

Update zur Liquorforschung und Drainage des Gehirns

Torsten Liem

Zusammenfassung

Studien zur Drainage des Gehirns und zur Liquorphysiologie haben in den letzten Jahren völlig neue Erkenntnisse ergeben mit bedeutsamen klinischen Konklusionen. Die Sichtweise zur Produktion und Resorption des Liquor cerebrospinalis (LCS) haben sich fundamental geändert. Auch konnten vorherige Untersuchungen zum Liquorfluss relativiert werden.

Mittels ultraschneller Magnetresonanzenzephalographie (UF-MREG) konnten kardiovaskuläre, respiratorische und vasomotorische Einflüsse auf die Liquorpulsation differenziert werden. Es wurde außerdem eine Abschirmfunktion des LCS gegen innere und äußere elektrische Ladung postuliert. Mit dem glymphatischen System wurde ein Flüssigkeitsaustausch zwischen LCS und der interstitiellen Flüssigkeit beschrieben. Zudem konnte die Existenz regulärer Lymphgefäße in den duralen Sinus belegt werden.

Dokumentationen der LCS-Ausströmung an lumbalen Nerven führen zur Hypothese der Wechselwirkung von LCS-Signalen und Nerven entlang der peripheren LCS-Ausstrombahn. Klinisch bedeutsam sind auch Studien zu Schlaf und LCS sowie zu möglichen Zusammenhängen zwischen peripherer LCS-Ausstrombahn und weitläufiger Berührungs- bzw. Schmerzüberempfindlichkeit.

Schlüsselwörter

Alzheimer-Krankheit, glymphatisches System, interstitielle Flüssigkeit, Liquor cerebrospinalis, LCS, kraniosakraler Rhythmus, kardiovaskuläre Pulsationen, Liquor, Lymphgefäße im Gehirn, Schlaf und LCS, respiratorische Pulsationen, vasomotorische Wellen

Abstract

Studies on cerebral drainage and on physiology of cerebrospinal fluid (CSF) have produced completely new knowledge associated with an immense clinical value. The perception of liquor production and resorption have undergone a radical change. Furthermore, previous research on liquor flow could be relativised.

By means of ultra-rapid magnet resonance encephalography (UF-MREG) it became possible to differentiate between cardiovascular, respiratory and vasomotor influence on an organism's liquor pulsation. Besides, a shielding function of the CSF against internal and external electric charge was postulated. An interchange of liquids between CSF and interstitial fluid via the glymphatic system was described. Furthermore, the existence of regular lymphatic vessels within the dural sinuses, could be demonstrated.

Documentation of CSF-efflux along lumbar nerves leads to the hypothesis of an interaction between CSF-signals and nerves along the peripheral efflux channel. Investigations on the relation between sleep and CSF as well as a possible interrelation of peripheral efflux channel and an extensive touch and pain hypersensitivity are of clinical importance.

Keyword

Alzheimer's disease, glymphatic system, interstitial fluid, Liquor cerebrospinalis, cerebrospinal fluid, CSF, cranio-sacral rhythm, cardiovascular pulsations, lymph channel and brain, sleep and CSF, respiratory pulsations, vasomotoric waves

Produktion und Absorption des LCS

Anhand von Tierversuchen erworbene Erkenntnisse zum Liquor cerebrospinalis (LCS) sind auf die Dynamiken im Menschen nicht immer übertragbar und deshalb in ihren Aussagen ggf. zu relativieren. Im Menschen beträgt der LCS 140 ml und die intrazelluläre Flüssigkeit in den extrazellulären Räumen im ZNS 280 ml [1]. Außer der Produktion in den Plexus choroideus entstammt ein Teil des LCS möglicherweise auch von der intrazellulären Flüssigkeit [2].

Eine Übersichtsarbeit von Miyajima und Arai (2015) kommt zu dem

Schluss, dass neben Arachnoidalzotten und Granulationes auch andere Strukturen und Regionen an der Absorption des LCS beteiligt zu sein scheinen [3]. So zeigen laut Miyajima und Arai diverse Studien, dass die Absorption des LCS in den Kapillaren des Parenchyms, in den Wänden der Ventrikel oder auch in das lymphatische System stattfindet. Letzteres drainiert mittels nasaler Lymphe, duraler Lymphe und mit Lymphgefäßen, die mit Hirnnerven- und Spinalnervenzwurzeln assoziiert sind, in regionale Lymphknoten [4, 6, 7, 8, 9].

