

UN PO' DI STORIA

Lesioni congenite della colonna vertebrale riferibili alla spina bifida sono state osservate in scheletri di quasi 12.000 anni fa rinvenuti nel nord est del Marocco (Karl e Ferembach, 1963). In Nord America è stato esumato lo scheletro di un bambino di circa due anni, affetto da spina bifida, sepolto almeno 7500 anni prima (Goodrich, 2008). Descrizioni di probabili disrafismi spinali sono presenti negli scritti di Ippocrate di Cos (460-377 a.C.), il medico greco considerato il “padre” della medicina occidentale: *“Alius morbus oritur ex defluxione capitis per venas in spinalem medullam. Inde autem in sacrum os impetum facit, quo medulla ipsa fuxionem perdit”*. Ippocrate riteneva che il disturbo originario fosse l'idrocefalia prodotta da un'epilessia cronica che portava il cervello a corrodersi e a liquefarsi progressivamente. La malformazione era dunque già nota agli antichi medici arabi, greci e romani; fra questi ultimi Aulo Cornelio Celso (24 a.C. - 50 d.C.), autore del “De Medicina”, e Claudio Galeno di Pergamo (129-201), pensavano che la spina bifida fosse di natura tumorale, e si astennero dal trattarla.

La prima descrizione “scientifica” (1610) di un caso di mielomeningocele (occipitale) trattato chirurgicamente, pur senza successo, è opera di un medico olandese, Peter van Forest (1521-1597). Nel 1592 Caspar Bauhin (1560-1624), medico e botanico svizzero, ha fatto una chiara descrizione dei disrafismi spinali. Il termine “spina bifida del dorso” è però successivo, essendo stato coniato dal professor Claes Pietersz (1593-1674) (meglio conosciuto come Nicolaes Tulp, per via del tulipano contenuto nell'emblema della casa paterna) ad Amsterdam nel 1641. Il termine “spina bifida”, che Tulp applicò a questa condizione, è rimasto soltanto in senso nosografico, dal momento che egli descrisse aspetti comuni a un ampio gruppo di malformazioni, principalmente alla separazione degli elementi vertebrali lungo la linea mediana (Fig. 1.1).

L'immagine del professor Tulp ci è familiare perché costituisce la figura centrale del dipinto di Harmenszoon van Rijn Rembrandt “Lezione di anatomia” (1632), adottato come logo dal nostro Ministero della Salute per l'Educazione Continua in Medicina. Tulp aveva capito, dalla dissezione autoptica di sei soggetti (neonati e lattanti) che ne erano affetti, che nella spina bifida la tumefazione poteva contenere tessuto nervoso

(*“nervorum propagines tam variae per tumorem dispersas...”*) e che le conseguenze prodotte dall'incisione chirurgica della deformità erano sempre terribili.

Il suo compatriota Frederick Ruysch (1638-1731), botanico e anatomista a Leiden e Amsterdam, fu il primo a compiere nel 1691 una chiara distinzione fra forme paralitiche e non paralitiche di spina bifida, cioè fra mielomeningocele e meningocele. L'italiano Marco Aurelio Severino (1580-1656), chirurgo dell'ospedale degli incurabili a Napoli, incluse nel suo trattato di patologia chirurgica, edito nel 1632, un'accurata descrizione degli aspetti morfologici della spina bifida, giudicandola però raramente di competenza chirurgica.



Figura 1.1 - Lezione di anatomia del dottor Nicolaes Tulp (1632). In questo dipinto, il professor Tulp è intento a illustrare l'anatomia funzionale dei muscoli della mano sul cadavere di Adrian Adriaensz, un noto delinquente condannato a morte per i suoi delitti. I suoi allievi stanno confrontando gli insegnamenti del professore con quanto riportato nel testo aperto di fronte a loro. Molti di loro sono più anziani del maestro, segno che non si finisce mai di imparare. Un allievo infine tiene in mano un foglio in cui sono segnati i nomi dei presenti. Anche allora si usava fare l'appello. (Da: Wikipedia, Rembrandt van Rijn, immagine di pubblico dominio).



Figura 1.2 - Giovanni Battista Morgagni. (Da: Wikipedia, immagine di pubblico dominio).

