

# LIQUIDO CEREBRO-SPINALE

**PR. Francesco SIGNORELLI**

U.O. e CATTEDRA di  
NEUROCHIRURGIA UNIVERSITA'  
"MAGNA GRÆCIA", CATANZARO

# COMPOSIZIONE DI LCR

- limpido ed incolore (tranne in alcuni neonati immaturi: xantocromico)  
≅ acqua, ma assorbe luce per  $\lambda$  400-420  $\mu$

- leucociti 1,8 ( $\pm 1,2$ )/mm<sup>3</sup>

monociti 16 ( $\pm 9,5$ )%  
piccoli linfociti 17 ( $\pm 15$ )%  
grandi linfociti 63 ( $\pm 17,7$ )%  
cellule non classificabili  
<4%  
PMN **no**

- eritrociti **no**

- proteine 38,2 ( $\pm 1,2$ ) mg/dl (di cui 9,9 ( $\pm 2,5$ )% IgG)

- glucosio 61 mg/dl (**65% della glicemia**)

- Cl<sup>-</sup> 124 mEq/L (120% di Cl<sup>-</sup> plasmatico), Na<sup>+</sup> 141 mEq/L

- lipidi 1,25 ( $\pm 0,243$ ) mg/dl

- altro

fosfolipidi  
sfingolipidi  
colesterolo  
esteri del colesterolo  
grassi neutri

# COMPOSIZIONE DI LCR

con l'eccezione di alcune proteine presenti in tracce

**TUTTE LE SOSTANZE PRESENTI NEL LCR SI TROVANO NEL SANGUE**

**NON E' VERO IL CONTRARIO**

$\beta$ -lipoproteine, fibrinogeno sono assenti in LCR  $\rightarrow$  **LCR NON COAGULA**

alcune variazioni di composizione di LCR sono riflesso di variazione di concentrazione plasmatica

**NECESSARIO STUDIO SIMULTANEO SANGUE/LCR (exp. per Glu, Cl<sup>-</sup>)**

**GRADIENTE  $V \rightarrow C \rightarrow S$  PER ALCUNE SOSTANZE**

	proteine	glucosio
ventricoli	10	60
cisterne cerebr.	20	50
sp.subar. lombari	40	40

**STANDARDIZZARE  
PRELIEVO LCR:  
1ml/min fino a 20 ml e mescolare**

# FUNZIONI DI LCR

- **FUNZIONE NUTRITIVA**
  - in embrione per tutto il SNC
  - dopo: solo per leptomeningi ed ependima (avascolari)
- **FUNZIONI MECCANICHE**
  - lubrificante
  - protettiva e ammortizzante (il peso del cervello adulto è 50 g quando sospeso in LCR)
- **RIMOZIONE DI SOLUTI DA FLUIDO EXTRACELLULARE**
  - » sistema liquorale è “espansione” di spazio extracell: LCR in contatto con fluido extracell. attraverso spazi di V-R ed ependima
  - » LCR è fluido a bassa concentrazione di soluti: diffusione di soluti da spazio extracell. a LCR (in seguito riassorbiti)
- **FUNZIONE IMMUNOLOGICA**
  - diffusione dell’essudato infiammatorio (IgG e GB) sintetizzato nel SNC
  - attivazione immunità Ig-mediata
- **FUNZIONE DI CONTROLLO ORMONALE E VEGETATIVO**
  - circolazione liquorale può influenzare [ormoni] in circolazione portale ipofisaria
  - [elettroliti] in LCR e PLiq influenzano l’attività del centro cardio-pneumo-enterico vagale

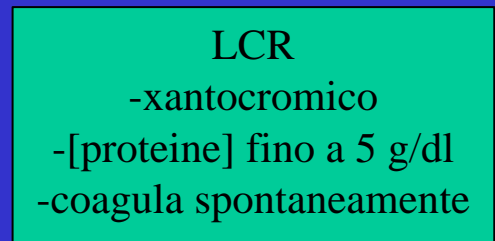
# LCR NON LIMPIDO

- LCR TORBIDO
  - $> 200$  GR/mm<sup>3</sup>
  - $> 400$  GB/mm<sup>3</sup>
  - iperlipoproteinemia tipo 5 severa
- LCR COAGULA
  - se proteine tot.  $> 100$  mg, fibrinogeno 0,01 mg/dl\*  
(**tranne ESA**) \*\*

✓ *SINDROME DI FROIN: blocco spazi subaracnoidei spinali sopra punto di PL*



loculazione di LCR sotto blocco



# LCR NON LIMPIDO

- LCR EMORRAGICO

- da ESA

- appare 2 hs dopo ictus
- picco a 36 hs
- scompare 7-10 gg dopo ictus

- da PL traumatica

- tecnica di d.d.

- 5 tubi con 1 ml (16 gtt) riempiti a distanza di 2 min

*eliminazione di GR:*

*-pseudolinfatici nasali*

*-fagocitosi*

*-autolisi*

	ESA	PL TRAUMATICA
<b>5° TUBO</b>	[GR] aumenta o stabile	[GR] diminuisce: è il tubo più chiaro
<b>LCR COAGULA</b>	NO (fibrinogeno assente)	SI (se $GR > 250.000/mm^3$ )
<b>GB e PROT.TOT.</b>	MENINGITE EMATOGENA	Proporzione GR/GB e GR/ prot. Tot. Come in sangue periferico
<b>ERITRO-MACROFAGI (coloraz. di Wright)</b>	SI	NO
<b>PL A SPAZIO SOPRA</b>	LCR emorragico	LCR limpido
<b>FIBRINOGENO</b>	NO	SI

# LCR NON LIMPIDO

- LCR XANTOCROMICO

- da ESA: bilirubina in LCR *da degradazione di HbO<sub>2</sub> da parte di eme-ossigenasi di cell.aracnoidee*
  - *appare 10 hs dopo ESA*
  - *picco a 48 hs*
  - *scompare in 3 settimane*
- da aumento proteine totali (>150 mg/dl)
- ittero (bilirubinemia\* >10-16 mg/dl o meno se BEE alterata)