Während in Wirbeltieren mindestens 50% des LCS in die Lymphe drainieren [7], ist der Anteil beim Menschen unbekannt [6]. Es wurden kürzlich in Mäusen (nicht am Menschen) funktionelle Lymphgefäße der Dura bilateral entlang des Sinus sagittalis superior lokalisiert, die durch die Lamina cribrosa in die nasale Mukosa drainieren [4, 9].

Es ist nicht belegt, ob durale Lymphgefäße Flüssigkeiten, gelöste Stoffe und Zellen aus dem Hirnparenchym im Menschen drainieren. Laut Engelhardt (2016) ist es wahrscheinlich, dass durale Lymphgefäße für die Drainage des LCS mitverantwortlich sind [10]. Ein Transport von T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen (APZ) aus dem LCS in die tiefen zervikalen Lymphknoten ist belegt [11, 12, 13, 14, 15].

Zudem beschreiben einige Studien auch den spinalen subarachnoidalen Raum als Produktions- und Absorptionssort des LCS. Neuere Studien heben die enge Beziehung von LCS und interstitieller Flüssigkeit hervor (s.u.). Eine Weiterleitung der APZ mittels IF ist aufgrund der engen intramuralen perivaskulären Drainagewege allerdings unwahrscheinlich.

Statt zirkulierender Bewegungen des LCS wurde im Gegensatz beobachtet, dass der

LCS in großem Ausmaß in den paravasculären Kapillaren absorbiert wird. Die Diffusion steht jedoch hierbei maßgeblich in Abhängigkeit von der Molekülgröße der Stoffe. So können kleinere Moleküle wie Wasser im Gegensatz zu den Makromolekülen das Parenchym des Gehirns ungehindert passieren [3]. LCS und IF fließen jeweils auf unterschiedlichen Wegen zu den Lymphknoten ab (Abb. 1).

Klinische Relevanz

Im Menschen gelangt LCS über Arachnoidalzotten in die Sinus venosi. Die lymphatische Drainage des LCS erfolgt über nasale und durale Lymphgefäße und entlang kranialer und spinaler Nervenwurzeln (in der Abbildung lila hervorgehoben). Kanäle, die aus dem Subarachnoidalraum durch die Lamina cribrosa führen, ermöglichen den Durchtritt von LCS (lila Linie), T-Zellen und antigenpräsentierender Zellen in die nasalen Lymphgefäße und Halslymphknoten. LCS aus dem lumbalen Subarachnoidalraum fließt in lumbale Lymphknoten ab.

IF aus dem Hirnparenchym fließt entlang der Basalmembranen der zerebralen Gefäßwände (grüne Pfeile) zu den Halslymphknoten, die direkt unter der Schädelbasis, entlang der Arteria carotis interna lokalisiert sind. Antigenpräsentierende Zellen dringen aber nicht durch diesen schmalen perivasculären Spalt. Austausch zwischen LCS und IF (siehe glymphatisches System) findet beim Durchtritt des LCS an der Gehirnoberfläche entlang penetrierender Arterien statt [10].

Kardiovaskuläre, respiratorische und vasomotorische Einflüsse auf die Liquorpulsation

Eine Studie von Kiviniemi et al. von 2016 zeichnet ein weitaus differenziertes Bild der LCS-Pulsationen, als gemäß bisher durchgeführten Untersuchungen angenommen wurde [16]. Den Untersuchern

ist es gelungen, mittels ultraschneller Magnetresonanzenzephalographie (UF-MREG) drei unterschiedliche physiologische Mechanismen darzustellen, die die Pulsation des LCS beeinflussen. Neben kardialen und respiratorischen Pulsationen konnten auch Pulse im langsamen und sehr langsamen Frequenzbereich identifiziert werden.

Mittels der UF-MREG konnten drei koexistierende physiologische Pulsationsformen mit spezifischen Fließmustern differenziert werden. Die bereits bekannten kardiovaskulären Pulsationen vermitteln ein negatives MREG-Signal, ausgehend vom basalen periarteriellen Raum um den Circulus arteriosus Willisii, und breiten sich zentrifugal mit einer positiven Signaländerung in die Hirnrinde aus.