Nel 1761 nel suo importante trattato “*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*”, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) (**Fig. 1.2**), professore di anatomia a Padova, segnalò la frequente associazione fra spina bifida lombo-sacrale, idrocefalo e deformità di entrambi gli arti inferiori. Nel “*Sermo de hydrocephalus et de aquis spinæ tumoribus*”, Morgagni ipotizzò come patogenesi della lesione spinale una rottura del tubo neurale (*hidrops cerebri et medullaris*), dovuta a un eccesso di fluido. Al tempo in cui Morgagni scriveva, l'anatomia e la fisiologia del liquor cefalorachidiano non erano conosciute e la sua frase *hidrops cerebri et medullaris* può quindi essere interpretata solo alla lettera o, come William Cooke propose nel 1882, “*C'è naturalmente poco fluido nel canale spinale e qualora questo superasse la quantità naturale, dovrebbe essere considerato come eventualità di hydro rachide*”. Morgagni, considerato universalmente il padre dell'anatomia patologica, praticò anche alcuni tentativi terapeutici di riparazione della malformazione per puntura diretta e per compressione. L'opinione di Morgagni fu contestata, oltre un secolo dopo (1881), dal medico tedesco Wilhelm Koch, che sostenne che la pressione del liquido cerebrospinale non poteva comunque superare quella del circostante *liquor amnii*, posizione allora condivisa anche dalla London Clinical Society, che aveva nominato nel 1885 un comitato di esperti per indagare espressamente sull'argomento.

In Inghilterra Astley Cooper, medico chirurgo, affermò nel 1811 che il trattamento della spina bifida poteva essere o palliativo per pressione o curativo per puntura; questa correlazione dinamica fra l'incentivo di possibili metodi di trattamento e il tentativo di comprendere la patogenesi della lesio-

ne è un aspetto ricorrente nella storia della letteratura sulla spina bifida.

In Francia Jean Cruveilhier (1791-1874), docente all'Università di Parigi, considerato il padre dell'anatomia descrittiva, aveva pubblicato (1829-1842) accurate descrizioni illustrate di questa patologia del sistema nervoso centrale. Nei suoi lavori sono riconoscibili *ante litteram* anche la malformazione di Chiari di tipo II e la diastematomielia.

Le teorie di Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) della possibile azione dell'ambiente sullo sviluppo e sull'ereditarietà furono pubblicate nel 1809 e completate nel 1836 da Geoffroy Saint-Hilaire. Secondo queste teorie, le mostruosità apparivano come specie nel genere, determinate da modificazioni prodotte dall'ambiente sull'embrione, e venivano portate come esempi dell'influenza ambientale sull'ereditarietà.

La teoria di Charles Darwin sull'origine delle specie venne pubblicata nel 1859 e da allora poterono essere chiaramente documentati i dettagli dell'embriologia del sistema nervoso e della sua genesi dal tubo neurale. Dal 1860 in poi, pertanto, la presenza di malformazioni del sistema nervoso poteva essere ricondotta ai normali stadi dello sviluppo embrionario e interpretata sia dal punto di vista darwiniano sia dal punto di vista lamarkiano.

Durante il XIX secolo sono state prodotte le classiche e insuperate descrizioni dell'anatomia patologica dei vari tipi di spina bifida. Nel 1875 Rudolf Virchow (1821-1902), professore di anatomia patologica a Würzburg, cui si deve il termine spina bifida “occulta”, osservò l'esistenza di un nocciolo centrale all'interno delle malformazioni di spina bifida cistica lombosacrale. Egli pensò che un eccesso di liquor cefalorachidiano all'interno del canale centrale (idromielia) potesse creare una dilatazione cistica in grado di ostacolare lo sviluppo ulteriore del midollo spinale e produrre la sua erniazione attraverso le vertebre e i tessuti superficiali. In altri casi l'idromielia poteva trovare ostacoli in aderenze situate più prossimamente, con conseguente comparsa di un mielocelo cervicale o occipitale o di un encefalocelo. Virchow fu anche il primo a parlare di ancoraggio del midollo spinale (*tethered cord*) e a considerare il meningocele e l'encefalocelo cervicale o occipitale quali conseguenze di “ostruzioni” più prossimali.