# CELLULE IN LCR

- ↑↑ LINFOCITI E MONOCITI:
  - **aspecifico** (processo infiammatorio subacuto: encefalite virale, infez. micobatterica o fungina)
- PLEIOCITOSI MONOCITARIA:
  - tumori SNC
  - infez. batterica in via di risoluzione
  - risposta a corpi estranei e traumi in genere

la presenza di altre cellule al di fuori di linfociti e monociti è **SEMPRE ANORMALE**  
(anche se nro totale di leucociti è normale)

# CELLULE IN LCR

- ↑↑ MACROFAGI E GRANULOCITI: **fagocitosi**
  - microbi, eritrociti, lipidi, corpi estranei
- EOSINOFILI
  - parassitosi (*exp. cisticercosi*)
  - TBC (*pleiocitosi*)
  - ESA (*< 1% di cellule totali*)
  - infezioni (*raramente*)
  - allergie (*asma bronchiale, orticaria*)
  - corpi estranei (*iniezz. intratecale di antibiotici, m.d.c., cateteri liquorali*)
- ↑↑ PMN:
  - meningiti piogeniche acute
  - infezioni virali acute
  - TBC (*pleiocitosi*)
  - meningite asettica ematogena (*ESA e corpi estranei*)
  - ematoma subdurale
  - ascessi – empiemi cerebrali  
(+++ , *anche > di valore ematico*)

} *meningite simpatetica*

# CELLULE IN LCR

- PLASMACELLE (*trasformazione di linfociti ematici in risposta ad Ag persistenti in SNC*)
  - infezioni virali
  - Guillain-Barré (conta cellulare normale)
  - infezioni croniche (TBC, sifilide, sarcoidosi, parassitosi)
  - PESS
  - collagenopatie
  - tumori maligni
  - SM (pareri contrastanti)
- CELLULE GIGANTI ED ALTRE CELLULE
  - tumori maligni (> 50% dei casi) e benigni (raramente)
  - macrofagi di corpi estranei (vedi)
  - micosi cerebrali
  - encefaliti infantili } *cellule giganti basofile*  $\cong$  *megacariociti*
- MICROORGANISMI
  - non refrigerare LCR: Neisseria molto fragile, batteri proliferano a 37°C
  - TBC raramente visibile
  - virus coltivati ed identificati con reverse transcriptase
  - colorazione Gram di strisci di LCR: (-) Neisseria (diplococchi); E.Coli (bacilli)  
(+) Diplococcus Pneumoniae

# PROTEINE IN LCR

- $[PROTEINE]_{LCR} = 1/200 [PROTEINE]_{PLASMA}$

influenzata da

- punto di prelievo: *differenza di flusso LCR nei vari compartimenti  $\Rightarrow$  gradiente [ ]*
- età: *alla nascita 100 mg/dl 3 mesi 25 mg/dl 1-40 anni 15-52 mg/dl anziano 72 mg/dl*
- decubito clinostatico prolungato ( $\uparrow\uparrow$ )
- farmaci: *fenotiazine ( $\uparrow\uparrow$ )*
- condizioni patologiche ( $\uparrow\uparrow$ ) (*dissociazione albumino-citologica*):  
*cirrosi, mixedema, sarcoidosi, collagenopatie, linfogranuloma venereo, mieloma multiplo, convulsioni epilettiche, ischemia cerebrale, polio ant. acuta in remissione, poliradicolonevrite acuta (Guillain-Barré), polinevrite difterica, tumori cerebrali e spinali\**
- $\downarrow\downarrow [PROTEINE]_{LCR}$ : *età 3-6 mesi, pseudotumor cerebri, ipertiroidismo, intossicazione da acqua, procedure di rimozione di LCR (es. pneumoencefalografia)*

# PROTEINE IN LCR

(immuno)elettroforesi: 2 tipi di proteine in LCR

i. stesse proteine di plasma (p.m.<200.000 daltons)

- a. albumina 50%
- b.  $\beta$ -globulina 20%
- c. IgG 10% sintetizzate in SNC: bande oligoclonali

ii. proteine “specifiche” di LCR

- a.  $\beta$ -trace e  $\gamma$ -trace proteins
- b.  $\tau$ -protein ( $\beta_2$ -globulina)

iii. *proteine plasmatiche assenti in LCR*

- a. *macroglobulina*
- b. *fibrinogeno*

sintesi solo epatica  
oltrepassa epitelio corioideo  
 $[Alb]_{LCR}$  1/230 di  $[Alb]_{PLASMA}$   
non catabolizzata, ma  
riassorbita da granulazioni



