (O)	t2 (11/2008)	0,058	0,065	0,058	0,076	0,103	0,093	0,121	0,124	0,187	0,216	0,276	0,340
45 (O)	t2 (11/2008)	0,067	0,077	0,089	0,079	0,094	0,093	0,147	0,164	0,231	0,235	0,302	0,349
28 (O)	t2 (11/2008)	0,076	0,068	0,074	0,082	0,103	0,121	0,127	0,125	0,171	0,219	0,241	0,295
41 (O)	t2 (11/2008)	0,060	0,067	0,054	0,078	0,103	0,116	0,111	0,139	0,144	0,215	0,214	0,314
29 (S)	t3 (02/2009)	0,112	0,168	0,181	0,164	0,168	0,191	0,204	0,309	0,305	0,470	0,550	0,626
32 (S)	t3 (02/2009)	0,118	0,156	0,157	0,168	0,176	0,180	0,216	0,255	0,317	0,376	0,488	0,587
51 (S)	t3 (02/2009)	0,160	0,146	0,174	0,177	0,193	0,208	0,229	0,259	0,409	0,470	0,595	0,619
46 (S)	t3 (02/2009)	0,155	0,182	0,206	0,201	0,207	0,227	0,295	0,383	0,475	0,602	0,685	0,685
27 (O)	t3 (02/2009)	0,117	0,161	0,182	0,221	0,211	0,221	0,218	0,298	0,335	0,353	0,439	0,549
15 (O)	t3 (02/2009)	0,142	0,137	0,162	0,171	0,181	0,181	0,226	0,255	0,296	0,359	0,424	0,563
43 (O)	t3 (02/2009)	0,115	0,128	0,149	0,146	0,159	0,202	0,217	0,265	0,314	0,368	0,494	0,553
22 (O)	t3 (02/2009)	0,142	0,176	0,176	0,182	0,197	0,237	0,258	0,352	0,489	0,572	0,693	0,926
50 (O)	t3 (02/2209)	0,137	0,193	0,226	0,259	0,214	0,194	0,230	0,261	0,344	0,487	0,710	0,726
54 (O)	t3 (02/2009)	0,174	0,174	0,171	0,187	0,204	0,205	0,287	0,312	0,351	0,240	0,371	0,410
20 (O)	t3 (02/2009)	0,112	0,101	0,114	0,136	0,125	0,128	0,133	0,163	0,209	0,266	0,332	0,424
14 (S)	t4 (09/2009)	0,161	0,189	0,231	0,211	0,230	0,241	0,291	0,364	0,467	0,585	0,704	0,747
24 (S)	t4 (09/2009)	0,158	0,198	0,282	0,240	0,263	0,272	0,271	0,362	0,493	0,670	0,672	0,933
52 (S)	t4 (09/2009)	0,134	0,182	0,233	0,208	0,208	0,244	0,259	0,319	0,434	0,569	0,653	0,717
34 (O)	t4 (09/2009)	0,126	0,172	0,177	0,206	0,246	0,192	0,265	0,291	0,494	0,492	0,681	0,803
13 (O)	t4 (09/2009)	0,185	0,186	0,196	0,189	0,230	0,246	0,263	0,302	0,319	0,371	0,408	0,676
27 (O)	t4 (09/2009)	0,185	0,161	0,169	0,185	0,225	0,225	0,219	0,199	0,279	0,332	0,473	0,512
15 (O)	t4 (09/2009)	0,180	0,171	0,204	0,206	0,207	0,212	0,230	0,285	0,351	0,392	0,497	0,561
19 (O)	t4 (09/2009)	0,132	0,168	0,165	0,171	0,199	0,245	0,237	0,319	0,333	0,448	0,481	0,627
49 (O)	t4 (09/2009)	0,102	0,121	0,133	0,147	0,140	0,150	0,194	0,210	0,239	0,289	0,373	0,441
42 (O)	t4 (09/2009)	0,142	0,157	0,175	0,179	0,186	0,184	0,209	0,221	0,295	0,367	0,527	0,571
48 (O)	t4 (09/2009)	0,093	0,147	0,160	0,157	0,176	0,209	0,221	0,251	0,293	0,355	0,481	0,619

Tabella XVI. Valori medi del volume dei corpi vertebrali (VVe), espressi in mm³, per i soggetti operati (O) ed operati sham (S), appartenenti al gruppo t4.

Numero Coniglio	Gruppo (data intervento)	Gruppo 4 (t4)								
		VVe T1-T12	Media	DS	VVe T1-T6	Media	DS	VVe T7-T12	Media	DS
14 (S)	t4 (09/2009)	4,421	4,385	0,233	1,262	1,251	0,087	3,159	3,134	0,146
24 (S)	t4 (09/2009)	4,815			1,414			3,401		
52 (S)	t4 (09/2009)	4,160			1,210			2,950		
34 (O)	t4 (09/2009)	4,144	3,352	0,332	1,119	1,065	0,109	3,026	2,287	0,244
13 (O)	t4 (09/2009)	3,572			1,233			2,339		
27 (O)	t4 (09/2009)	3,164			1,149			2,015		
15 (O)	t4 (09/2009)	3,496			1,180			2,316		
19 (O)	t4 (09/2009)	3,525			1,080			2,445		
49 (O)	t4 (09/2009)	2,537			0,791			1,746		
42 (O)	t4 (09/2009)	3,214			1,023			2,191		
48 (O)	t4 (09/2009)	3,163			0,943			2,221		

Tabella XVII. Valori singoli del peso totale (grammi) durante la sperimentazione, ai tempi P0 (prima dell'intervento), P1 (14/11/08), P2 (16/12/08), P3 (30/12/08), P4 (12/02/09), P5 (09/04/09), P6 (25/05/09), P7 (01/07/09), P8 (18/09/09), P9 (21/10/09), P10 (18/12/09), P11 (13/01/10) e P12 (28/2/10), ottenuti per tutti i soggetti operati (O) e operati sham (S).

Numero Coniglio	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
1 (O)	1576												
2 (O)	1761												
3 (O)	1490												
4 (O)	1790	2375	2775	3000	3700	3520							
5 (S)	1692												
6 (S)	1471												
7 (O)	1500	2265											
8 (O)	1526												
9 (S)	1769	1865											
10 (O)	1965	2550	3730	3985	4850	5750	6080	6290					
11(O)	1734	2780	3765	4170	4905	5375	5435	5440	5600	5825			
12 (S)	1500	2415	3645	4000	4740	5250	5435	5760	5080	4440			
13 (O)	1526	1955	3300	3445	4050	4425	4230	4475	5030	4680	4765	4790	4995
14 (S)	1717	2720	4000	4230	5000	5390	5650	5840	6245	5670	6000	6025	6365
15 (O)	1525	2445	3540	3930	4700	4980	4690	5175	5850	5620	5340	5440	5390
16 (S)	1900	2930											
17 (O)	1591												
18 (S)	1808	2670											
19 (O)	1875	2560	3445	3815	4620	4985	4930	5045	5530	5550			
20 (O)	1566	2255	3380	3690	4520								
21 (O)	1510	2200	2940	3210									

22 (O)	1756	2360	3340	3650	4485	5060	5240	5585			<i>Cont.</i>	<i>Tab.</i>	<i>XVII</i>
23 (O)	1530												
24 (S)	1524	2355	3460	3750	4380	4960	5030	5200					
25 (S)	1744	2710	3920	4130	4990	5460	5570	5650	5820	5670	5350	5330	5500
26 (O)	1565	1730											
27 (O)	1640	2445	3700	4110	5130	5490	5750	5880	6100	6160	6180	6225	6235
28 (O)	1792	2270											
29 (S)	1820	2620	3870	4150	4860	5080	4980	4760					
30 (O)	1460												
31 (O)	1600												
32 (S)	1654	2590	3680	3960	4810	5150	5370	5195					
33 (O)	1521	2110	2965	3240	3840								
34 (O)	1433	2180	3345	3830	4580	5180	5105	5200	5680	4900	5360	5450	5810
35 (O)	1548	2190	3530	3800	4680	5260	5330	5470					
36 (S)	1573												
37 (O)	1703												
38 (S)	1618	2410	3490	3610	4205	4500	4450	4650	4405	4580	4445	4540	4615
39 (O)	1570	2490	3600	3950	4930	5320	5500	5660	6160	5560			
40 (S)	1540												
41 (O)	1580	1895											
42 (O)	1601	1995	3160	3350	3960	4580	4300	4535	5030	5095	4790	4795	4875
43 (O)	1600	2195	3130	3400	4260	4740	5000	5150					
44 (S)	1770	2820	4020	4305	5155	5400	5755	5860	6025	6100	6120	6085	6105
45 (O)	1689	2150											
46 (S)	1342	2870	4030	4435	5290								
47 (O)	1710												
48 (O)	1626	2440	3530	3800	4510	4920	5180	5620	5880	5780	5750	5720	5735
49 (O)	1429	2165	3200	3640	4495	4790	5010	5235	5500	4835	5205	5360	5525
50 (O)	1412	1730	2790	3080	3580								
51 (S)	1734	2660	3605	3940	4565								
52 (S)	1533	2400	3310	3460	3920	4230	4290	4345	4380	4575	4470	4420	4385
53 (O)	1765	2100											
54 (O)	1685	2420	3180	3380	4010								

Tabella XVIII. Valori medi di PO_2 , PCO_2 , TCO_2 , HCO_3 , pH , e sO_2 , ricavati dai valori singoli dell'emogas profilo di soggetti operati (O) e operati sham (S) alle date sotto riportate.