Nel 1881 A.I. Lebedeff, ostetrico-ginecologo presso l'Accademia medico-chirurgica di San Pietroburgo, accanto alla mancata chiusura del tubo neurale durante il periodo embrionale, sottolineò l'importanza di un'ipercrecita del blastema spinale (massa di tessuto non ancora differenziato) durante le fasi precoci dello sviluppo embrionario, con conseguente anormale curvatura e inginocchiamento della colonna vertebrale dell'embrione. Così nelle ultime due decadi del XIX secolo furono aggiunti al concetto di Morgagni di “*hidrops cerebri et medullaris*” quelli di insufficiente fusione, di ipercrescita neuronale e di vincolamento del midollo spinale, nel tentativo di avvicinarsi a una maggior comprensione della patogenesi della spina bifida.

John Cleland (1835-1925), anatomico e chirurgo a Glasgow, studiò attentamente i campioni del museo Hunter del

Royal College of Surgeons inglese e pubblicò nel 1883 le sue conclusioni. Egli descrisse in dettaglio la struttura del mielomeningocele e ne osservò la frequente associazione con malformazioni del tronco cerebrale (che qualche anno dopo sarebbero state classificate da Hans Chiari), anomalie dello scheletro assiale e presenza di una fossetta postanale collegata al cocchige. Il suo lavoro conteneva il primo inquadramento anatomopatologico complessivo della spina bifida (midollo ed encefalo). Cleland descrisse infatti con estrema chiarezza le caratteristiche anatomico-patologiche delle lesioni di spina bifida: spina bifida aperta e aperta cistica, mielocelo e mielomeningocele, rachischisi, spina bifida anteriore, anencefalo, encefalocelo ed encefalocistocele, emispondilia. Cleland ipotizzò che accanto a un eccesso di liquor in grado di produrre la protrusione del midollo spinale, anche altri fattori ambientali potessero agire durante lo sviluppo embrionario, compromettendo, attraverso un'ipercrecita dei tessuti, la sua competenza a chiudersi.

Nel 1885 GM. Humphry, anatomico di Cambridge, descrisse accuratamente la correlazione esistente fra nervi e placche nervose rispetto al sacco del mielomeningocele e osservò il decorso trasverso dei nervi dal centro della placca ai loro forami di coniugazione e la direzione cefalica dei nervi più alti. Egli fu il primo a descrivere lesioni di spina bifida accompagnate da parziale duplicazione della corda spinale oggi note come diastematomielia. Il punto di vista di Humphry sulla patogenesi di queste lesioni era simile a quello di Cleland.

Tre anni dopo Cleland, nel 1886, Friedrich von Recklinghausen (1833-1910), allievo di Virchow e professore di patologia a Strasburgo, pubblicò il suo studio, splendidamente illustrato, basato sulla dissezione autoptica di 32 casi. Egli sostenne l'esistenza di difetti della chiusura del tubo neurale quale possibile origine della spina bifida occulta. Considerò in particolare che un caso studiato fosse un esempio di un disturbo della chiusura del tubo neurale e che il mielomeningocele, precedentemente aperto, si fosse poi chiuso durante l'ultima fase dello sviluppo fetale. Osservò inoltre la fusione del midollo spinale nella parete del sacco della cisti e sostenne, infine, l'esistenza di un'aplasia primaria della colonna vertebrale con conseguente eccessiva lunghezza del midollo spinale, costretto a ripiegarsi nel limitato spazio concesso dall'incurvamento sagittale del rachide.

Von Recklinghausen sospettò che l'aspetto fondamentale della lesione fosse una parziale fusione del midollo spinale nella parete del sacco e che la formazione cistica si sviluppasse per accumulo di liquor cefalorachidiano all'interno dello spazio subaracnoideo.