Die ateminduzierten Signalveränderungen dominieren den Kortex entlang des perivenösen Sammelsystems und zirkulieren zentripetal in Richtung Hirnzentrum. Während der Inspiration steigt und während der Expiration sinkt der venöse Ausstrom aus dem Hirn in das venöse Niederdruck-Drainagesystem. Während der Einat-

mung reduziert sich das Blutvolumen in den Venen, steigt im perivenösen Raum an und ermöglicht damit den glymphatischen Ausstrom aus dem interstitiellen Gewebe. Die Ausatmung kehrt diese Effekte um: Der intrathorakale Druck steigt an, die Venen weiten sich zunehmend und der perivenöse Raum schließt sich, was zu einer verminderten Drainage des glymphatischen Systems führt; somit wird weniger LCS in den perivenösen Raum drainiert.

Die dritte Pulsationsart im Hirn – sehr langsame („very low frequency“, VLF) und langsame („low frequency“, LF) Wellen – wurden in früheren Untersuchungen zum Teil als Aliaseffekte (Fehler in der Signalanalyse) kardiovaskulärer Pulsationen gedeutet. In der vorliegenden Untersuchung konnten sie jedoch als echtes unabhängiges Phänomen identifiziert werden. Es herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass niederfrequente Fluktuationen im BOLD-Signal („blood oxygen level dependent“) in funktional verbundenen Hirnregionen (oder Netzwerken) durch elektrophysiologische Aktivität

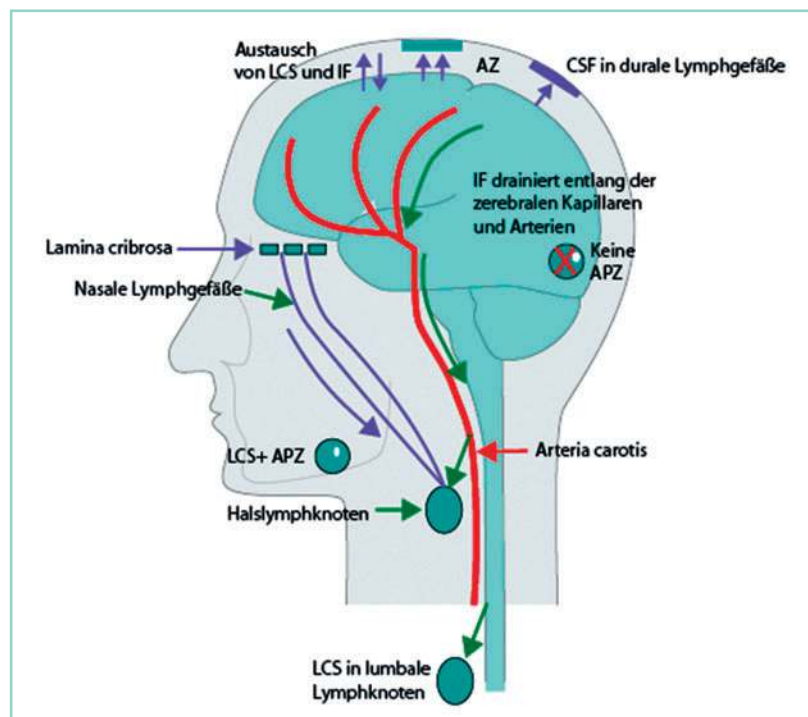


Abb. 1: Drainagewege des Liquor cerebrospinalis (LCS) und der interstitiellen Flüssigkeit (IF) zu den Halslymphknoten. APZ = antigenpräsentierende Zellen, AZ = Arachnoidalzotten (Adaptiert nach Engelhardt et al. 2016)

gekoppelt mit neurovaskulärer Aktivität entstehen.