MISURE		14.11.08 [1]	30.12.08 [2]	12.02.09 [3]	9.04.09 [4]	25/5/09 [5]	1/7/09 [6]	18/9/09 [7]
PCO_2	Media (O)	44,9	37,5	35,4	33,5	30,8	32,4	29,2
	DS	7,7	3,9	4,2	7,6	2,2	4,0	2,6
	Media (S)	44,9	37,5	35,4	33,5	30,8	32,4	29,2
	DS	4,3	1,3	2,4	4,8	1,4	4,4	1,7
PO_2	p	0,04	0,2	0,10	0,5	0,2	0,2	0,10
	Media (O)	62,7	58,8	58,2	71,3	60,1	74,7	90,0
	DS	15,9	16,6	10,6	11,1	10,0	19,3	18,2
	Media (S)	43,0	43,0	55,8	59,0	66,0	48,8	98,3
TCO_2	DS	1,4	6,4	16,3	18,5	20,2	18,4	24,5
	p	0,01	0,03	0,30	0,10	0,26	0,01	0,21
	Media (O)	25,375	24,556	22,333	21,111	21,444	20,444	22,778
	DS	3,701	3,167	3,674	4,485	4,003	3,206	4,177
HCO_3	Media (S)	30,667	24,467	26,333	22,500	21,167	22,000	21,333
	DS	5,132	1,071	3,077	3,146	2,787	2,683	2,338
	p	0,05	0,37	0,01	0,20	0,41	0,09	0,10
	Media (O)	24,175	23,389	21,278	20,267	19,600	19,367	21,800
SO_2	DS	3,285	3,049	3,604	4,208	2,386	3,180	4,024
	Media (S)	29,067	23,350	25,250	21,617	20,383	21,050	20,533
	DS	4,937	1,063	2,950	2,838	2,822	2,503	2,359
	p	0,05	0,35	0,01	0,20	0,17	0,07	0,11
pH	Media (O)	89,833	86,778	89,444	93,222	87,889	93,111	96,889
	DS	6,882	11,009	3,972	3,492	8,710	5,510	2,369
	Media (S)	79,000	77,600	87,000	85,333	89,500	80,167	97,833
	DS	0,000	8,204	10,218	14,692	10,173	12,090	1,169
pH	p	0,01	0,09	0,26	0,13	0,32	0,02	0,24
	Media (O)	7,399	7,409	7,410	7,394	7,416	7,402	7,458
	DS	0,039	0,042	0,029	0,059	0,060	0,033	0,062
	Media (S)	7,416	7,402	7,461	7,418	7,426	7,422	7,450
pH	DS	0,037	0,024	0,028	0,048	0,049	0,026	0,061
	p	0,48	0,42	0,00	0,14	0,22	0,05	0,18

Tabella XIX. Valori di misure ecocardiografiche, realizzate a un anno dall'intervento chirurgico per 16 soggetti soggetti operati (O) e operati *sham* (S).

	MISURE 2D M MODE											AORTA		POLMONARE	
	Diastole (mm)			Sistole (mm)			FA (%)	FE (%)	AS (mm)	Ao (mm)	AS/Ao	Vel Max (m/s)	Gpmax (mmHg)	Vel max (m/s)	Gpmax (mmHg)
	SivD	DVSD	PPVSD	SivS	DVSS	PPVS									
49 (O)	2,6	14,9	3,7	4,1	14,3	2,4	30	62	10	7	1,4	0,7	2,1	0,5	1,1
48 (O)	4,1	15,5	4,1	3,6	14,2	3,1	31	62	10,6	9,3	1,1	0,8	2,8	0,6	1,4
42 (O)	3,1	16,9	4,5	3,8	11,1	4,8	35	67	11,3	7,6	1,4	0,42	0,7	0,64	1,7
39 (O)	3,6	17	3,4	4,1	12,7	3,9	30	59	10,3	9,7	1	0,88	3,1	0,84	2,8
34 (O)	3,4	18	3,2	3,9	13,2	3,9	36	69	11,6	8,4	1,3	0,78	2,4	0,66	1,8
27 (O)	2,4	12,7	3,2	3,7	6,7	5,2	47	83	11,1	8,3	1,3	1	4	0,7	2
19 (O)	3,2	15,5	3,2	3	10,3	3,9	33	66	12,2	8,7	1,4	0,7	2,1	0,77	2,4
15 (O)	2,5	16,3	2,6	4,4	12,7	4,7	39	73	10,9	7,8	1,3	0,42	0,7	0,4	0,6
13 (O)	2,6	14,3	3,5	4,5	8,2	4,3	43	78	9,4	6,6	1,4	0,8	2,1	0,84	2,8
Media	3,06	15,68	3,49	3,90	11,49	4,02	36,00	68,78	10,82	8,16	1,29	0,72	2,22	0,66	1,84
DS	0,47	1,22	0,41	0,33	2,15	0,65	4,67	6,20	0,66	0,80	0,11	0,14	0,76	0,11	0,58
52 (S)	3,2	14,7	3,2	4,3	10,6	3,4	30	60	9,4	7,5	1,2	0,9	3,3	0,6	1,4
44 (S)	4,4	14,5	3,4	4,7	9,9	4,4	32	64	11,7	8,4	1,3	0,76	2,4	0,6	1,5
38 (S)	3	13,8	3,9	4,1	11,3	3,8	30	60	10,6	6,4	1,4	0,9	3,7	0,76	2,3
25 (S)	3,4	17,6	3,4	4,1	11,9	4,4	32	64	11,1	7,5	1,4	0,9	3,5	0,62	1,6
14 (S)	3,4	16,6	4,1	4,7	11,2	4,7	33	72	9,9	7,9	1,2	0,5	1,1	0,9	3,4
12 (S)	3,1	18,1	3,7	3,6	14,7	4,4	20	42	12,8	7,3	1,7	0,7	1,9	0,56	1,3
11 (S)	3,2	14,9	3	4,3	10,5	4,5	31	63	9,1	8,4	1	0,9	3,2	0,7	2
Media	3,39	15,74	3,53	4,26	11,44	4,23	29,71	60,71	10,66	7,63	1,31	0,79	2,73	0,68	1,93
DS	0,33	1,55	0,28	0,32	1,13	0,39	3,17	6,33	0,95	0,43	0,13	0,12	0,85	0,10	0,62
<i>p</i>	0,11	0,47	0,43	0,05	0,48	0,28	0,01	0,04	0,39	0,12	0,40	0,21	0,17	0,41	0,41

Tabella XX. Pesì (gr) e volumi (ml) di cuore e polmoni, in fissato e a fresco, in operati (O) e operati *sham* (S).

Gruppi	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
<i>G1 (controllo)</i>	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone
3	17,31	4,79	12,52	18,98	5,25	13,73	25,5	4	21,5	23	5	18
8	17,89	4,6	13,29	18,11	4,42	13,69	25	5	20	21	5	16
17	16,47	5,58	10,89	18,9	6,35	12,55	23	8	15	23,5	7	16,5
47	20,65	6,13	14,52	20,55	6,08	14,47	29	5,5	23,5	23	6,5	16,5
Media	18,1	5,3	12,8	19,1	5,5	13,6	25,6	5,6	20,0	22,6	5,9	16,8
DS	1,810	0,711	1,519	1,022	0,873	0,792	2,496	1,702	3,629	1,109	1,031	0,866
<i>G2 (+15 gg)</i>	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone
5 (S)	18,56	6,07	12,51	19,66	6,35	13,31	35,5	5,5	30	26,5	8	18,5
6 (S)	19,51	8,31	11,2	21,79	8,23	13,56	20	8,5	11,5	26,5	8	18,5
36 (S)	18,06	6,44	11,62	17,58	6	11,58	39	6	33	25,5	6	19,5
40 (S)	19,16	6,86	12,3	20,63	5,58	15,05	29	7	22	25,5	6	19,5
Media	18,8	6,9	11,9	19,9	6,5	13,4	30,9	6,8	24,1	26,0	7,0	19,0
DS	0,41	0,56	0,40	1,04	0,68	0,74	5,10	0,80	5,90	0,40	0,80	0,40
1 (O)	16,69	5,37	11,32	16,95	5,61	11,34	36	5	31	22,5	7	15,5
2 (O)	19,08	6,19	12,89	19,09	6,35	12,74	37	6	31	23,5	7,5	16
23 (O)	18,74	9,54	9,2	21,18	9,35	11,83	20	9	11	25,5	9,5	16
30 (O)	10	4	6	11,85	3,14	8,71	11	4	7	16,5	3	13,5
31 (O)	19,26	9,15	10,11	20,81	8,75	12,06	20	10	10	27	9	18
37 (O)	17,65	8,22	9,43	16,16	5,92	10,24	26,5	8	18,5	23	7	16
Media	16,9	7,1	9,8	17,7	6,5	11,2	25,1	7,0	18,1	23,0	7,2	15,8
DS	2,37	1,89	1,62	2,69	1,69	1,12	8,08	2,00	8,75	2,33	1,50	0,89
<i>G3 (+30 gg)</i>	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone
9 (S)				26,79	7,85	18,44	45,5	6,5	39	31	8,5	22,5
16 (S)	23,45	9,01	14,44	27,22	8,8	18,42	32	10	22	36	8,5	27,5
18 (S)	19,74	8,5	11,24	22,39	8,37	14,02	30,5	8,5	22	26	8,5	17,5

<i>G6 (+1 a)</i>	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone
11 (S)	24,4	10,4	14	26,94	10,04	16,9	28,2	10	18,2	31,28	12,22	19,06
12 (S)	20,6	8,8	11,8	23,39	8,62	14,77	21,8	7,2	14,6	22,39	6,74	15,65
Media	22,5	9,6	12,9	25,2	9,3	15,8	25	8,6	16,4	26,8	9,5	17,4
SD	2,69	1,13	1,56	2,51	1,00	1,51	4,53	1,98	2,55	6,29	3,87	2,41
19 (O)	24,8	10	14,8	30,19	9,86	20,33	39,2	11,6	27,6	35,83	9,6	26,23
39 (O)	23,4	10,6	12,8	27	10,74	16,26	29	10,2	18	28,79	10,06	18,73
Media	24,1	10,3	13,8	28,6	10,3	18,3	34,1	10,9	22,8	32,3	9,8	22,5
SD	0,99	0,42	1,41	2,26	0,62	2,88	7,21	0,99	6,79	4,98	0,33	5,30
<i>G7 (+16 m)</i>	PESO FRESCO (g)			PESO FISSATO (g)			VOLUME FRESCO (ml)			VOLUME FISSATO (ml)		
	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone	Cuore-Polmoni	Cuore	Polmone
14 (S)	22,6	10,2	12,4	29,93	10,5	19,43	31,4	14	17,4	32,63	9,12	23,51
25 (S)	35,2	11,6	23,6	33,94	11,98	21,96	34,6	14,4	21,2	35,77	13,39	22,38
38 (S)	18,8	8,8	10				24,8	8,4	16,4			
44 (S)	22,6	11,4	11,2	28,45	12,13	16,32	30,2	12,8	17,4	27,69	10,48	17,21
52 (S)				25,09	9,72	15,37				25,48	8,12	17,36
Media	24,8	10,5	14,3	29,4	11,1	18,3	30,3	12,4	18,1	30,4	10,3	20,1
SD	7,16	1,29	6,28	3,67	1,17	3,01	4,08	2,75	2,12	4,67	2,29	3,30
13 (O)	18	7,2	10,8	22,33	7,2	15,13	23,6	6,8	16,8	22,89	6,43	16,46
15 (O)	28,8	12	16,8	33,05	11,5	21,55	36,4	14,6	21,8	34,35	10,41	23,94
27 (O)	23	10,4	12,6	28,79	11,1	17,69	28,8	10,2	18,6	27,12	10,5	16,62
34 (O)	23,6	11,2	12,4	30,05	11,19	18,86	30,2	10,8	19,4	30,32	9,7	20,62
42 (O)	23,6	9,6	14	32,33	9,71	22,62	39,2	9,2	30	37,64	8,18	29,46
48 (O)	23	10	13	30,87	10,68	20,19	31,8	13,4	18,4	33,32	11,86	21,46
49 (O)	16,8	7,8	9	21,92	7,64	14,28	26,4	8,8	17,6	22,37	6,37	16
Media	22,4	9,7	12,7	28,5	9,9	18,6	30,9	10,5	20,4	29,7	9,1	20,7
SD	3,98	1,73	2,45	4,56	1,77	3,14	5,45	2,70	4,53	5,84	2,12	4,91
Media	21,0	9,2	11,8	22,1	8,8	13,3	27,1	7,7	19,5	26,8	8,7	18,1
DS	1,40	0,35	1,06	1,28	0,45	0,90	0,50	0,12	0,42	1,14	1,66	0,63
10 (S)	26,6	12	14,6	27,28	11,99	15,29	34,2	10,6	26,6	33,03	12	21,03
22 (S)	23,6	10,2	13,4	23,86	9,41	14,45	31	7,8	23,2	26,75	9,24	17,51
35 (S)	24,4	11,2	13,2	27,21	11,06	16,15	22,8	8	14,8	27,23	9,17	18,06
43 (S)	21	5,8	15,2	20,89	8,55	12,34	29	8,6	20,4	23,92	7,9	16,02
Media	23,9	9,8	14,1	24,8	10,3	14,6	29,3	8,8	21,3	27,7	9,6	18,2
DS	2,31	2,77	0,96	3,06	1,56	1,63	4,80	1,28	4,99	3,82	1,73	2,10

Tabella XXI. Valori di pesi (gr) e volumi (ml) di cuore-polmoni, cuore e polmoni, ottenuti su materiale fissato, di soggetti operati (O) e operati *sham* (S), appartenenti ai gruppi di soppressione I-VII.

MISURE		gr.1	gr.2	gr.3	gr.4	gr.5	gr.6	gr.7
PESO Cuore	<i>Sham</i>	5.5	6.5	8.3	10.9	8.8	9.3	11.1
	<i>Operati</i>	5.5	6.5	7.3	9	10.3	10.3	9.9
PESO Polmone	<i>Sham</i>	13.6	13.4	17	26.5	22.1	25.2	29.4
	<i>Operati</i>	13.6	11.2	22.8	30.8	24.8	28.6	28.5
VOLUME Cuore	<i>Sham</i>	5.9	7	8.5	8.9	8.7	9.5	10.3
	<i>Operati</i>	5.9	7.2	7.7	7	9.6	9.8	9.1
VOLUME Polmone	<i>Sham</i>	16.8	19	22.5	16.9	18.1	17.4	20.1
	<i>Operati</i>	16.8	15.8	18.1	24	18.2	22.5	20.7

Tabella XXII. Valutazione preliminare con *grading* di un lobo polmonare dei conigli operati (O) e operati *sham* (S) appartenenti ai gruppi di soppressione I-VII.

TABELLA DI VALUTAZIONE PRELIMINARE dei POLMONI dei CONIGLI						
Numero vetrino	Morf. normale	Coinvolgimento dell'interstizio (inteso come ispessimento pareti alveolari) + lieve ++ medio +++ grave ++++ molto grave	Coinvolgimento del lume alveolare (inteso come presenza essudato liquido o cellulare) + lieve ++ medio +++ grave ++++ molto grave	Coinvolgimento dei bronchi/bronchioli + lieve ++ medio +++ grave ++++ molto grave	Tipologia di infiltrato	Note
3M P4		++	+			Quadro +/- grave ad aree sparse
8M P4		++	+		Balt reattivo	
17M P4		+++	++		Balt reattivo	
47M P4		++++	++		Iperemia diffusa	Sangue anche nei bronchi
1M/S P4		+	++			
2M/S P4		+	+++			Aree di atelettasia "vera"
5M/S P4		++/+	++			Aree di quadro grave
6M/S P4		+	++			Aree di atelettasia "vera"
23M/S P4		++				
30M/S P4		++				
31M/S P4		++	++	+		Rari megacariociti
36M/S P4		+	++ edema	++	Infiltrato infiammatorio peribronchiolare (linfociti e gr. neutrofil)	foto
37M/S P4		+	+			
40M/S P4		+	++ edema		Balt reattivo; infiltrato mononucleati peribronchiolare	
7 I P4		+++		+		Congestione; numerosi megacariociti; foto
9 I P4		++++	+	+		Congestione ++; foto
26 I P4		+++	+		Infiltrato granulocitario – neutrofil e acidofili	
16 I P4		++			Infiltrato granulocitario	
18 I P4		+++			Infiltrato granulociti eosinofili	
53 I P4		+++	+		Balt reattivo; infiltrato eosinofili e neutrofil	
45 I P4		+++	+	+	Infiltrato granulocitario e linfocitario	Presenza di megacariociti
41 I P4		+++	+	+	Balt reattivo; granulociti neutrofil e linfociti	
28 I P4		++			Infiltrato granulociti neutrofil	
20 II P4		+				Congestione modesta
33 II P4		+			Balt reattivi; piccoli focolai linfocitari	
46 II P4		+++	+		Balt molto reattivi	
50 II P4		+			Rari eosinofili perivasali	
51 II P4		++			Balt molto reattivi;	foto

54 II P4		++			focolai linfocitari e presenza granulociti nei vasi Modesta reattività balt	
10 III P4		++			Balt molto reattivi con reclutamento linfociti nella mucosa bronchiale	
22 III P4		++			Balt reattivi; modesto infiltrato gr. acidofili	
29 III P4		++			Balt molto reattivo	
32 III P4		++			Balt molto reattivo	
24 III P4		+			Balt reattivo	
43 III P4		++			Balt reattivo; presenza di piccoli focolai di linfociti	
35 III P4		+++			Balt reattivo; numerosi focolai linfocitari e linfociti infiltranti	
12 IV P4		++			Piccoli focolai linfocitari	
39 IV P4		++/+++			Balt molto reattivo	
19 IV P4		+			Balt reattivo	
11 IV P4		++				
38 V P4		++				Modesta congestione Atelettasia "vera"
44 V P4		+			Balt reattivi	
34 V P4		++ diffuso	+	+	Balt reattivi; alcuni focolai linfocitari	Piccole aree congeste Atelettasia "vera"
15 V P4		+				Modestissima atelettasia "vera"
25 V P4	+					Modestissima atelettasia "vera"
14 V P4	+			+	Balt reattivi	Modestissima atelettasia "vera"
13 V P4		+++	+			congestione
48 V P4	+					
42 V P4		+		+	Balt reattivi	
49 V P4		++			Balt reattivi	
27 V P4		+++	+	+	Balt reattivi	
52 V P4		++				Atelettasia "vera"

Appendice

II parte

Materiale e Metodi

Il parte

Misurazione e confronto con i valori di referenza delle dimensioni toraciche in bambini prepuberi, affetti da scoliosi ed operati prima del compimento del nono anno,– Ventuno pazienti con scoliosi infantile o ‘juvenile’, senza anomalie morfologiche e/o fusioni delle coste, sono stati sottoposti ad un’artrodesi vertebrale prima del compimento del nono anno di età. Sistemi come il VEPTR (“*Vertebral Prosthetic Titanium Rib*”) non erano disponibili sul mercato al tempo della chirurgia espressa e nessun paziente ha beneficiato, inoltre, dell’impianto dei “*Growing Rods*”.

I dati, qui presentati e discussi, sono stati ottenuti dalle radiografie pre e post-operatorie, le quali, pertanto, sono state valutate in retrospettiva. Ogni paziente ha beneficiato di radiografie antero-posteriori e laterali della colonna vertebrale *in toto*, pelvi inclusa.

Le misure sul piano coronale sono state eseguite secondo il metodo di Cobb⁷⁷. La lunghezza della colonna toracica (LVRt), la lunghezza della colonna lombare (LVRlo), la lunghezza della colonna toraco-lombare (LVRtot = LVRt+LVRlo), la larghezza della pelvi (LP), la larghezza del torace (LL) e la profondità dello stesso (DV) sono state misurate in tutti i pazienti al termine dell’accrescimento scheletrico. Tali dati sono stati confrontati con i valori di referenza secondo Emans *et al* (2005)¹⁷ per poter valutare gli effetti della chirurgia e della deformazione scoliotica sulle dimensioni della colonna vertebrale e del torace, raggiunte al termine dell’accrescimento scheletrico.

I valori di LVRt ed LVRlo sono stati ottenuti misurando, rispettivamente, la distanza tra il *plateau* vertebrale superiore di T1 e quello inferiore di T12, e la distanza tra il *plateau* vertebrale superiore di L1 e quello inferiore di L5. Le misure di LVRtot sono state ottenute misurando la distanza tra il *plateu* vertebrale superiore di T1 e quello inferiore di L5 e tali misure corrispondono alla somma

delle distanze LVRt e LVRlo. Il valore di LP è stato ottenuto misurando la distanza tra le superfici corticali interne dell'osso iliaco, nella sua parte più larga. Il valore di LL è stato ottenuto misurando la distanza tra le superfici corticali interne di due coste corrispondenti, nella porzione più larga della cassa toracica. LVRt, LVRlo, LVRtot, LP e LL sono stati calcolati sulle radiografie antero-posteriori della colonna vertebrale e della pelvi. La misura di DV è stata ottenuta misurando, sulle radiografie laterali della colonna vertebrale, la distanza tra la superficie corticale posteriore dello sterno e la superficie corticale anteriore della parte posteriore della costa a livello della sesta vertebra toracica. Tutte le misure sono state effettuate da un unico esaminatore al fine di ridurre al massimo gli errori "inter-observer".

Dieci pazienti su ventuno hanno beneficiato di un test di funzionalità respiratoria. Con questo test é stato possibile analizzare la capacità vitale totale (VC), il volume espiratorio forzato a 1 secondo (FEV_1), il volume residuo (RV) e la capacità polmonare totale (TL). I pazienti sono stati inoltre classificati in funzione del sesso, del tipo di chirurgia e del numero di segmenti vertebrali inclusi nella artrodesi.

Risultati

Il parte

Risultati delle misurazioni e confronti con i valori di referenza delle dimensioni toraciche in bambini prepuberi, affetti da scoliosi ed operati prima del compimento del nono anno – Undici pazienti di sesso femminile (52.4%) e dieci di sesso maschile (47.6%) sono stati studiati. L'età media di questi pazienti al momento dell'intervento chirurgico era di 5.9 anni (range: 1.2-8.2). Tutti i pazienti studiati avevano acquisito la maturità scheletrica al momento dell'ultima visita di controllo clinico-radiografico. La durata media del *follow-up* è stata di 11.6 anni (range: 5-18.8).

Undici pazienti presentavano una scoliosi di tipo congenito (52.4%), cinque una scoliosi di origine neuromuscolare (23.8%), tre una scoliosi legata ad una sindrome genetica (14.3%) e due presentavano una scoliosi secondaria a neurofibromatosi di tipo I (9.5%).

Nove pazienti sono stati operati di artrodesi vertebrale posteriore con o senza l'impianto di strumentazione vertebrale (42.9%), e dodici (57.1%) hanno beneficiato di una chirurgia anteriore e posteriore. Il numero medio di segmenti vertebrali coinvolti nella fusione è stato di 10.2 (range: 2-17).

La fusione ossea è avvenuta in tutti i bambini sottoposti ad intervento chirurgico, indipendentemente dal tipo di procedura chirurgica effettuata. Tuttavia, cinque bambini (23.8%) hanno necessitato di interventi chirurgici supplementari per l'aggravarsi della deformazione (quattro casi) e per un processo infettivo subentrato successivamente (un caso).

La Tabella I^a riassume la diagnosi, la gravità delle deformazioni vertebrali, il tipo di procedura chirurgica realizzata e l'estensione dell'artrodesi vertebrale.

Angolo di Cobb: L'angolo di Cobb pre-operatorio era di 81.5° (range: 58°-156°) nei pazienti di sesso maschile e di 61.5° (range: 32°-98°) nei pazienti di sesso femminile. Dopo l'intervento chirurgico, l'angolo di Cobb era di 47.1° (range: 31°-59°) nei pazienti di sesso maschile e di 41.2° (range: 23°-52°) in quelli di sesso femminile. L'angolo di Cobb, misurato durante l'ultima visita di controllo, era di 59.3° (range: 49°-84°) nei pazienti di sesso maschile e di 55.5° (range: 30°-80°) in quelli di sesso femminile.

Misure di LVRt, LVRlo e LVRtot: Al termine dell'acrescimento scheletrico, la lunghezza media di LVRt era di 20 cm (range: 14.6-34.5) per i pazienti di sesso maschile e di 19.6 cm (range: 7.7-25.8) per i pazienti di sesso femminile. La lunghezza media di LVRlo era di 13.8 cm (range: 9.5-17.8) per i pazienti di sesso maschile e di 13.2 cm (range: 8.1-18.8) per i pazienti di sesso femminile. La lunghezza media di LVRtot era di 32.5 cm (range: 24.6-40.1) per i pazienti di sesso maschile e di 32.8 cm (range: 15.8-44.6) per i pazienti di sesso femminile.