Gli studi anatomici intensificarono le dispute speculative sulla morfogenesi della spina bifida che erano già state fonte di controversie per più di un secolo; Morgagni aveva infatti postulato che il difetto primario fosse un'occlusione del canale centrale, che portava a *hidrops cerebri*, a rottura del midollo spinale e, successivamente, a idrocefalo. Anche Pierre Augustin Bécclard (1785-1825), professore di anatomia a Parigi, era stato favorevole all'idea di una "idropisia fetale" (1816),

ma la attribuiva con minori giustificazioni alla piegatura del midollo e alla persistenza di un eccesso di fluido nel sistema nervoso centrale in via di sviluppo. Ulteriori importanti congetture meccaniche sulla natura della spina bifida erano state sostenute da Gabriel Camille-Darèste (1882), zoologa francese specializzata in embriologia sperimentale, che aveva attribuito il difetto spinale all'adesione dell'amnios alla schiena dell'embrione. Sia Cleland sia von Recklinghausen respingevano la vecchia teoria della *hidrops* ed erano convinti che il problema fosse un difetto di chiusura del tubo neurale dovuto a qualche disturbo della crescita longitudinale dell'embrione. Come fattore principale, Cleland sostenne un'ipercrecita del neuroectoderma, mentre von Recklinghausen propugnò l'arresto della crescita della notocorda, concetti che trovano ancora oggi qualche giustificazione.

Gli autori dei secoli passati si erano interessati alla spina bifida come a un affascinante esperimento della natura. Von Recklinghausen ricordò in proposito la mitologica figura del satiro, per via dell'associazione fra forma del capo, abbozzo di coda, ipertricosi lombo-sacrale e deformità dei piedi, insensibili come gli zoccoli, oltre al problema del cattivo odore, giustificato dall'incontinenza sfinterica. Se riferivano del trattamento, come fece Morgagni, era solo per mettere in guardia contro qualunque tipo di intervento chirurgico. Nel XIX secolo, pertanto, i tentativi di terapia furono del tutto sporadici. Sir William Newbiggins (1772-1852), fra i pochi chirurghi audaci, nel suo saggio probatorio per i colleghi del Royal College of Surgeons di Edinburgo (1834), sostenne l'efficacia di un approccio aggressivo tramite puntura o legatura del sacco; sebbene egli descrivesse iniziali "buoni risultati", queste procedure risultavano quasi invariabilmente fatali in conseguenza (secondo il parere dello stesso Newbiggins) della cattiva assistenza infermieristica: l'asepsi non veniva allora infatti praticata e gli antibiotici non erano ancora stati scoperti. Nel 1877 James Morton (1820-1889), un medico di Glasgow, descrisse un suo personale metodo per il trattamento del mielomeningocele consistente nell'iniettare nel sacco durale una miscela di iodine e di glicerina a scopo sclerosante: i risultati iniziali della sua terapia furono incoraggianti, ma i successivi problemi legati a idrocefalo, infezioni e paraplegia risultarono insuperabili.

A Bologna Francesco Rizzoli (1809-1880), professore di chirurgia dell'ateneo felsineo, noto anche per aver curato Giuseppe Garibaldi dalla ferita alla gamba riportata in uno scontro a fuoco in Aspromonte, ideò, fra gli altri, appositi strumenti chirurgici enterotomici (1869) per tentare di correggere la malformazione spinale. Per sua volontà, e grazie alla sua cospicua eredità, dopo la sua scomparsa è sorto a Bologna l'Istituto Ortopedico che porta il suo nome.

In sintesi il trattamento della spina bifida contrapponeva ancora proposte "conservative" basate sulla compressione graduale o sull'iniezione di sostanze sclerosanti o disinfettanti, a proposte "correttive" basate su liberazione degli elementi nervosi, loro riposizionamento nel canale vertebrale e successiva chiusura della breccia dermica anche mediante

rotazione di lembi vascolarizzati di tessuto muscolare e cutaneo in rigorosa asepsi (i tentativi di riparare anche la breccia ossea vennero presto abbandonati).

Ad Hans Chiari (1851-1916), anatomo-patologo di Praga, si deve la descrizione (1891) delle malformazioni del tronco cerebrale, così frequentemente associate ai difetti del tubo neurale, che ora portano il suo nome. Negli stessi anni (1894) Julius Arnold (1835-1915), professore di anatomia patologica ad Heidelberg, pubblicò le sue osservazioni sulle anomalie del tronco cerebrale e del cervelletto. Da allora i nomi dei due autori sono stati associati nel fornire l'eponimo a queste patologie del sistema nervoso centrale. Arnold descrisse il caso di un bambino, che morì poco tempo dopo la nascita, che presentava una spina bifida in regione toraco-lombare, con displasia dei tessuti di origine mesodermica, simpodia (parziale assenza delle estremità inferiori che apparivano fuse assieme), anomalie del tronco cerebrale e del cervelletto. Egli indicò come causa delle lesioni un disturbo primitivo dell'organizzazione degli stati germinali.

Negli Stati Uniti, Charles H. Frazier (1870-1936), chirurgo di Philadelphia, perfezionò la tecnica di chiusura della malformazione spinale fornendo chiare indicazioni sulla selezione dei pazienti da non trattare (presenza di idrocefalo, paralisi degli sfinteri, lesioni non riparabili e presenza di ulcerazioni nell'area del mielomeningocele), anticipando in qualche modo il protocollo di J. Lorber et al. del 1967. Uno degli ultimi chirurghi interventisti di questo periodo fu Sir John Fraser che, nel 1929, riferì della sua esperienza di 191 casi di spina bifida cistica trattati presso il Royal Hospital for Sick Children di Edinburgo fra il 1898 e il 1923, concludendo che, visti gli insuccessi, senza i mezzi per controllare l'idrocefalo, il trattamento delle forme più gravi di spina bifida era, per la maggior parte dei pazienti, destinato al fallimento.

John William Ballantyne (1861-1923) nel 1902 si convinse, alla luce della ricorrenza di spina bifida in famiglie censite e della possibile esistenza di germani affetti, che la teoria germinale su base genetica era quella corretta, anche se la maggioranza dei casi di spina bifida compariva sporadicamente in famiglie di genitori sani. Tentativi di scoprire l'ereditarietà dell'affezione erano resi difficoltosi dal fatto che solo individui con modeste lesioni occulte potevano raggiungere la maggiore età e riprodursi, il più delle volte senza rendere nota la presenza in loro della malformazione. Lo studio dei genitori e dei fratelli dei casi accertati non era ugualmente in grado di suggerire la possibile modalità di trasmissione.

Nel 1919 A. Fuchs, professore di neuropsichiatria all'Università di Vienna, introdusse il termine "mielodisplasia" associando spina bifida, enuresi e deformità dei piedi, mentre il termine "disrafismo spinale" comparve ancora più tardi, nel 1940, nei testi di BW. Lichtenstein, professore di neurologia all'Università dell'Illinois.

Solo nel 1926 Harvey William Cushing (1869-1939), nel suo lavoro su "*La Terza circolazione ed i suoi canali*", gettò le basi degli attuali concetti di fisiologia e patologia del liquor, dimostrando definitivamente che non era l'eccesso di fluido

a causare la lesione di spina bifida, ma al contrario che la malformazione, alterando la circolazione del liquor, conduceva a idrocefalo.

Nel 1938 Wilder Graves Penfield (1891-1976), neurochirurgo canadese noto per aver mappato l'homunculus corticale, e Donald Fairchild Coburn (1907-1988), docente alla McGill University di Montreal, riconobbero la responsabilità dell'ancoraggio midollare nella genesi della malformazione di Arnold-Chiari di tipo II.

Seguì un periodo di nichilismo terapeutico che contribuì almeno a chiarire il quadro della storia naturale della spina bifida non trattata. A. Fry, medico generalista britannico, descrisse nel 1943 il caso di due gemelli biovulari affetti da spina bifida, sostenendo che la lesione fosse dovuta ad anomalie dello sviluppo non riconducibili ad agenti meccanici o a influenze esterne. In una serie di apprezzabili lavori, KM. Laurence, professore di pediatria alla Facoltà di Medicina di Cardiff, descrisse l'esito di 381 casi di mielomeningocele nati nel Galles del sud in un'epoca in cui il trattamento chirurgico non veniva più praticato (Laurence 1964, 1966; Tew e Laurence 1973). Ai follow-up di 6-12 anni, solo il 10% dei pazienti era ancora in vita, e non meno del 70% era gravemente disabile. Fu stimato che senza il trattamento chirurgico, anche ignorando i nati morti e i deceduti in prima giornata, solo 1 bambino su 7 sarebbe riuscito a raggiungere l'età scolare e 1 su 70 sarebbe stato in grado di frequentare una scuola normale (Lancet, 1969).

Verso la fine degli anni Cinquanta furono introdotte in neurochirurgia la valvola di Spitz-Holter (Eugene Spitz neurochirurgo a Philadelphia e John Holter meccanico specializzato) e la derivazione ventricolo-atriale, iniziando così una nuova era nella terapia della spina bifida: finalmente l'idrocefalo non costituiva più la barriera maggiore al trattamento di questa patologia.

Nel 1953 Franc D. Ingraham e Hannibal Hamlin, neurochirurghi della Facoltà di Medicina di Harvard, hanno proposto di differire a 18 mesi l'età per la riparazione chirurgica della lesione, in modo da poter escludere i lattanti con gravi compromissioni neurologiche e presenza di insufficienza mentale.

Negli anni Sessanta, infine, John Lorber (1915-1996) e altri importanti chirurghi pediatrici del Children Hospital di Sheffield, quali William John Wells Sharrard (1921-2001) e Robert Bransby Zachary (1913-1999), pubblicarono un discutibile protocollo clinico per la selezione dei neonati da candidare alla riparazione chirurgica precoce nella prima settimana di vita.

PROTOCOLLO DI JOHN LORBER ET AL. (1967)

- Grave paralisi degli arti inferiori (paralisi al di sotto del terzo livello segmentale lombare con conservata attività al massimo dei flessori dell'anca, degli adduttori e del quadricipite);

- lesioni toraco-lombari o toraco-lombo-sacrali relativamente al livello vertebrale;
- cifosi o scoliosi;
- cranio grossolanamente ingrandito, superiore di 2 cm al 90° percentile in relazione al peso alla nascita;
- grave trauma da parto intracerebrale;
- concomitanza di altre anomalie congenite (difetti cardiaci cianogeni, ectopie vescicali, alterazioni cromosomiche come la sindrome di Down).

I neonati che mostravano uno o più dei fattori sopra elencati non dovevano essere sottoposti a intervento neurochirurgico, ma essere seguiti con cure palliative (trattamenti sintomatici, analgesia, farmaci antiepilettici). Successivamente, non venne consigliato il trattamento per i bambini che, dopo la riparazione della lesione primitiva, sviluppavano meningite o ventricolite e che avevano già un serio handicap neurologico prodotto da idrocefalo. Più tardi ancora vennero sconsigliati interventi salvavita per i pazienti con gravi deficit neurologici e mentali.

INTERPRETAZIONE ATTUALE DELLA SPINA BIFIDA

Poiché gli studi genetici rivelano una predisposizione ereditaria poligenica, è probabile che la spina bifida consegua all'azione di un fattore ambientale più o meno specifico (epigenetico), su di un embrione geneticamente predisposto, intorno alla 3^a-4^a settimana di gestazione (eziologia multifattoriale). La configurazione finale della lesione può dipendere dalla durata dell'azione del fattore teratogeno ambientale:

- chiusura del neuroporo anteriore: anencefalia, encefalo-meningocele, encefalomeningocistocele ecc.;
- chiusura del neuroporo posteriore: spina bifida aperta, meningocele, mielomeningocele ecc.

Una crescita eccessiva del tessuto nervoso nella sede della lesione spinale potrebbe portare all'eversione della doccia neurale invece che alla formazione del canale neurale; si può obiettare tuttavia che anche l'ipercrecita può dipendere da un difetto di chiusura della doccia neurale.

Poiché l'induzione della placca neurale dipende dalla notocorda (di natura mesodermica) così come dai somiti, le lesioni associate a spina bifida possono in certa misura essere di tipo primario. A livello lombo-sacrale lesioni chiuse di spina bifida possono dipendere da un'alterazione del processo di neurulazione secondaria; normalmente non evolvono verso lo stadio di lesione aperta.

Per difetto di differenziazione durante la neurulazione secondaria possono avere origine:

- masse lipomatose/teratomi;
- cisti dermoidi;
- mielodisplasie.

Per eccesso di atrofia della porzione più caudale del germe della coda possono avere origine:

- agenesia sacrale;
- regressione caudale.

Da un'alterazione della notocorda (fessura longitudinale), attraverso un'alterata induzione sulla formazione del canale neurale, possono derivare:

- diplomielia;
- diastematomielia;
- spina bifida anteriore;
- cisti neuroenteriche.

Il difetto di chiusura del canale neurale per mancata induzione e concorso di forze meccaniche e idrodinamiche secondarie produce:

- mancata saldatura degli archi vertebrali;
- assenza delle meningi;
- assenza del rivestimento cutaneo.

In conclusione, il gruppo di malformazioni che hanno in comune la separazione degli elementi vertebrali lungo la linea mediana copre un ampio spettro di condizioni che vanno dalla spina bifida occulta alla cranioschisi. La varietà dei fenomeni associati alla lesione di spina bifida, quali malformazioni mesodermiche, eterotopie, duplicazioni, displasie e teratomi, suggerisce un processo di embriogenesi disturbata in varie direzioni piuttosto che in un singolo fenomeno idrodinamico.

BIBLIOGRAFIA

- Arnold J. Myelocyste, transposition von Gewebskeimen und Symptomie. Beitr path Anat allg Path. 1894;16:1-8.
- Aulo Cornelio Celso: De Medicina, Venezia, Aldo Manuzio (eredi), Andrea Torresano; 1528.
- Ballantyne JW. Manual of antenatal pathology and hygiene. vol. 2, Green & Sons; 1904.
- Bauhin C. Theatrum anatomicum infinitis locis auctum, ad morbos accommodatum, Basel; 1592.
- Béclard PA. Nouveau dictionnaire de médecine, chirurgie, pharmacie, physique, chimie, histoire naturelle, etc. Vol. 1 & 2. Gabon, Paris 1821-1822.
- Camille-Darrest G. Recherches sur la production artificielle des monstruosités, ou Essais de tératogénie expérimentale. C. Reinwald, Paris. 1891.
- Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns in Folge von Hydrocephalie des Grosshirns. Dtsch med Wschr 17:1172-75. Una traduzione in inglese di questo articolo fu pubblicata nel 1987. Chiari H. Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus. 1891. *Pediatr Neurosci*. 1987;13(1):3-8.
- Chiari H. Über einen Fall von Luftansammlung in den Ventrikeln des menschlichen Gehirns. *Ztschr F Heilk*. 1884;5:383-90.
- Cleland J. Contribution to the study of spina bifida, encephalocele, and anencephalus. *J Anat Physiol*. 1883;17:257-92. Per una

- visione storica vedere l'articolo di Koehler PJ. (1991) Chiari's description of cerebellar ectopy (1819) con un riassunto dei contributi di Cleland e di Arnold e qualche osservazione iniziale sui difetti del tubo neurale. *J Neurosurg.* 1883;75:823-82.
- Cooke W. On a Substitute for Alcohol in Making Anatomical Preparations. *N Engl J Med Surg.* 1817;6:246-52.
 - Cooper A. Some observations on spina bifida. *Medico-Chirurgical Transactions* 1881;2:443-7.
 - Cruveilhier J. *Anatomie pathologique du corps humain.* JB. Baillière, Paris; 1829-1842
 - Cushing HW. *Studies in intracranial physiology & surgery: the third circulation, the hypophysis, the gliomas.* London: Humphrey Milford, Oxford University Press; 1926.
 - Darwin C. *On the Origin of Species.* John Murray, London; 1859.
 - Ferembach D. Frequency of spina bifida occulta in prehistoric human skeletons. *Nature* 1963;199:100-1.
 - Fraser J. Spina Bifida *Edinb Med J.* 1929;36(5):284-10.
 - Frazier CH. *Surgery of the spine and spinal cord.* D Appleton & Co, New York; 1918.
 - Fry A. Spina Bifida in Binovular Twins. *Br Med J.* 1943;1(4282):131-2.
 - Fuchs A. Über den klinischen Nachweis kongenitaler Defektbildungen in den unteren Rückenmarksabschnitten (Myelodysplasie). *Wien. med. Wochenschr.* 59; 1909.
 - Galeno C. *Opera omnia Karl Gottlob Kühn (a cura di),* 20 voll., Leipzig, Car. Cnoblochii; 1821-33.
 - Geoffroy Saint-Hilaire I. *Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'Homme et les Animaux, des monstruosités, des variétés et des vices de conformation, ou Traité de Tératologie,* 3 tomes (1832-1836) et 1 atlas (1837), Paris, JB. Baillière Ed.
 - Goodrich JT. A historical review of the surgical treatment of spina bifida. In *Spina Bifida management and outcome of Özek,* Cinalli and Maixner, Springer Ed; 2008.
 - Humphry GM. The anatomy of spina bifida. *J Anat Physiol.* 1855;19:500.
 - Ingraham FD, Hamlin H. Spina bifida and cranium bifidum; surgical treatment. *N Engl J Med.* 1943;228:631-41.
 - Ippocrate. In Kühn CG *Medicorum graecorum opera quae exstant.* Leipzig, C, Cnoblochius, Volume 21, pag 500; 1825.
 - Koch W. *Mittheilungen über Fragen der wissenschaftlichen Medicin Part I* Kassel; 1881.
 - Laurence KM. The natural history of spina bifida cystica: Detailed analysis of 407 cases. *Arch Dis Child.* 1964;39.
 - Lebedeff AI. Über die Entstehung der Anencephalie and Spina Bifida del Vogel und Menschen, *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 1881;86;263.
 - Lichtenstein BW. Distant neuroanatomic complications of spina bifida (spinal dysraphism): Hydrocephalus, Arnold-Chiari deformity, stenosis of Aqueduct of Sylvius, etc. *Pathogenesis and pathology.* *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47:195-214.
 - Lorber J. Results of Treatment of Myelomeningocele – An Analysis of 524 Unselected Cases, with Special Reference to Possible Selection for Treatment, *Dev Med & Child Neurol.* 1971;13:279-303.
 - Morgagni JB. *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque.* Venice Ex. Typographia Remondiniana; 1761.
 - Morton J. *Treatment of spina bifida by a new method.* Glasgow, J. Maclehose; 1877.
 - Newbiggins W. Probationary essay on Spina Bifida *Edinburgh Med J.* 1834.
 - Penfield WG, Coburn DF. Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. *Arch Neuropsych.* 1938;40:328-36.
 - Rizzoli F. *Memoires de chirurgie et d'obstétrique.* Paris: Delahaye 1872. For a further discussion on Rizzoli see also Guidetti B, Giuffrè B, Valente V. Italian contribution to the origin of neurosurgery. *Surg Neurol.* 1983;20:335-6.
 - Ruysch F. *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria.* Amsterdam, Apud Hnricum & viduam Theodori Boom; 1691.
 - Severino, MA. *De Recondita abscessum natura.* Neapoli, Beltrannum; 1632.
 - Sharrard WJ, Zachary RB, Lorber J. The long term evaluation of a trial of immediate and delayed closure of spina bifida cystica. *Clin Ortho Res.* 1967;50:197-20.
 - Tew BJ, Laurence KM. Mother, brothers and sister of patients with Spina Bifida. *Dev Med & Child Neurol.* 1973;15(29) 69-76.
 - Tulpus N. *Observationes medicae.* Amsterdam Elzevirium, see Libri III, pp 231 for illustration and plate; 1641.
 - van Forest P. *Observationum et curationum chirurgicarum Libri Quinque Lugduni Batavorum (i.e., Leyden), Ex. Officina Plantiniana Raphelengii;* 1610.
 - Virchow R. Ein fall von hypertrichosis circumscripta mediana, kombiniert mit spina bifida occulta. *Ztschr f Ethnol.* 1875;7:2.
 - von Recklinghausen F. *Untersuchungen über die Spina Bifida.* Berlin, Druck und Verlag von Georg Reimer. See also von Recklinghausen F. *Recherches sur le spina bifida.* *Arch f Path Anat und Physiol.* 1886;105:31-41.