Die detektierten quasi-periodischen Pulsationen erinnern an vasomotorische Frequenzbereiche, die theoretisch die glymphatische Konvektion des Liquors beeinflussen könnten. Da der Druck der Arterienwand die Konvektion des Liquors in das Gehirn deutlich beeinflusst, müssten langsame Wellen im vasomotorischen Tonus, z.B. durch die Kontraktilität der glatten Muskelzellen in Gefäßwänden, die glymphatische Pulsation ebenfalls beeinflussen. Vasomotorische Wellen haben zwei verschiedene Frequenzbereiche mit einem gemeinsamen Power-Peak um 0,03 Hz. Die langsamere Vasomotoraktivität <0,03 Hz steht in Verbindung mit sympathischer und parasympathischer Aktivität, während die schnellere Komponente relativ exklusiv der parasympathischen Aktivität in der autonomen Kontrolle der Hirnzirkulation zugeordnet wird.

VLF- und LF-Wellen zeigen verschiedene raumzeitliche Muster: Die LF-Wellen haben homogene, weitläufige periodische Muster, während die VLF-Wellen eher quasi-periodisch auftreten und komplexe Ruhezustand-Netzwerk-Muster, wiederholt vermischt mit großflächigen Wellen, zeigen. Die LF scheint globale einheitliche Veränderungen innerhalb des Gehirns auszulösen, bindet jedoch mehr die weiße Substanz ein als die kardiorespiratorischen Pulsationen. Die VLF-Wellen zeigen weit ausgebreitete globale Signalveränderungen, gemischt mit alternierenden Ruhezustand-Netzwerk-Mustern und spezifischen Wellen, die sich in unterschiedliche Richtungen erstrecken. Die temporalen Fluktuationen der LF- und VLF-Wellen sind in der Hirnrinde gleichmäßiger, in den basalen CSF-Gebieten („cerebrospinal fluid“) eher komplex.

Drei Pulsationstypen

Kiviniemi et al. [16] beschreiben 3 Pulsationstypen:

- Kardiovaskuläre Pulsationen: Mit 0,8–1,2 Hz sind dies die schnell-

ten Pulsationen. Sie induzieren eine negative Veränderung des MREG-Signals in den periarteriellen Regionen, die sich zentrifugal ausbreitet und das gesamte Gehirn abdeckt.

- Respiratorische Pulsationen: Mit etwa 0,3 Hz treten sie periodisch, hauptsächlich in den perivenösen Gebieten, auf und wirken zentripetal.
- Vasomotorische Wellen: Sie stellen den langsamsten Pulsationstyp im niederfrequenten Bereich (VLF 0,01–0,023 Hz und LF 0,023–0,073 Hz) dar und zeigen einzigartige raumzeitliche Muster parasympathischen und sympathischen Ursprungs.

Klinische Relevanz

Solche Studien könnten helfen, viele spekulative kraniale Ansätze bezüglich der Palpation von Körperrhythmen mit Nähe zur Metaphysik und religiöser Glaubensannahmen zu relativieren und sie in physiologischen Diskussionen zu verorten. Palpationsstudien könnten klären, ob und inwieweit die Palpation von Rhythmen am Schädel objektivierbar sind. Studien von Nelson, Sergueef und Glonek in Bezug zu Traube-Hering-Meyer-Oszillationen weisen in die richtige Richtung [17, 18].

Die sehr langsamen Wellen könnten möglicherweise der Palpationserfahrung von Beckers „long tide“ entsprechen [17]. Anhand persönlicher Palpationsstudien des Autors aus dem Jahr 2015 (Palpation am Schädel an 58 Patienten für je 5 Minuten, durchgeführt ohne striktes Studiendesign) wurden Rhythmen mit Werten zwischen 1,5 und 4 Zyklen pro Minute registriert. Vielleicht entsprechen diese den langsamen vasomotorischen Wellen. Zusätzlich wurden auch weitere Rhythmen am Schädel registriert, deren Frequenz respiratorischen Pulsationen und den sehr langsamen vasomotorischen Wellen ähnelten. Möglicherweise den respiratorischen Pulsationen zugeordnete Rhythmen bei der Schädelpalpation zeigten allerdings in der persönlichen Erhebung eher eine Frequenz von durchschnittlich etwa 13 Zyklen pro Minute.

Ob diese Palpationen von rhythmischen Erscheinungen am Schädel tatsächlich respiratorischen Pulsationen und vasomotorischen Wellen entsprechen ist, spekulativ. Eine Pilotstudie ist in Planung.

Liquorfluss

Frühere Untersuchungen zum Liquorfluss wurden durch eine Studie von Yamada [19] relativiert, in der dieser mittels MRT und einer speziellen Methode (Time-SLIP) ohne Injektion von radioaktiven Stoffen oder von Kontrastmitteln die Hydrodynamik des LCS unter physiologischen Bedingungen untersuchte. So konnte festgestellt werden, dass LCS aus dem dritten Ventrikel in die lateralen Ventrikel fließt. In Bezug auf die Absorption des LCS konnten keine Bewegungen oder Pulsationen des LCS beobachtet werden.

Die Ergebnisse von Yamada [19] lassen darauf schließen, dass der LCS im Gegensatz zum Blutkreislauf keiner erkennbaren Zirkulation unterliegt und damit nicht, wie in der gängigen medizinischen Literatur beschrieben, vom Produktionsort zur Endstation fließt.

Liquor und Spinalnerv

LCS-Ausströmung bzw. -Ausfluss an lumbalen Nerven wurde per Neuro-radiologie dokumentiert. Es erscheint möglich, dass LCS-Signale dazu dienen, mit den Nerven entlang der peripheren LCS-Ausstrombahn zu interagieren.

Klinische Relevanz

Dies, sollte es belegt werden, könnte klinisch relevant sein, da es eine Erklärung für bislang unbekannte Pathomechanismen in der Schmerzerzeugung liefern könnte. Experimentell festgestellte Berührungsüberempfindlichkeit bei lumbosakralen Schmerzen könnten durch die Freisetzung von Molekülen, Mikropartikeln oder Exosomen durch Mastzellen in den LCS erklärt werden. Diese Moleküle, Mikropartikel oder

Exosome bewegen sich im Einklang mit der LCS-Ausströmung entlang der peripheren LCS-Ausstrombahn und interagieren mit Nerven, können sogar einen retrograden Abbau von synaptischen Verbindungen anstoßen [20]. Ein osteopathischer Zugang zur Behandlung der Spinalnerven bzw. der Duralscheiden der Spinalnerven wurde von Liem vorgeschlagen [21].

Abschirmfunktion des LCS gegen innere und äußere elektrische Ladung

Kao [22] stellte im Liquorsystem eine ähnliche Effizienz fest, wie bei einem Faraday-Käfig. Der Faraday-Käfig ist ein Behälter, der mit einem leitfähigen Material bedeckt ist, welches die äußeren statischen und nicht statischen Felder durch eine Kanalisierung der Elektrizität entlang und um das leitfähige Material blockiert, ohne dass Strom durch die Struktur fließt.

Schlaf und LCS

Xie et al. [23] konnten zeigen, dass eine Funktion des LCS darin besteht, das Gehirn von Stoffwechselmetaboliten aus dem interstitiellen Raum

zu reinigen. Das Forscherteam fand anhand von Versuchen an Mäusen heraus, dass der Anteil des interstitiellen Raums im Wachzustand nur 14% des Gehirnvolumens beträgt, sich im natürlichen Schlaf (im Gegensatz zur Narkose) jedoch auf 60% erhöht. Im Wachzustand zirkuliert der LCS eher nur an der Oberfläche, während er sich im Schlaf tief in das Gewebe ausdehnt. Durch die Gabe von adrenergen Rezeptorantagonisten auf die Oberfläche des schlafenden Gehirns konnte eine Konstriktion des interstitiellen Raums und der damit verbundenen Restriktion des LCS-Flusses imitiert werden.

Klinische Relevanz

Der Schlaf als bedeutender chronobiologischer Faktor in der osteopathischen Behandlung wurde bereits von Liem und Moser diskutiert [24]. Die Studie von Xie et al. wies auf die besondere Bedeutung des Schlafes für die Drainageprozesse des Gehirns hin [23]. Durch das Anschwellen des interstitiellen Raumes und den damit verbundenen Anstieg des LCS-Flusses während des Schlafes wird das Gehirn vor allem von β -Amyloid gereinigt, einem Peptid, welches sich im Wachzustand angesammelt hat und zu tun hat mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Demenz und weiteren neurodegenerativen Erkrankungen. Neben

dem β -Amyloid spielt wohl auch Adenosin, ein Metabolit mit neuronaler und glialer Aktivität, eine Rolle als schlafförderndes Molekül. Auch bei nur kurzem Schlaf kann eine gesteigerte Konzentration von Adenosin weggespült werden. Somit wird die immense Bedeutung des Schlafes für die Gehirnhomöostase verdeutlicht.