STUDIO B.E.E.  
se lesa  $\uparrow [Alb]_{LCR}$   
a sec. di gravità del danno

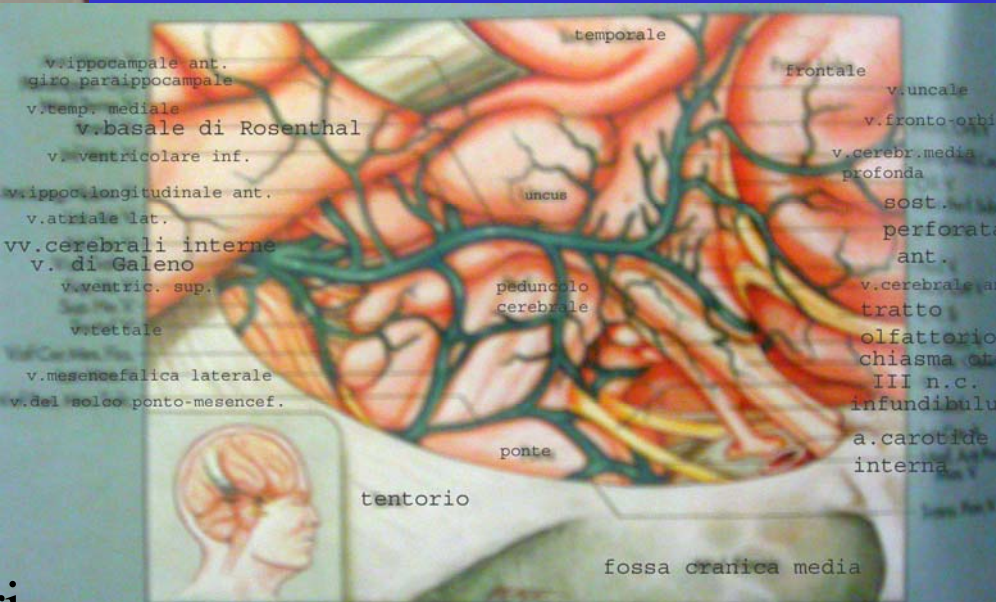
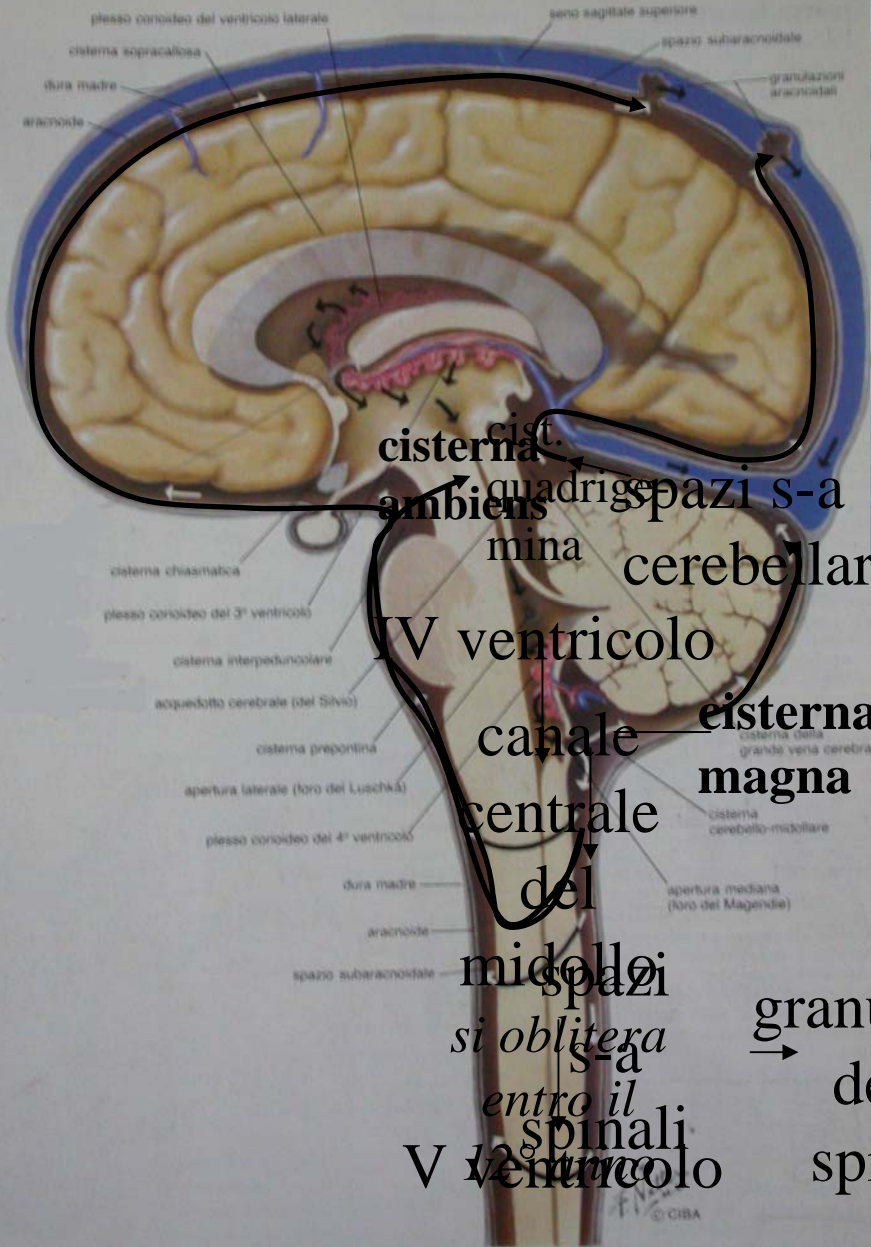
# GLUCOSIO IN LCR

## RIFLESSO DI GLICEMIA (65%)

*TRASPORTO MEDIATO DA CARRIER SPECIFICO (VELOCE)  
SEMPLICE DIFFUSIONE (LENTO)*

- *gradiente  $V \rightarrow C \rightarrow S$*
- *lesioni del pavimento del IV ventricolo  $\rightarrow$  iperglicemia/iperglicorrachia insulino-resistenti*
- *infezioni batteriche e virali acute  $\rightarrow$  ipoglicorrachia*
- *ESA, carcinomatosi meningea, meningite leucemica  $\rightarrow$  ipoglicorrachia*

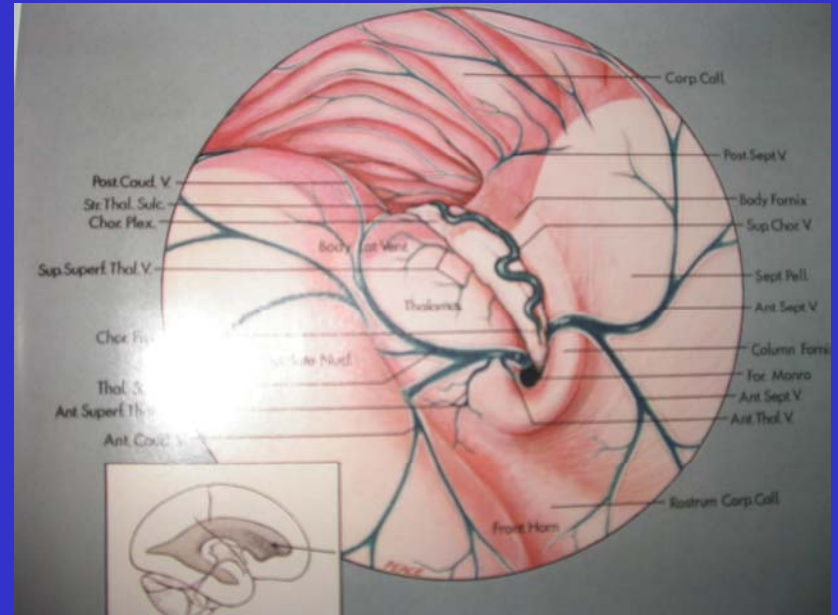
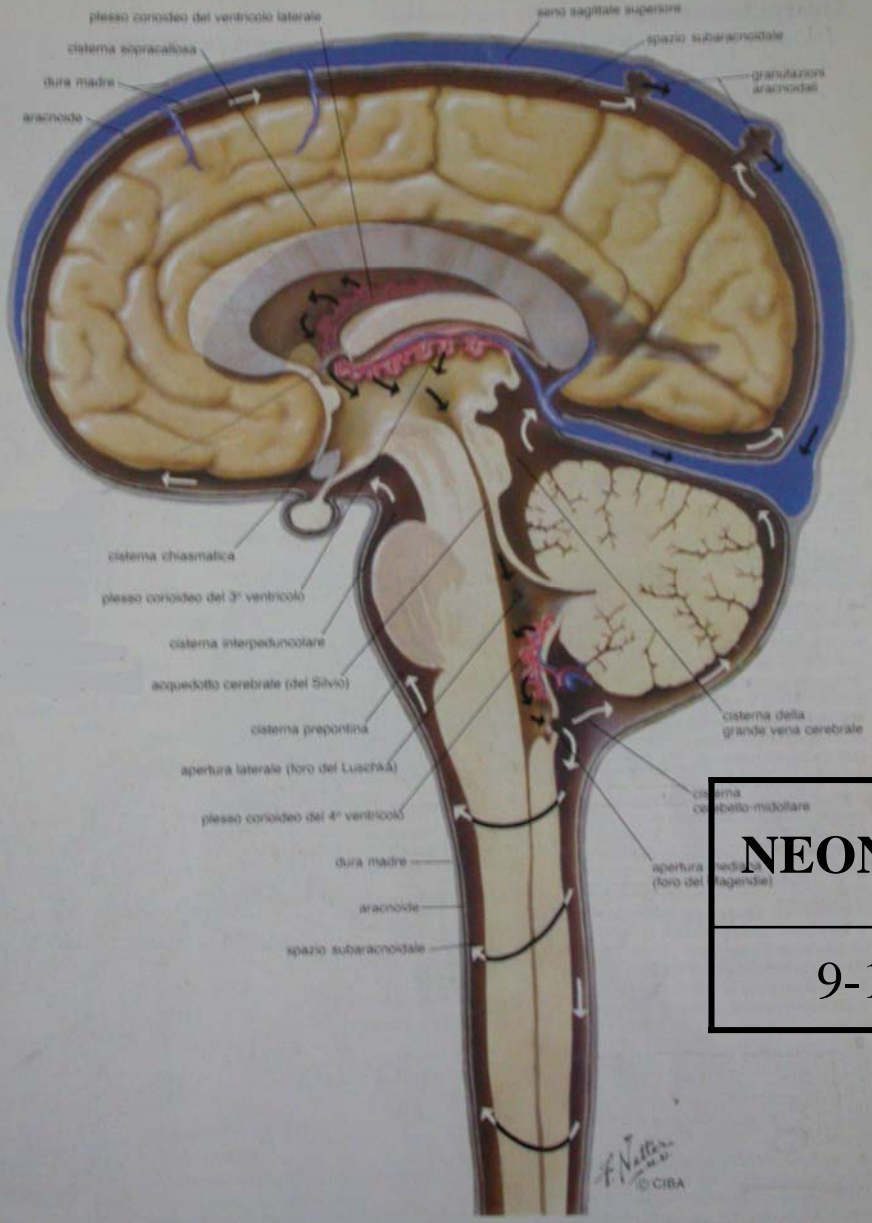
# CIRCOLAZIONE LIBERA INTRA-EXTRACEREBRALE



cist. ambiens  
 spaz. s-a cerebellari  
 IV ventricolo  
 canale centrale del midollo  
 spaz. s-a spinali  
 V ventricolo  
 cisterna magna  
 cisterna della grande vena cerebrale  
 cisterna cerebello-midollare

granulazioni dei nn spinali\*

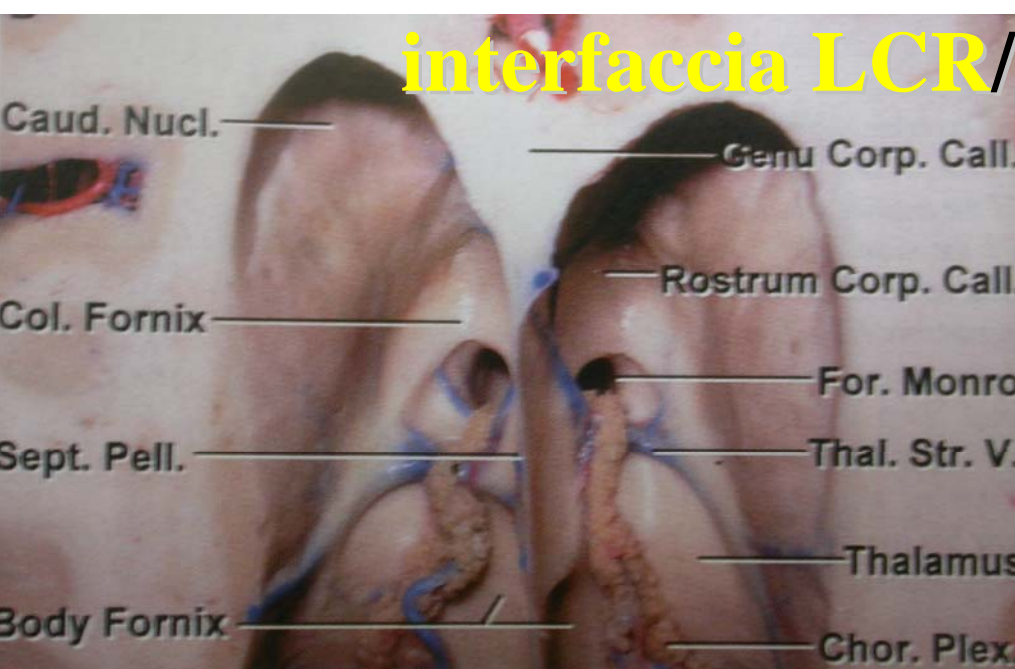
# CIRCOLAZIONE LIBERA INTRA-EXTRACEREBRALE



Press. Liquorale (cm H<sub>2</sub>O)

<b>NEONATI</b>	<b>1-10 ANNI</b>	<b>FINO A 18 ANNI</b>	<b>ADULTI</b>
9-12	10-15	18-20	7-18

# interfaccia LCR/fluido extracellulare:



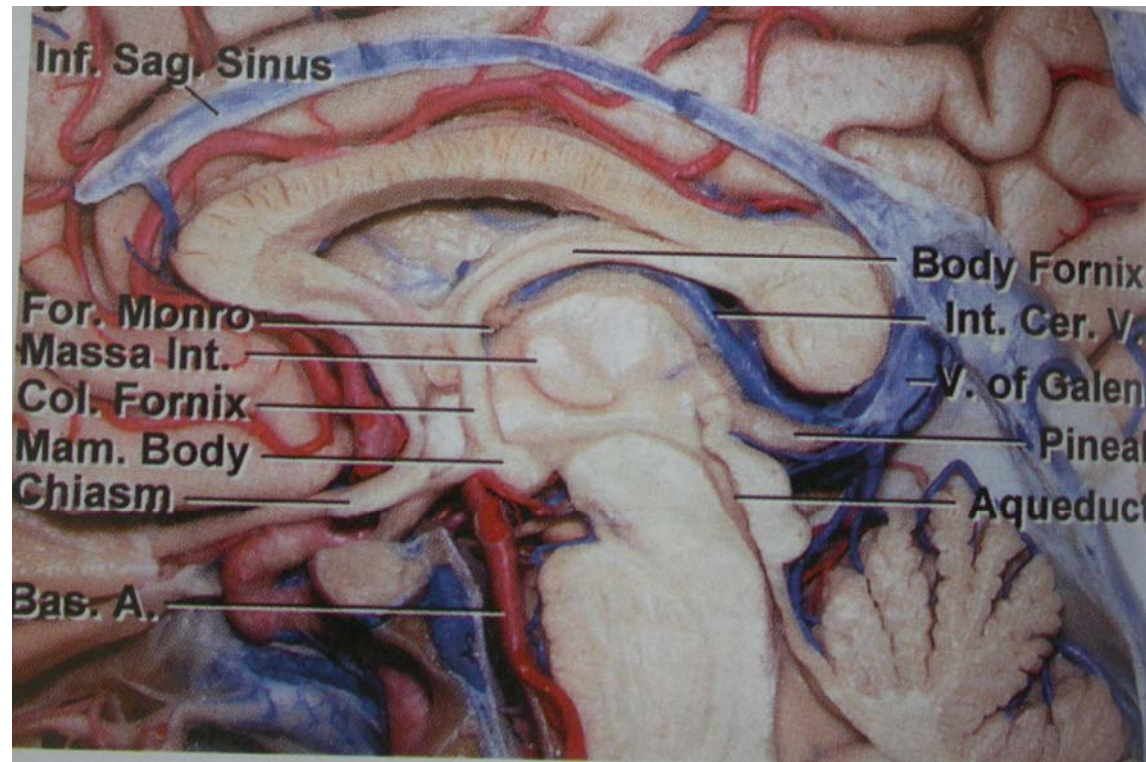
nei VENTRICOLI

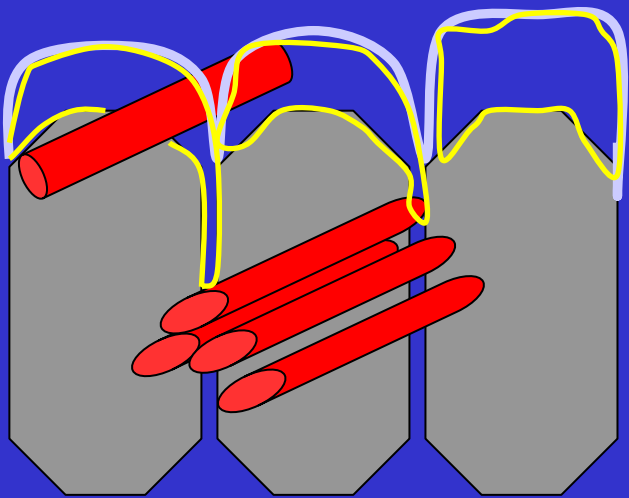
- epitelio corioideo (barriera a soluti)
- ependima (non barriera a soluti)

negli SPAZI SUBARACNOIDEI

- spazi di Virchow-Robin

le cavità liquorali  
sono estensione  
del  
compartimento  
extracellulare  
cerebrale





epitelio mesoteliale riveste aracnoide e pia fino ad arteriole/venule (cul de sac)

passaggio libero di LCR da spazi subaracnoidei fin all'interno del tessuto nervoso (livello di arteriole/venule)

*passaggio libero di soluti attraverso pia (in realtà passaggio limitato da esiguo spazio extracellulare)*

*passaggio ridotto di soluti attraverso aracnoide (tight junctions)*

# interfaccia LCR/sangue: B.E.E.

le più estese superfici di interfaccia LCR/sangue:

-plessi corioidei e superfici ependimali

-villi aracnoidei

fine '800 Ehrlich

scoperta B.E.E. (*iniezione di coloranti in circolo\**)

1960-80 Davson & Olendorf

substrato anatomico di B.E.E. (*tight junctions capillar*)

## *ipotesi su substrato anatomico di B.E.E.:*

1. glia a rivestimento dei capillari

rivestimento  
incompleto

2. spazio extracellulare “ristretto”

artefatto da  
preparazione x  
microsc. elettronica\*\*

3. blocco di diffusione di soluti a livello dei capillari cerebrali

horseradish peroxidase (40.000 daltons) e microperossidase (1800 daltons)

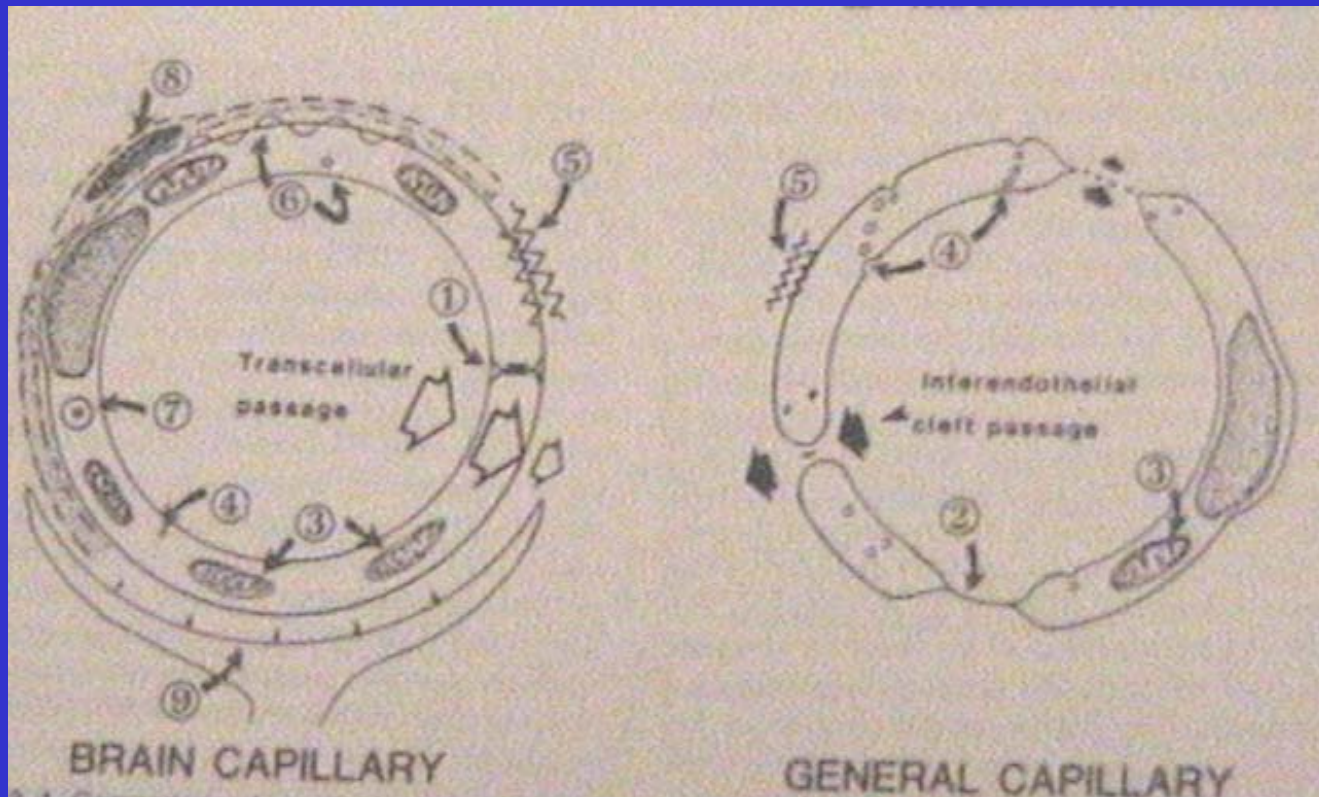
-in LCR attraversano endodima-sp.extracell.-periciti/gliol end feet-MB capillare, sono bloccate da T-J

-in sangue restano nel lume capillare



## SUBSTRATO ANATOMICO DI B.E.E.:

# TIGHT JUNCTIONS DI ENDOTELIO CAPILLARE CEREBRALE



1 tight junctions 2 fenestrazioni 3 mitocondri 4 vescicole pinocitotiche 5 resistenza elettrica della membrana 6 differenze strutturali e funzionali delle superfici luminale ed antiluminale 7 enzimi specifici dei capillari cerebrali 8 periciti 9 processi astrocitari

astrociti influenzano la maturazione dei capillari cerebrali  
(*maturazione degli astrociti coincide con maturazione di B.E.E.*)



**B.E.E. E' MATURA ALLA NASCITA**

**1**

**substrato anatomico**



diffusione transmembrana del soluto  
proporzionale a sua  
**LIPOSOLUBILITA'**  
(rapporto octanolo/acqua),  
a legame con proteina **CARRIER\*** e a  
**VELOCITA' DI FLUSSO EMATICO\*\***  
nel letto capillare

**2**

**sistemi specializzati di  
trasporto transmembrana**

- alta permeabilità** di B.E.E. a molecole importanti per metabolismo cerebrale (Glu, acidi, Na+, Cl-) ed a valproato, GABA, etc
- polarizzazione** della B.E.E.
- stereospecificità** (D-Glu, non L-Glu)
- saturazione** (nro finito di sistemi)
- inibizione competitiva** di molecole con struttura analoga (D-Mannosio con D-Glu)



**BARRIERA UNIDIREZIONALE**

# FUNZIONI DELLA B.E.E

1. PROTEZIONE DEL TESSUTO NERVOSO DA SOSTANZE TOSSICHE → **escono da tess. nervoso sost. con dimensioni di GB intatto**

2. CONTROLLO DELL'AMBIENTE EXTRACELLULARE CEREBRALE

1. a livello dei capillari cerebrali

- sistema di trasporto  $\text{Na}^+$  sangue → cervello (superficie luminale)



gradiente osmotico per  $\text{Na}^+$



richiamo di acqua **da sangue a spazio extracellulare** di tess. nervoso

- sistema di trasporto  $\text{K}^+$  cervello → sangue (superficie antiluminale)

**20-30%**  
di LCR  
prodotto

2. a livello di epitelio corioideo

- sistema di trasporto ionico **sangue → LCR** simile a capillari

**70-80%**  
di LCR  
prodotto

3. a livello di epitelio corioideo e capillari

- sistema di depurazione per smaltimento di anioni tossici (rene in miniatura)

# interfaccia LCR/linfa

drenaggio di LCR attraverso sist. pseudo-linfatico di SNC

linfatici di mucosa nasale

linfatici periradicolari

linfatici dell'avventizia carotidea

linfatici nella sostanza bianca

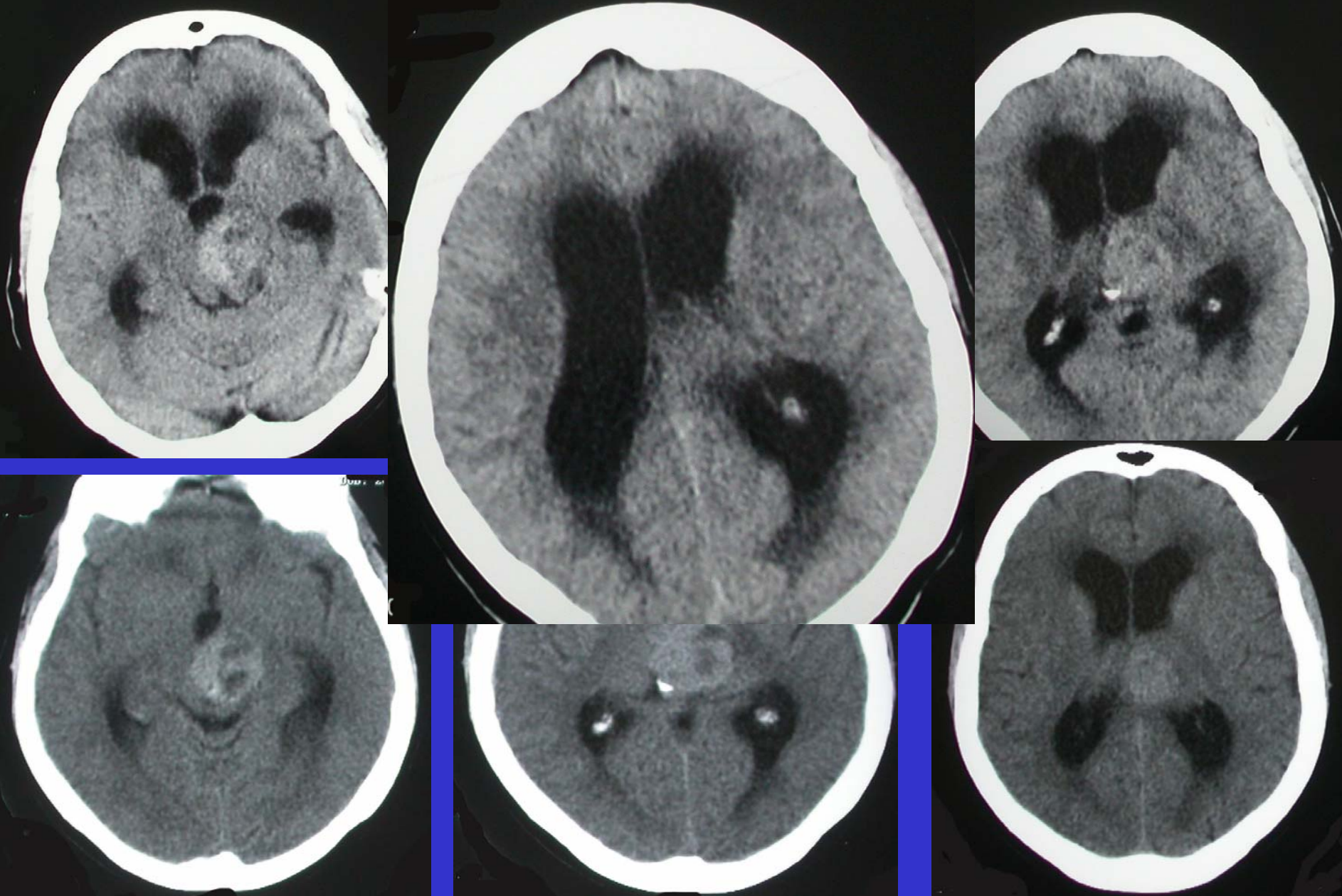


**Vol. LCR drenato da pseudolinfatici  $\cong$  Vol. LCR riassorbito da granulazioni**

*Prineas 1979: biopsie cerebrali di pz. con SM e SLA*

# VIA ALTERNATIVA a circolazione liquorale "classica": TRANSEPENDIMALE

ependima → spazio extracellulare → spazi subaracnoidei volta → granulazioni



B.E.E. ASSENTI LINFATICI  
VERI E PROPRI



SNC IMMUNOLOGICAMENTE PRIVILEGIATO

*pseudolinf. n. olfattorio e linfonodi cervicali*

ma: LCR può attivare risposta immunitaria (exp. Ig-mediata)



GB possono passare in LCR (in caso di trapianti di midollo, meta di linfomi)

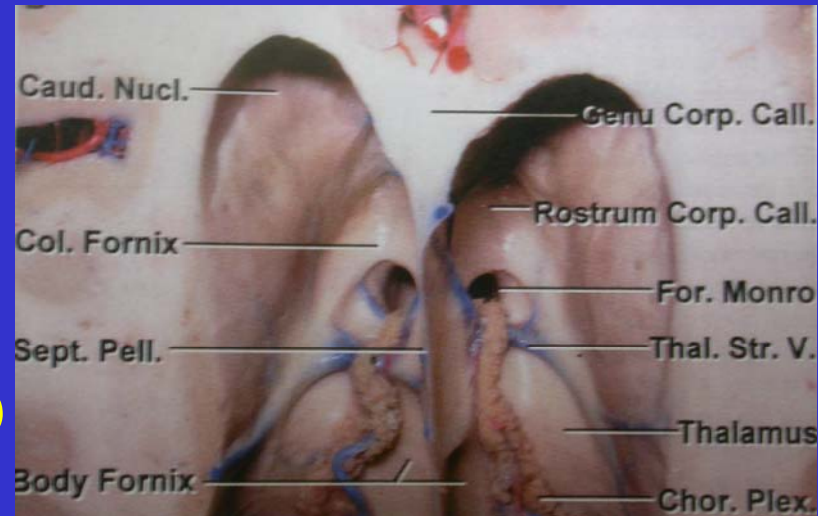


**“PRIVILEGIO” parziale e mutevole**

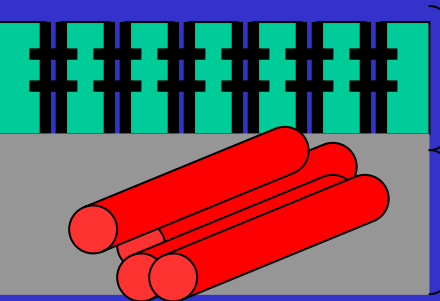
LCR SECRETO DA **PLESSI CORIOIDEI 70-80%**  
**CAPILLARI CEREBRALI 20-30%**

**VOLUME LCR :** 140 ml adulto  
40-60 ml neonato

23 ml VENTRICOLI  
87 ml SPAZI SUBARACN. CEREBRALI  
30 ml SPAZI SUBARACN. SPINALI



ciuffi villosi microvilli e ciglia (1,5 – 2 m<sup>2</sup>)



epitelio corioideo **colonnare** –**zonulae occludentes** bloccano trypan blue

tessuto connettivo ipervascolarizzato **capillari fenestrati**

*secerne 500 ml/dì (0,35 ml/min)*

*senza variazioni fino a  $PLiq > 700 \text{ cm H}_2\text{O}$*

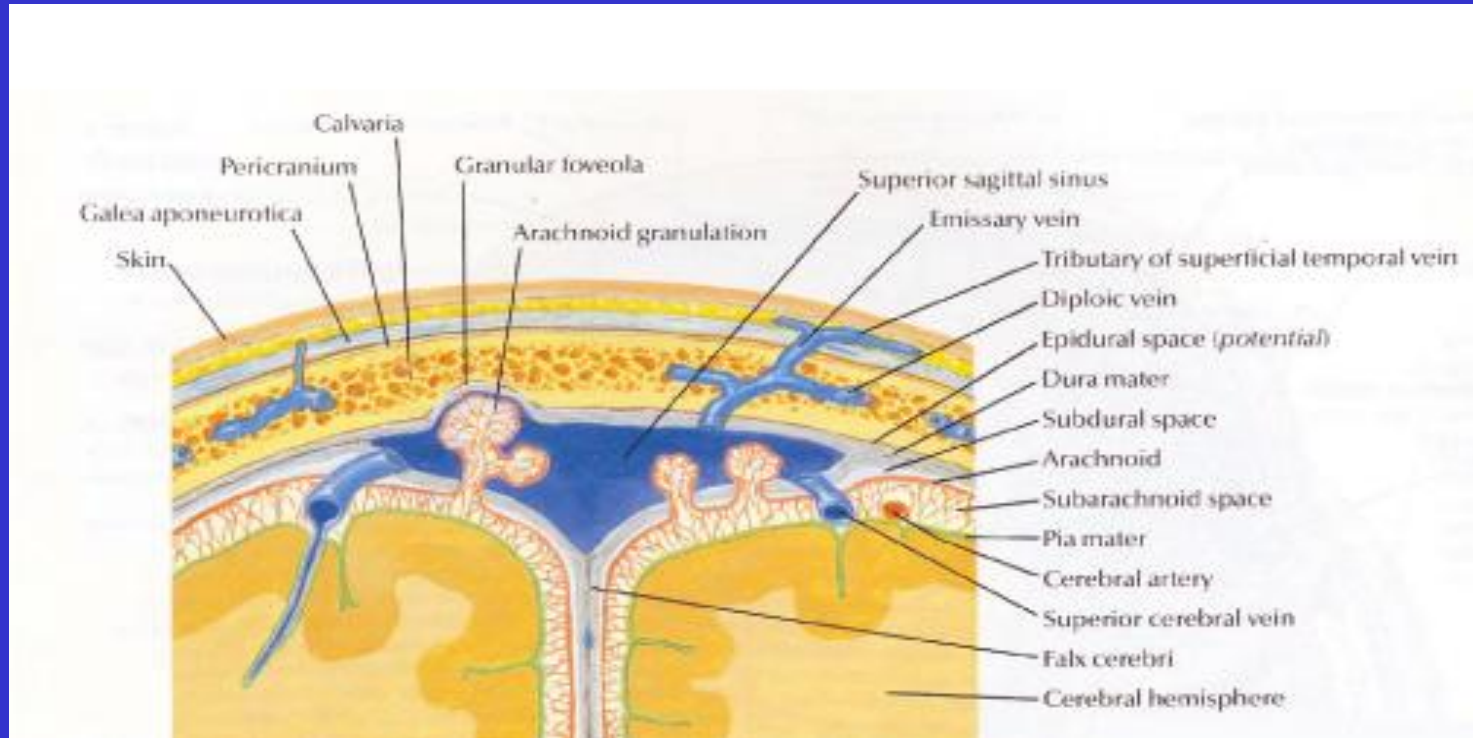
*assorbe*

l'epitelio corioideo si continua con

**l'ependima** separa cavità liquorali e spazi extracellulari cerebrali  
tight junctions meno fitte  
neuroglia fra ependima e capillari del tess. nervoso sottostante

*secerne LCR solo se i plessi non funzionano*

# LCR RIASSORBITO DA VILLI ARACNOIDEI



## RIASSORBIMENTO

- “dinamico” attraverso vacuoli giganti che si formano e distruggono attraverso le cellule aracnoidali

- pressione-dipendente inizia quando  $P_{Liq} \geq 6 \text{ cm H}_2\text{O}$  e aumenta fino a 5 volte la capacità di produzione di LCR

# MECCANISMI INnescANTI IL RIASSORBIMENTO DI LCR

- PUMPING DI LCR ATTRAVERSO LE GRANULAZIONI



- GRANULAZIONI COME POMPE ASPIRANTI

gradiente pressorio negativo (- 6 mm H<sub>2</sub>O) lume seni durali/spazio subaracnoideo

- AZIONE CIGLIA EPITELIO EPENDIMALE
- ALTRI MECCANISMI (ritmo respiratorio, Valsalva, postura)

effetto limitato: non vi è riassorbimento di LCR se  $P_{Liq} < 6 \text{ cm H}_2\text{O}$

# TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELL'IDROCEFALO OSTRUTTIVO