In generale, la distanza LVRt era ridotta in 15 pazienti (7 maschi ed 8 femmine), aumentata in due (1 maschio ed 1 femmina) e normale in 4 (2 maschi e 2 femmine). La distanza LVRlo era ridotta in 14 pazienti (7 maschi e 7 femmine), aumentata in due pazienti di sesso femminile e normale in 5 (3 maschi e 2 femmine). La distanza LVRtot era ridotta in 18 pazienti (9 di sesso maschile e 9 di sesso femminile), aumentata in un paziente di sesso femminile e normale nei rimanenti 2 (1 maschio ed 1 femmina).

Misure di LP, LL e DV: A maturità scheletrica, la lunghezza della distanza LP era di 12.7 cm (range: 11.1-16.3) per i pazienti di sesso maschile e 12.2 cm (range: 8-14.3) per i pazienti di sesso femminile. La distanza LL era di 24 cm (range: 19.6-29.2) per i pazienti di sesso maschile e 22.1 cm (range: 16-27.6) per i pazienti di sesso femminile. La distanza DV era di 8.7 cm (range: 7.1-10.5) per i pazienti di sesso maschile e 9.4 cm (range: 6.3-11.5) per i pazienti di sesso femminile.

In generale, a maturità scheletrica, la distanza LL era diminuita in 10 pazienti (5 di sesso maschile e 5 di sesso femminile), aumentata in un paziente di sesso femminile e normale nei rimanenti 10 pazienti (5 di sesso maschile e 5 di sesso femminile). La distanza DV era diminuita in 19 pazienti (10 maschi e 9 femmine) e normale nei restanti due (1 maschio ed una femmina).

I risultati di LVRt, LVRlo, LL, DV e LVRtot sono stati confrontati con i valori di referenza pubblicati da Emans *et al.* nel 2005¹⁷. I risultati sono riassunti nella Tabella II^a. La Tabella III^a riporta i dati sulla funzionalità respiratoria di dieci pazienti sul totale di 21 (47.6%).

Gli effetti della chirurgia vertebrale sulle distanze LP, LL, DV, LVRt, LVRlo e LVRtot di bambini, operati prima e dopo i sei anni di età, non hanno evidenziato delle differenze significative ($p > 0.05$).

I pazienti, operati di artrodesi vertebrale per via posteriore e quelli operati per via anteriore e posteriore, hanno evidenziato delle differenze significative riguardanti LP ($p = 0.02$) e LL ($p = 0.006$). I pazienti, i quali hanno avuto un'artrodesi, che interessava 10 o più vertebre, e quelli con un'artrodesi interessante meno di 9 vertebre, presentano delle differenze significative riguardanti LL ($p = 0.01$) e LVRtot ($p = 0.01$). La Tabella IV^a riassume tutte le misure.

Tabella

Il parte

Tabella I^a. Sesso dei pazienti, diagnosi, gravità ed estensione della deformità scoliotica, età al momento della chirurgia, tipo di chirurgia e numero di vertebre fuse. Cong.: scoliosi congenita; NF-1: Neurofibromatosi di Tipo-1; Syndr.: Scoliosi secondaria ad una sindrome genetica; NM: Scoliosi neuromuscolare. A, P: Chirurgia per via anteriore e posteriore; P: Chirurgia per via posteriore

Pazienti di sesso femminile	Diagnosi	Curva scoliotica	Età al momento della fusione	Numero di vertebre fuse	Tipo di chirurgia
1	Cong.	T4-T10; 75°	8.2	7 (T5-11)	A,P
2	NF-1	T2-T7; 60°	7.9	7 (T1-7)	A,P
3	Cong.	T6-T12;	6.9	12 (T6-S)	A,P
4	Cong.	T1-T7; 58°	1.2	5 (T2-6)	P
5	Syndr.	T5-T12; 77°	8.2	11 (T12-L1)	A,P
6	NF-1	T4-T9; 60°	7.3	9 (T3-12)	A,P
7	Cong.	T7-T9; 32°	1.3	2 (T8-9)	P
8	NM	T7-L3; 71°	7.9	17 (T2-S)	P
9	Cong.	T8-L3; 58°	5	16 (T3-S)	P
10	Cong.	T3-L3; 98°	2.5	14 (T2-L3)	A,P
11	Cong.	T5-L3; 62°	6.1	11 (T5-L3)	P
Pazienti di sesso femminile	Diagnosi	Curva scoliotica	Età al momento della fusione	Numero di vertebre fuse	Tipo di chirurgia
12	NM	T6-L5; 156°	7.9	15 (T3-S)	A,P
13	Syndr.	T9-L3; 84°	5.3	7 (T9-L3)	A,P
14	Cong.	T5-L1; 58°	6.9	13 (T2-L2)	P
15	NM	T8-L2; 73°	8.3	5 (T9-L1)	A,P
16	Cong.	T1-T9; 58°	5.4	9 (T2-10)	P
17	Syndr.	T6-L1; 79°	3.3	14 (T1-L2)	A,P
18	NM	T5-L1; 104°	7.9	10 (T4-L1)	A,P
19	NM	T5-L1; 60°	6.5	10 (T4-L1)	A,P
20	Cong.	T6-L1; 80°	8.2	10 (T5-L2)	P
21	Cong.	T2-T12; 63°	1.9	11 (T2-T12)	P

Tabella II^a. Valori normali e valori osservati per LP, LL, DV, LVRt, LVRlo e LVRtot.

Pt.		LP	LL (norm.)	LL (oss.)	DV (norm.)	DV (oss.)	LVRt (norm.)	LVRt (oss.)	LVRlo (norm.)	LVRlo (oss.)	LVRtot (norm.)	LVRtot (oss.)
1	F	14.3	25.1-32.7	21.8	13.5-19.1	9.2	26.9-33.4	20.6	16.3-20.2	15.7	43.4-53.4	36.3
2	F	14.1	25.1-32.7	26.8	13.5-19.1	6.3	26.9-33.4	25	16.3-20.2	14.8	43.4-53.4	39.8
3	F	14	25.1-32.7	21.6	13.5-19.1	9.6	26.9-33.4	15.7	16.3-20.2	11	43.4-53.4	26.7
4	F	12.6	21.7-29.3	27.6	11.6-17.1	10.7	23-29.4	23.8	13.8-17.6	11.3	36.9-46.8	35.1
5	F	13.7	23.4-31	16	12.6-18.1	8.8	24.9-31.4	17.3	15-18.9	12.1	40.2-50.1	29.4
6	F	13.2	23.4-31	21.4	12.6-18.1	11.3	24.9-31.4	20.9	15-18.9	17.7	40.2-50.1	38.6
7	F	12.7	21.7-29.3	24.7	11.6-17.1	10.5	23-29.4	25.8	13.8-17.6	18.8	36.9-46.8	44.6
8	F	10.3	18.3-25.8	20.1	9.7-15.1	8.8	19-25.5	17.1	11.2-15	13	30.4-40.3	30.1
9	F	11.1	20-27.6	19.9	10.6-16.1	11.5	21-27.4	18.9	12.5-16.3	8.4	33.7-43.6	27.3
10	F	10.1	18.3-25.8	20.1	9.7-15.1	8.6	19-25.5	7.7	11.2-15	8.1	30.4-40.3	15.8
11	F	8	14.8-22.4	23	7.7-13.2	7.8	15.1-21.5	22.6	8.6-12.5	14	23.9-33.8	36.6
12	M	11.4	21.8-29.3	21.6	11.6-17.1	8.5	22.5-29	18.3	13.2-17.1	11.2	35.9-45.8	29.5
13	M	12.6	23.5-31.1	25.6	12.6-18.1	8.2	24.5-30.9	15.1	14.5-18.4	9.5	39.2-49.1	24.6
14	M	12.1	23.5-31.1	22.1	12.6-18.1	7.1	24.5-30.9	14.6	14.5-18.4	13.8	39.2-49.1	28.4
15	M	12.2	23.5-31.1	25.4	12.6-18.1	7.1	24.5-30.9	21.2	14.5-18.4	14.5	39.2-49.1	35.7
16	M	12.3	23.5-31.1	26.4	12.6-18.1	10.5	24.5-30.9	22.3	14.5-18.4	17.8	39.2-49.1	40.1
17	M	14.6	26.9-34.5	21.4	14.5-20.1	8.5	28.4-34.9	17	17.1-21	15.5	45.7-55.7	32.5
18	M	16.3	>34.5	24.5	>20.1	9.1	>34.9	24.8	>21	14.4	>55.7	39.2
19	M	11.1	21.8-29.3	19.6	11.6-17.1	8.2	11.6-17.1	17	13.2-17.1	11.6	35.9-45.8	28.6
20	M	12.4	23.5-31.1	29.2	12.6-18.1	10.1	24.5-30.9	34.5	14.5-18.4	12.5	39.2-49.1	34.5
21	M	11.6	21.8-29.3	24.4	11.6-17.1	9.5	11.6-17.1	15.4	13.2-17.1	16.9	35.9-45.8	32.3

Tabella III^a. I test di funzionalità respiratoria sono stati effettuati a 10 pazienti.

Pazienti	Sesso	FVC	FEV1	FEV25-75	RV	TL
1	F	1.1	0.79	-	0.64	1.75
2	F	1.57	1.33	1.38	-	-
3	F	1.21	1.18	1.62	0.82	2.18
5	F	1.27	1.04	1.04	0.62	2.81
10	F	0.56	0.56	1.08	0.43	0.99
11	F	1.97	1.19	0.84	0.58	2.54
12	M	0.63	0.5	0.43	0.71	1.34
13	M	1.82	1.76	3.23	0.53	2.35
17	M	0.94	0.81	-	-	-
20	M	1.98	1.61	-	0.35	2.32

Tabella IV^a. Analisi delle misure in funzione dell'età al momento della chirurgia, del tipo di chirurgia e del numero di vertebre fuse.

MISURE					
Età al momento della chirurgia (<6 anni v/s >6 anni)					
LP	LL	DV	LVRt	LVRlo	LVRtot
0.31	0.39	0.06	0.34	0.87	0.61
Tipo di chirurgia (Posteriore v/s Anteriore + Posteriore)					
LP	LL	DV	LVRt	LVRlo	LVRtot
0.02	0.006	0.11	0.23	0.45	0.3
Numero di vertebre fuse (≤ 9 v/s ≥ 10)					
LP	LL	DV	LVRt	LVRlo	LVRtot
0.17	0.01	0.69	0.13	0.08	0.01

Discussione

Il parte

Le deformazioni della colonna vertebrale, che si sviluppano precocemente in pazienti di giovane età, sono in genere associate ad un tronco corto, ad una bassa statura e, molto spesso, ad un'insufficienza respiratoria.

I pazienti con deformazioni della colonna vertebrale ad esordio precoce (le c. dette scoliosi infantili) hanno una perdita della capacità vitale, che è del 15% superiore ai pazienti affetti da scoliosi idiopatica propria dell'adolescente^{11,14,15,34}. I soggetti normali, nell'età compresa tra cinque e nove anni, presentano un accrescimento in lunghezza della colonna vertebrale toracica di circa 0.6 cm all'anno. Nei pazienti con scoliosi infantile o '*juvenile*' si assiste, invece, ad una diminuzione dell'accrescimento longitudinale della colonna vertebrale, il che conduce ad una perdita in altezza del tronco⁶⁻⁸.

Nei decenni trascorsi, il trattamento standard della scoliosi infantile grave, che non risponde ad un trattamento conservativo, è consistito nel perseguire la fusione vertebrale, avente per obiettivo l'arresto della progressione della deformità. Tuttavia, l'artrodesi vertebrale toracica, realizzata in pazienti molto giovani, non risolve il problema dell'impatto della deformazione sullo sviluppo del parenchima polmonare, sullo sviluppo o sulla conservazione della funzionalità respiratoria e, inoltre, non sempre è in grado di prevenire la progressione della curva scoliotica. Un'artrodesi vertebrale definitiva può ripristinare un tronco equilibrato, tuttavia, quando questa è realizzata in pazienti molto giovani, può influenzare negativamente lo sviluppo polmonare e causare un'insufficienza respiratoria³⁴.

Emans *et al* (2005)¹⁷ hanno dimostrato che la distanza LP, misurata grazie alla realizzazione della tomografia assiale computerizzata (TAC) e di radiografie standard, permette di fare delle stime di previsione – indipendentemente dall'età del paziente – circa le dimensioni toraciche normali.

Lo sviluppo della colonna vertebrale, della cassa toracica e dei polmoni è dunque un processo complesso, che richiede una sinergia tra le differenti componenti anatomiche. Le deviazioni della colonna vertebrale possono influenzare negativamente lo sviluppo toracico, modificandone la forma e diminuendone la motilità^{15,16,39-42}. La dizione “*complesso vertebro-costo-sternale*” è stata adottata per sottolineare le numerose parti anatomiche che compongono la cassa toracica e danno vita alla sua complessità articolare. Le deformazioni precoci della colonna vertebrale possono modificare una o più di queste componenti anatomiche, tramutando la cassa toracica da iniziale sistema grossolanamente cubico e mobile in un sistema rigido ed appiattito, di conformazione assai simile ad un'ellissi^{15,16,18,39-42}.

I valori di referenza, rilevati e pubblicati da Emans *et al* (2005)¹⁷, possono essere calcolati sulle immagini radiografiche standard e sulle immagini TAC.

I nostri dati sono stati ottenuti a partire da immagini radiografiche standard poiché a nessuno dei pazienti operati era stato realizzato uno studio TAC al termine del suo accrescimento scheletrico. Per effettuare correttamente le misure, tuttavia, sono necessarie delle immagini radiografiche di buona qualità e che escludono ogni riduzione e/o ingrandimento. Infatti, le radiografie di buona qualità consentono il riconoscimento dei punti di repere ossei e permettono, di conseguenza, una misurazione adeguata delle distanze prescelte.

L'evento della fusione della colonna vertebrale permette di ripristinare la rettilinearità e l'equilibrio del rachide, ma non può, tuttavia, evitare la riduzione in lunghezza del rachide toracico e non condizionare un aspetto corporeo sproporzionato. Inoltre, l'effetto ‘*crankshaft*’ è possibile anche se la fusione vertebrale è stata ottenuta per via anteriore e posteriore. Tale chirurgia, specialmente se realizzata in pazienti molto giovani, può avere delle influenze negative sullo sviluppo polmonare ed essere responsabile di un'insufficienza respiratoria secondaria.

Pehrsson *et al* (1992) hanno dimostrato che la mortalità è significativamente più elevata nei bambini affetti da scoliosi infantile e 'juvenile' che in quelli con scoliosi idiopatica. Hanno anche dimostrato che la mortalità è maggiore nei soggetti con una scoliosi grave¹⁸.

Golberg *et al* (2003) hanno dimostrato che la chirurgia precoce, in pazienti che hanno sviluppato una scoliosi prima dei quattro anni d'età, non modifica la deformità causata dalla scoliosi e non preserva la funzione respiratoria, neanche quando si sia arrestata la crescita anteriore della colonna vertebrale. Gli stessi autori hanno anche osservato che le deformità rachidiane, che necessitano di interventi chirurgici prima del 5° anno d'età, comportano una diminuita funzionalità respiratoria (diminuzione di FEV1 e FVC); al contrario, le deformità, risolte con interventi non chirurgici oppure trattate chirurgicamente dopo il 10° anno d'età, presentano perlopiù una funzione polmonare normale o quantomeno accettabile²⁸.

La circonferenza toracica di un neonato è mediamente di circa 32.3 cm. nei maschi e di 31.5 cm. nelle femmine. Al termine dell'accrescimento scheletrico, la circonferenza toracica raggiunge un valore di circa 89.2 cm. nei maschi e 85.4 cm. nelle femmine. Questi dati suggeriscono che, in generale, la forma della cassa toracica, nel corso dell'accrescimento, evolve da ovoide ad ellisse. Dimeglio *et al* (1990 e 2005) hanno dimostrato che, al termine dell'accrescimento scheletrico, la distanza DV è di circa 21 cm. nei maschi e 17.7 cm. nelle femmine. La distanza LL, invece, è di circa 28 cm. nei maschi e 24.7 cm. nelle femmine⁶⁻⁸. Nel gruppo dei pazienti presi in esame, le distanze DV e LL sono entrambe ridotte. Tuttavia, la distanza DV è ridotta in maniera più significativa della distanza LL e, per tale ragione, il torace tende ad assumere una forma simile ad un'ellisse allungata.

Ancora i dati ricordati di Dimeglio *et al* hanno permesso di calcolare il rapporto tra la distanza DV e la distanza LL in soggetti normali; tale rapporto è pari a 0.75⁶⁻⁸. I pazienti studiati nel presente lavoro, invece, hanno un rapporto DV/LL uguale a 0.40, il che suggerisce una diminuzione più marcata della distanza DV rispetto alla distanza LL. Tuttavia, le analisi statistiche effettuate non hanno permesso di mettere in evidenza alcuna correlazione tra età al momento della chirurgia,

numero di vertebre incluse nella fusione, tipo di chirurgia adottata, e le differenze riscontrate rispetto ai valori normali.

Alcuni lavori sperimentali hanno evidenziato che, allorché più del 50% della colonna vertebrale toracica è sottoposta all'evento di fusione e, soprattutto, se tale fusione coinvolge la parte di colonna toracica compresa tra T1 e T6, si producono delle modificazioni a livello della cassa toracica che ne riducono il volume e la motilità³⁹⁻⁴².

Metha *et al* (2006) hanno dimostrato che una deformazione unilaterale della colonna vertebrale o della cassa toracica è in grado di indurre una scoliosi ed una deformazione della cassa toracica stessa che si ripercuote a livello del volume polmonare, che appare anch'esso asimmetrico. Il lavoro di Metha *et al.* mette in luce l'esistenza di un'interazione tra la crescita della colonna vertebrale e quella della cassa toracica¹⁶.

Karol *et al* (2008) hanno dimostrato che un'artrodesi precoce diminuisce la distanza DV e riduce la lunghezza LVRt. La fusione vertebrale precoce induce un'insufficienza vertebrale che si aggiunge agli effetti negativi della deformazione della colonna vertebrale¹⁵.

I pazienti, studiati nel presente lavoro, sono tutti affetti da deformazioni vertebrali gravi. In questi pazienti, inoltre, l'accrescimento della colonna vertebrale è alterato non solo dalla presenza della deformazione vertebrale progressiva, ma anche dalla presenza di patologie neuromuscolari concomitanti e dagli stessi eventuali interventi chirurgici. È dunque difficile identificare tra la patologia neuromuscolare concomitante, la chirurgia vertebrale pregressa o la combinazione delle due, chi sia il fattore principale responsabile dell'alterazione dell'accrescimento vertebrale e toracico. La valutazione degli effetti del trattamento chirurgico sullo sviluppo della cassa toracica è quindi certamente influenzata da fattori specifici per ogni paziente, che riguardano la diagnosi, la velocità di accrescimento, i trattamenti chirurgici subiti e la presenza di malattie concomitanti^{6-8,74,74,79}. Tuttavia, questi dati, mettono in evidenza che un'artrodesi vertebrale precoce riduce sia la distanza DV che la distanza LL e che gli effetti negativi sulla distanza DV sono più marcati. Inoltre,

ogni volta che un segmento della colonna vertebrale, sia esso toracico (LVRt) o lombare (LVRlo), va incontro a fusione, la sua crescita si riduce e la lunghezza vertebrale totale (LVRtot) diminuisce. Sebbene non tutti i pazienti avessero beneficiato di un test di funzionalità respiratoria, i dati disponibili presentati sono assimilabili a quelli pubblicati da Karol *et al* (2008)¹⁵. Nel nostro gruppo di dieci pazienti, la FVC era di 1.3 lt. e FEV1 di 1.07 lt. e la maggior parte presentava una patologia polmonare di tipo restrittivo.

Per conservare una mobilità toracica e consentire uno sviluppo toracico, entrambi adeguati, il trattamento dei pazienti con scoliosi ad esordio precoce non deve focalizzarsi soltanto sulla colonna vertebrale ma deve considerare il torace, inteso nel suo insieme quale “*complesso vertebro-costosternale*” (A questa *II Parte del Lavoro aggiuntivo*, che ha inteso affiancare quello principale di tesi, manca per ora il contributo di alcune misure, ottenute nel corso dell’esperimento ma che non sono ancora state compiutamente esaminate).

Ringraziamenti

Desidero esprimere un sentito grazie a quanti, e sono numerosi, mi hanno con generosità aiutato, consentendomi di portare a buon fine questa tesi di dottorato.

Senza il loro aiuto, tutto questo non sarebbe stato possibile.

Ringrazio, volutamente in ordine sparso e con pari trasporto, il Professor Marco Galeotti, il Dottor Marco Stebel, la Dottoressa Donatella Volpatti, il Professor Alain Dimeglio, la Signora Carla Calligaro, il Dottor Fabio Cavalli, Charles d'Amato, MD, il Signor Luigi Bagatella, il Professor Alberto Prandi, Michael D Sussman, MD, il Dottor Ernesto Pascotto, la Dottoressa Paola Beraldo, il Professor André Kaelin, il Dottor Davide Barbetta, Ivan J Krajbich, MD, il Dottor Jerome Holveck.

Bibliografia

1. Hibbs R. A report of 59 cases of scoliosis treated by fusion operation. *J Bone J Surg Am* 1924; 6: 3-37
2. Risser JC. Treatment of scoliosis during the past 50 years. *Clin Orthop Relat Res* 1966; 44: 109-13
3. Harrington P. The treatment of scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1962; 44: 591-610
4. Cotrel Y, Dubouset J. Nouvelle technique d'ostéosynthèse rachidienne segmentaire par voie postérieure. *Rev Chir Orthop* 1984 ; 70 : 489-94
5. Luque ER. The anatomic basis and development of segmental instrumentation. *Spine* 1982; 7: 256-9
6. Dimeglio A. Growth of the spine before age 5 years. *J Pediatr Orthop B* 1993; 1: 102-7
7. Dimeglio A, Bonnel F. Le rachis en croissance. 1990 Springer Verlag, Paris, France
8. Dimeglio A. Growth in pediatric orthopaedics. In: Morrissy T, Weinstein SL, eds. Lovell & Winter's Pediatric Orthopaedics, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 2005: 35-65
9. Campbell RM, Smith MD, Mayes TC, et al. The characteristics of thoracic insufficiency associated with fused ribs and congenital scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 399-408
10. Campbell MR, Hell-Vocke AK. Growth of the thoracic spine in Congenital Scoliosis after expansion thoracoplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 409-20
11. Swank SM, Winter RB, Moe JH. Scoliosis and cor pulmonale. *Spine* 1982; 7: 343-54
12. Rizzi PE, Winter RB, Lonstein JE et al. Adult spinal deformity and respiratory failure. Surgical results in 35 patients. *Spine* 1997; 22: 2517-30
13. Hell AK, Campbell RM, Hefti F. The vertical expandable prosthetic titanium rib implant for the treatment of thoracic insufficiency syndrome associated with congenital scoliosis and neuromuscular scoliosis in young children. *J Pediatr Orthop B* 2005; 14: 286-92
14. Winter RB, Lonstein JE. Congenital scoliosis with posterior spinal arthrodesis T2-L3 at age 3 years with 41 years follow-up. *Spine* 1999; 24: 194-7
15. Karol L, Johston C, Mladenov K, et al. Pulmonary function following early thoracic fusion in non neuromuscular scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 1272-81
16. Mehta HP, Snyder BD, Callender NN, et al. The reciprocal relationship between thoracic and spinal deformity and its effect on pulmonary function in a rabbit model: a pilot study. *Spine* 2006; 31: 2654-64
17. Emans JB, Ciarlo M, Callahan M, et al. Prediction of thoracic dimensions and spine length based on individual pelvic dimensions in children and adolescents. *Spine* 2005; 30: 2824-9
18. Pehrsson K, Larsson S, Oden A, et al. Long-term follow-up of patients with untreated

- scoliosis. A study of mortality causes of death, and symptoms. *Spine* 1992; 17: 1091-6
19. Coleman SS. The effect of posterior spinal fusion on vertebral growth in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1968; 50: 879
 20. Ponseti IV, Friedman B. Changes in the scoliotic spine after fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1950; 32: 751-66
 21. Kioschos HC, Asher MA, Lark RG, et al. Overpowering the crankshaft mechanism. The effect of posterior spinal fusion with and without stiff transpedicular fixation on anterior column growth in immature canines. *Spine* 1996; 21: 1168-73
 22. Moon MS, Ok IY. The effect of posterior spinal fixation with bone cement upon vertebral growth in dogs. *Int Orthop* 1980; 4: 13-8
 23. Moon MS, Ok IY, Ha KY. The effect of posterior spinal fixation with acrylic cement on the vertebral growth plate and intervertebral discs in dogs. *Int Orthop* 1986; 10: 69-73
 24. Moon MS, Lee YS. The effect of gradual passive static posterior compression with hooked rods on the spine of growing dogs. *J Musculoskeletal Res* 2001; 5: 23-36
 25. Lowe TG, Wilson L, Chien JT, et al. A posterior tether for fusionless modulation of sagittal plane growth in a sheep model. *Spine* 2005; 30: S69-74
 26. Dubousset J. Recidive d'une scoliose lombaire et d'un bassin oblique après fusion précoce: le phénomène du Villebrequin. Paris: Proceeding Group Etude de la Scoliose, 1973
 27. Hefti FL, McMaster MJ. The effect of the adolescent growth spurt on early posterior spinal fusion in infantile and juvenile idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1983; 65: 247-54
 28. Dubousset J, Herring JA, Shuffebarger H. The crankshaft phenomenon. *J Pediatr Orthop* 1989;9:541
 29. Veliskakis K, Levine DB. Effect of posterior spine fusion on vertebral growth in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1966; 48: 1367-76
 30. Coleman SS. The effect of posterior spinal fusion on vertebral growth in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1968;50:879
 31. Ottander HG. Experimental progressive scoliosi in a pig. *Acta Ortop Scand* 1963;33:91-97
 32. Berend N, Rynell AC, Ward HE. A Structure of a human pulmonary acinus. *Thorax* 1991; 46: 117-21
 33. de Groodt EG, van Pelt W, Borsboom GI. Growth of the lung and thorax dimensions during the pubertal growth spurt. *Eur Respir J* 1988; 1: 102-8
 34. Goldberg CJ, Gillic I, Connaughton O, et al. Respiratory function and cosmesis at maturity in infantile-onset scoliosis. *Spine* 2003; 28: 2397-406
 35. Schlesinger AE, Edgar KA, Boxer LA. Volume of the spleen in children as measured on CT

- scans: normal standards as a function of body weight. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1107–09
36. Schlesinger AE, White DK, Mallory GB, et al. Estimation of total lung capacity from chest radiography and chest CT scans in children: comparison with plethysmography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:151–54
 37. Gollogly S, Smith JT, White SK, et al. The volume of lung parenchyma as a function of age: a review of 1050 normal CT scans of the chest with three-dimensional volumetric reconstruction of the pulmonary system. *Spine* 2004; 29: 2061-7
 38. Magit DP, Maak T, Troiano N, et al. Healos/recombinant human growth and differentiation factor-5 induces posterolateral lumbar fusion in a New Zealand White rabbit model. *Spine* 2006; 31: 2180-8
 39. Canavese F, Dimeglio A, Volpatti D, et al. Dorsal arthrodesis of thoracic spine and effects on thorax growth in prepubertal *New Zealand White* rabbits. *Spine* 2007; 32: E443-E450
 40. Canavese F, Dimeglio A, Granier M, et al. Arthrodesis of the first six dorsal vertebrae in prepubertal *New Zealand White* rabbits and thoracic growth to skeletal maturity: the role of the “Rib-Vertebral-Sternal complex”. *Minerva Ortop Traumatol* 2007; 58: 369-78
 41. Canavese F, Dimeglio A, Granier M, et al. Influence de l’arthrodèse vertébrale sélective T1-T6 sur la croissance thoracique: étude expérimentale chez des lapins *New Zealand White* prépubertaires. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2008; 94: 490-7
 42. Canavese F, Dimeglio A, D’Amato C, et al. Dorsal arthrodesis in prepubertal *New Zealand White* rabbits followed to skeletal maturity: effect on thoracic dimensions, spine growth and neural elements. *Indian J Orthop* 2010; 44: 14-22
 43. Resina J, Ferriera-Alves A. A technique of correction and internal fixation for scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1977; 59: 159-64
 44. Drummond DS. Harrington instrumentation with spinous process wiring for idiopathic scoliosis. *Orthop Clin North Am* 1988; 19: 281
 45. Barone R. Anatomia comparata dei mammiferi domestici. Vol. I (Osteologia) e Vol. II (Artrologia e Miologia). Edizione italiana a cura di R. Bortolami. Edagricole (Bologna), 1980 e 1981
 46. OsiriX Imaging Software - v.3.8.1. - ©A.Rosset 2003-2011
 47. Verga M, Luzi F, Carenzi C. Effects of husbandry and management systems on physiology and behaviour of farmed and laboratory rabbits. *Hormones and Behavior* 2007; 52: 122-9

48. Rödel HG, Monclús R, von Holst D. Behavioral styles in European rabbits: Social interactions and responses to experimental stressors. *Physiology and Behavior* 2006; 89: 180-8
49. Kirschbaum C, Tietze A, Skoluda N, et al. Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 32-7
50. Szetoa A, Gonzalesa JA, Spitzera SB, et al. Circulating levels of glucocorticoid hormones in WHHL and NZW rabbits: circadian cycle and response to repeated social encounter *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29, 1–866
51. Apfelbach R, Blanchard CD, Blanchardc RJ, et al. The effects of predator odors in mammalian prey species: A review of field and laboratory studies *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005; 29: 1123-44
52. Fuentes GC, Newgren J. Physiology and Clinical Pathology of Laboratory New Zealand White Rabbits Housed Individually and in Groups. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* ©2008
53. Maraia IFM, Habeebb AAM, Gadab AE. Rabbits' productive, reproductive and physiological performance traits as affected by heat stress: a review. *Livestock Production Science* 2002; 78: 71–90
54. Pérez de Prada T, Ortega Pozzi A, Torres Coronado M, et al. Atherogenesis takes place in cholesterol-fed rabbits when circulating concentrations of endogenous cortisol are increased and inflammation suppressed. *Atherosclerosis* 2007; 191: 333-9
55. Tobin TJ, Peters EMJ. Neurobiology of Hair. *Neuroimmunology of the Skin* 2009; 139-57
56. Ito N, Ito T, Kromminga A, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesiz cortisol. *The FASEB Journal express article* 2005
57. Davenport MD, Tiefenbacher S, Lutz CK, et al. Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques. *General and Comparative Endocrinology* 2006; 147: 255-61
58. Slominski A, Wortsman J, Tuckey RC, et al. Differential expression of hpa axis homolog in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265-266: 143-9
59. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, et al. Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1697-704
60. A. Poli. *Fisiologia degli animali*, 2006. pag140-142

61. Raul JS, Cirimele V, Ludes B, et al. Detection of physiological concentration of cortisol and cortisone in human hair. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 1105-11
62. Cone MJ. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Ther Drug Monit* 1996; 438-43
63. Kalra S, Einarson A, Karasov T, et al. The relationship between stress and hair cortisol in healthy pregnant women. *Clin Invest Med* 2007; 30: E103-7
64. Porciello F, Fruganti G, Avellini G. Ecocardiografia nel cane, nel gatto e nel cavallo. Poletto Editore, Gaggiano (Mi) 2004
65. Marcato PS. Patologia sistematica veterinaria. Edagricole, Bologna 2002
66. Pannese E, Procacci P. Ultrastructural localization on NGF receptors in satellite cells of the rat spinal ganglia. *Journal of Neurocytology* 2002; 31: 755-63
67. McLain RF, Weinstein JN. Morphometric model of normal rabbit dorsal root ganglia. *Spine* 1993; 18: 1746-52
68. Khan AA, Naushad M, Dilkash A, et al. Morphologically atypical cervical dorsal root ganglion neurons in adult rabbit. *Biomedical Research* 2009; 20: 45-9
69. Hasegawa T, Howard SA, Inufusa I, et al. The effect of age on inflammatory responses and nerve root injuries after lumbar disc herniation. An experimental study in a canine model. *Spine* 2000; 25: 937-40
70. Jones M, Castile R, Davis S, et al. Forced expiratory flows and volume in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 353-9.
71. Eisemberg JD, Wall MA. Pulmonary function testing in children. *Clin Chest Med* 1987; 8: 661-7
72. Linjenqvist UR, Allkemper T, Hackenberg L, et al. Analysis of vertebral morphology in idiopathic scoliosis with use of MRI and multiplanar reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84: 359-68
73. Chu WCW, Li AM, Ng BKW, et al. Dynamic magnetic resonance imaging in assessing lung volumes, chest wall, and diaphragm motions in adolescent idiopathic scoliosis versus normal controls. *Spine* 2006; 31: 2243-9
74. Kim YJ, Lenke LG, Bridwell KH, et al. Pulmonary function in adolescent idiopathic scoliosis relative to the surgical procedure. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1534-41
75. Moe JH, Sundberg B, Gustilo R. A clinical study of spine fusion in the growing child. In: Proceeding of the Joint Meeting of Orthopaedic Associations, Symposium in scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1964; 46: 784-5

76. Lee CS, Nachemson AL. The crankshaft phenomenon after posterior Harrington fusion in skeletally immature patients with thoracic or thoracolumbar idiopathic scoliosis followed to maturity. *Spine* 1997; 22: 58-67
77. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *Instr Course Lect* 1948; 5: 261-75
78. Chong SL, Nachemson AL. The crankshaft phenomenon after posterior Harrington fusion in skeletally immature patients with thoracic or thoracolumbar idiopathic scoliosis followed to maturity. *Spine* 1997; 22: 58-67
79. Wall EJ, Bylski-Austrow DI, Kolata RJ, et al. Endoscopic mechanical spinal hemiepiphysiodesis modifies spine growth. *Spine* 2005; 30: 1148-53

Indice

Introduzione	pag. 2
Materiali e Metodi	pag. 14
Risultati	pag. 39
Discussione	pag. 81
Tabelle I-XXII	pag. 91
Appendice, II parte	pag. 115
Rinraziamenti	pag. 129
Bibliografia	pag. 130