Herculano-Houzel (2013) spekuliert, dass größere Gehirne ein relativ größeres Volumen von interstitiellem Raum aufweisen, der als Puffer für die Akkumulation von schlaffördernden Molekülen dienen könnte, sodass größere Gehirne weniger Schlaf benötigen würden als kleinere Gehirne [25].

Bei neurologischen Verletzungen wie Trauma, Blutungen und Ischämie ist die Ausprägung des Aquaporin 4 (AQP-4) chaotisch im Gegensatz zum normalen Zustand der AQP-4-Aktivität. Dadurch ist die Clearance gestört, β -Amyloid und andere Aggregate können sich leichter ablagern, wodurch neurodegenerative Erkrankungen begünstigt werden [26].

Iliff et al. [27] stellten die Hypothese auf, dass eine Überansammlung von bestimmten Proteinen, wie sie bei Alzheimer-, Huntington- und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wiederzufinden sind, auf ein fehlerhaftes „glymphatisches System“ zurückzuführen sein können. Dies wird allerdings kontrovers diskutiert.

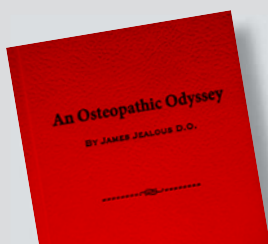


OSTEOPATHISCHES ZENTRUM FÜR KINDER®

Für jeden kranialen Osteopathen ein MUSS!

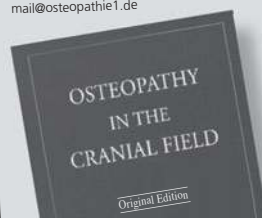
James Jealous An Osteopathic Odyssey

45,00 EUR zzgl. Versand
Englischsprachige Original-Ausgabe
Europaweit exklusiv erhältlich über Tom Esser
Bestellung über: www.osteopathie1.de
mail@osteopathie1.de



H. I. Magoun, D.O. Osteopathy in the Cranial Field (1. Edition)

89,00 EUR zzgl. Versand
Englischsprachige Original-Ausgabe mit
entscheidenden Aspekten über den „Breath
of Life“ und dem Arbeiten mit den Fluida
Europaweit exklusiv erhältlich über Tom Esser
Bestellung über: www.osteopathie1.de
mail@osteopathie1.de



Ganzheitliches Weiterbildungsprogramm: Osteopathie für Kinder

Infos: www.osteopathie1.de

Postgraduierten-Weiterbildung

Kinder-Babybehandlung 1: 07.09. – 10.09.2017 (Berlin)
Biodynamische Pädiatrie I: 16.11. – 19.11.2017 (Berlin)
Der Buddha in dir: 24.02.2018 (Berlin)
Biodynamische Phase I: 15.12. – 18.12.2018 (Bernried)

Video Kurs-DVDs (weitere Video Kurs-DVDs – s. Website)

„Kinderbehandlung“ 1/2/3/4 | „Fascien & Fluida“ 1
4er DVD-Set: „Klinische Osteopathie“
4er DVD-Set: „Grundlagen der Embryologie“

Audio Themen-CDs (Audio Themen-CD Preise – s. Website)

Unterrichtsserie von James Jealous D.O.
(Deutsche CDs: übersetzt und gesprochen von Tom Esser)

Bestellungen per Mail an: mail@osteopathie1.de

Tom Esser M.Sc., D.O.® M.R.O.®
Heilpraktiker/Osteopath I Fürstenplatz 3 I
14052 Berlin I www.osteopathie1.de

Anzeige

Periphere LCS-Ausstrombahn als Erklärung für Berührungs- bzw. Schmerzüberempfindlichkeit?

Laut Untersuchungen von Levy et al. wird eine weitläufige Berührungs- bzw. Schmerzüberempfindlichkeit von trigeminozervikale und lumbosakrale Schmerzbahnen verursacht, die durch die Degranulation von Mastzellen aktiviert werden [28]. Es war aber weiterhin unklar, welcher Mechanismus die Berührungsüberempfindlichkeit der Hinterpfoten von Ratten verursachte. Die gängige Hypothese erklärte z.B. nicht den zeitlichen Ablauf der beobachteten Veränderungen. Die Hypothese der peripheren LCS-Ausstrombahn soll zu diesen Beobachtungen beitragen.

- Generell läuft die Signalübertragung im LCS über gelöste Substanzen, insbesondere Proteine, Zellen, Exosome, Mikrovesikel oder Mikropartikel, die einflussreiche Signalmoleküle enthalten [29, 30].
- LCS läuft vom Subarachnoidalraum entlang der peripheren LCS-Ausstrombahn zwischen das Epineurium und das Perineurium. Der LCS verteilt sich in den Nerven in deren gesamtem Verlauf und ist auch in Kontakt mit den neuronalen Ganglien. Der LCS gelangt schließlich in das peripherere Gewebe, dort, wo die Nerven enden. Dort geht der LCS in die extrazelluläre Gewebeflüssigkeit über.
- Jede Form von pathogenen LCS-Bestandteilen kann potenziell dort mit den Nerven der peripheren LCS-Ausstrombahn interagieren, wo eine Interaktion möglich ist. Das hat pathogene Konsequenzen, und zwar an verschiedenen Stellen, vom Subarachnoidalraum bis hin zu den Nervenendigungen und dem angrenzenden Gewebe.
- Pathogene LCS-Bestandteile im Subarachnoidalraum können z.B. durch Mastzellen innerhalb der Meningen nahe des Subarachnoidalraums frei-

gesetzt werden. Durch die Degranulation von Mastzellen freigesetzte Moleküle und Partikel könnten dann über den LCS alle Teile der peripheren LCS-Ausstrombahn erreichen und so lokale Auswirkungen hervorrufen.

Interstitielle Flüssigkeit (IF) und lymphatisches System

Drainageweg der IF im Gehirn

Die Drainage von interstitieller Flüssigkeit (IF) des ZNS-Parenchyms erfolgt in regionalen Lymphknoten. Eine intramurale perivaskuläre Drainage im Menschen konnte bei zerebraler Amyloidangiopathie belegt werden [5] (aus dem Hirnparenchym in den Extrazellularraum, weiter durch die Basalmembran zerebraler Arterien in die Tunica media der Arteriolen und Arterien bis in die zervikalen Lymphknoten).

Entstehung der IF

Ein großer Teil der IF stammt aus dem Blut. Es konnte kürzlich gezeigt werden, wie dieses passiv durch das Kapillarenendothel gelangt (mittels Na, K, ATPase mit Wasser) [31]. Zusätzlich enthält die interstitielle Flüssigkeit auch Gewebemetaboliten und sekretierte Proteine. Etwa 10% der IF könnte aus der Oxidation von Glukose stammen.

Fluss der IF

Im Gehirn der Ratte beträgt der Fluss der interstitiellen Flüssigkeit 0,1–0,3 $\mu\text{l}/\text{min}\times\text{g}$ [31]. Der Fluss der interstitiellen Flüssigkeit wird durch die Bewegung von Wasser und wasserlöslichen Metaboliten verursacht [31, 32]. Im Kapillarbett erfolgt der bedeutendste Austausch zwischen Blut und ZNS.

Drainage der IF

Die Drainage der IF erfolgt im Extrazellularraum des ZNS über kapillare Basalmembrane und dann entlang der Basalmembrane der zerebralen Arterien „by bulk flow“ [33]. Dieser erfolgt auch entlang der Fasern der weißen Substanz. Die Extrazellulärschicht dient dem interzellulären Austausch von Ionen und Molekülen. Die Bewegung der IF in der Extrazellulärschicht erfolgt über Diffusion.

Klinische Relevanz

Die Diffusion ebenso wie der Durchfluss von IF entlang perivaskulärer Drainagewege werden bei altersabhängigen Veränderungen in den Arterienwänden und bei biochemischen Veränderungen der vaskulären Basalmembran, z.B. bei Hyperlipidämie, beeinträchtigt. Solche Veränderungen werden in Zusammenhang mit der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung diskutiert [34]. Durch Hyperlipidämie hervorgerufene epigenetische Veränderungen der Proteine der extrazellulären Matrix könnten die Drainage von Flüssigkeiten und von gelösten Substanzen im Gehirn beeinträchtigt werden [35].

Entstehung perivaskulärer Drainagefunktion

Bezüglich der Entstehung perivaskulärer Drainagefunktion wird vermutet, dass Pulsationen in den Arterienwänden [33] oder/und durch diese Pulsationen ausgelöste Gegenwellen [36] für die perivaskuläre Drainagefunktion im Gehirn verantwortlich sind. Diskutiert werden dabei auch die Ausrichtung von Molekülen in der Basalmembran, die eine klappenähnliche Funktion ausüben könnten, indem sie den Rückfluss verhindern würden [37].

Klinische Relevanz

Die Zunahme der Gefäßsteifigkeit und Arteriosklerose im Alter würde die perivaskuläre Drainagefunktion im Gehirn beeinträchtigen [38, 39]. Ischämischer Apoplex und die Ansammlung von Amyloid führen dem-

entsprechend zu einem Versagen der perivaskulären Drainagefunktion in betroffenen Hirnhemisphären [40]. Prävention und Therapie könnten darauf ausgerichtet werden, die Faktoren für eine starke Pulsation und Vasomotion im Gehirn zu unterstützen.

Wechselbeziehung zwischen LCS und der interstitiellen Flüssigkeit

Für Hui [26] besteht der Flüssigkeitsaustausch zwischen LCS und der IF aus drei Komponenten:

- der paraarteriellen Influx-Route
- der paravenösen Klärungsrouten für die IF
- einer transparenchymalen Komponente, abhängig vom astroglialen Wassertransport über das Aquaporin 4 (AQP-4)

Ergebnisse mittels Lasertechnologie an Mäusen legen dar, dass der LCS sich an kleinen Kanälchen, die die Blutgefäße begleiten, ansammelt und dort vor allem im subarachnoidalen Raum das Parenchym des Gehirns passiert. Venenbegleitende Drainagewege unterstützen den Ausstrom der IF, die zu 40% wieder zurück in den Subarachnoidalraum gelangt [27]. Größere Moleküle reichern sich vor allem an den paravaskulären Kanälchen an und werden aus dem Parenchym des Gehirns vorzugsweise ausgeschlossen.

In diesem Filterungsprozess scheinen die sternförmigen Gliazellen (Astrozyten) eine wesentliche Rolle zu spielen. Die Astrozyten sind nicht nur an der Bildung der paravaskulären Kanälchen beteiligt, sondern regulieren über das Aquaporin-4 (AQP4) die Hauptflüssigkeitsströme im Gehirn. AQP-4 spielt deshalb eine wichtige Rolle für den Flüssigkeitsaustausch.

Klinische Relevanz

Gemeinsam mit Ergebnissen von Kiviniemi et al. [16] werden hier neue Einblicke in die Fließdynamiken des Liquor cerebrospinalis und damit in die Funktion des glymphatischen Systems eröffnet. Die Darstellung der glymphatischen Pulsationsmechanismen könnte frühzeitige Informationen bezüglich der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen liefern. So ist denkbar, dass einer Proteinanhäufung im Gehirn bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa bei Alzheimer, ein Versagen der Drainage von Proteinen aus dem Gehirn und damit ein Versagen des glymphatischen Systems vorausgeht. Hier könnte gegebenenfalls eine frühzeitige Detektion und Intervention anknüpfen.

Korrespondenzadresse:

Torsten Liem
Osteopathie Schule Deutschland
Mexikoring 19
22297 Hamburg

Literatur

- Bergsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 36: 631–638
- Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cereb Fluid Res* 2008; 5:10
- Miyajima M, Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Medico-chir* 2015; 55(8): 647–656
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015; 212: 991–999.
- Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, Kalaria RN, Weller RO. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39: 593–611
- Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cereb Fluid Res* 2004; 1: 2–15
- Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol* 1992; 2: 269–276
- Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19: 480–488
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523: 337–341.
- Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, et al. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2016; 132:317–338
- Hatterer E, Davoust N, Didier-Bazes et al. How to drain without lymphatics? Dendritic cells migrate from the cerebrospinal fluid to the B-cell follicles of cervical lymph nodes. *Blood* 2006; 107: 806–812
- Hatterer E, Touret M, Belin MF, Honnorat J, Nataf S. