

E se il liquor non circolasse?

Il nostro lavoro ha l'obiettivo di fornire agli studenti di medicina una panoramica sui meccanismi anatomici, funzionali e molecolari che regolano la fisiologia del fluido cerebrospinale, con particolare attenzione alle dinamiche del suo "movimento". Negli ultimi anni infatti, la circolazione liquorale è stata messa in dubbio da diversi studiosi, con numerosi esperimenti. Per la produzione di questa review è stata effettuata una ricerca bibliografica che ha evidenziato 80 articoli. Vengono prese in considerazione le recenti pubblicazioni sui dettagli biomolecolari così come gli articoli su modelli sperimentali che hanno costruito e, recentemente, negato l'attuale modello di riferimento della circolazione liquorale.

Il paradigma descrittivo della circolazione del fluido cerebrospinale (liquor, CSF) viene formulato dal Dr. Harvey Cushing nel 1925 con la pubblicazione del suo lavoro "The third circulation and its Channels". Secondo il modello classico, il liquor viene prodotto dai plessi corioidei dei ventricoli laterali e del quarto ventricolo (circa 80%) con un contributo dall'ependima (circa 20%). Dai ventricoli laterali viene spinto nel terzo ventricolo e da qui nel quarto, attraverso l'acquedotto di Silvio, per raggiungere lo spazio sub aracnoideo tramite i forami di Luschka e Magendie. Tramite le granulazioni aracnoidee (del Pacchioni) viene poi riassorbito nella circolazione venosa dei seni della dura, completando così il circuito.

Questa visione si basa su una serie di sperimentazioni animali condotte agli inizi del secolo scorso e ripetute successivamente con risultato scarso o nullo. Significativo il caso dell'esperimento di Dandy sulla produzione del liquor da parte dei plessi corioidei, che fu eseguito su un unico cane e che i successivi ricercatori non riuscirono mai a replicare con gli stessi risultati.

Attualmente, grazie all'evoluzione delle metodiche d'indagine fisica, biochimica, molecolare e istologica, sono emerse evidenze scientifiche che dimostrano la necessità di rimettere in discussione il "dogma" della circolazione liquorale, rovesciandone anche alcuni aspetti chiave, come il sito e la velocità di produzione o l'effettivo movimento che compie e le funzioni fisiologiche che svolge il liquor.

Il gruppo di Bulat ha dimostrato, mediante eleganti modelli animali, che infondendo acqua triziata nei ventricoli laterali, la sostanza radiomarcata non diffondeva negli spazi subaracnoidei ma era rapidamente riassorbita nei capillari parenchimali periventricolari; quando il tracciante veniva infuso negli spazi subaracnoidei risultava invece essere riassorbito nei capillari encefalici, attraversando la pia madre, e non nelle granulazioni del Pacchioni.

La circolazione liquorale non andrebbe quindi intesa come un flusso unidirezionale, sospinto da una pompa meccanica (che a livello intracranico non esiste), attraverso un percorso anatomico ben definito; ma come un equilibrio dinamico di fluidi tra il comparto volumetrico vascolare (venoso e arterioso), quello del fluido interstiziale parenchimale (Extra Cellular Fluid-ECF) e quello proprio del liquor. Secondo questo nuovo modello descrittivo il comparto neuro vascolare in tutta la sua estensione, non solo nei plessi corioidei, potrebbe essere coinvolto sia nella produzione che nell'assorbimento del liquor e del ECF. Questo equilibrio sarebbe guidato dalla pressione idrostatica, dai gradienti osmotici dei vari comparti e dall'attività biologica di una famiglia di proteine trans membrana, le acquaporine, espresse sui processi peduncolati degli astrociti che circondano i vasi del SNC. Questa "circolazione" è quindi da intendere come un equilibrio dinamico fra i fluidi intracranici che si realizza a tutti i livelli della barriera ematoencefalica.

Una struttura anatomica conosciuta fin dalla metà del XIX sec, lo spazio perivascolare di Virchow-Robin (VRS), sembra offrire il tragitto fisico per il decorso di questi volumi di fluidi direttamente attraverso il parenchima encefalico, circolando attorno ai capillari mediante prolungamenti della membrana piaie che avvolgono l'endotelio vasale. La "circolazione" che si viene quindi a creare tra i vasi sanguigni, lo spazio sub aracnoideo e il VRS rappresenta inoltre un percorso di drenaggio per il passaggio delle molecole di scarto che vengono drenate nel sistema linfatico dei linfonodi cervicali alti. Riguardo questo aspetto, sono stati effettuati diversi studi sperimentali che dimostrano come questo percorso di drenaggio intracranico sia ostacolato in patologie neurodegenerative da accumulo come l'Alzheimer e la sclerosi multipla, e nello stroke ischemico.

Concludendo, numerose recenti evidenze sperimentali confutano il modello classico della circolazione liquorale a favore di uno stato di equilibrio dinamico di fluidi con scambi continui a tutti i livelli del sistema intracranico fra liquor, liquido interstiziale parenchimale e comparto volumetrico vascolare. Questo nuovo modello potrebbe avere implicazioni nel comprendere malattie degenerative neurologiche. Come studenti di Medicina riteniamo sia quindi importante riuscire ad "abbandonare" l'idea classica che ha predominato sino ad ora, pur senza troppi fondamenti scientifici, in favore di un diverso modello, convalidato da più gruppi di ricerca ed esperimenti, che potrebbe portarci ad avere una nuova visione su tutto ciò che è connesso, direttamente o meno, al liquor, sia in ambito clinico che nell'ambito della ricerca.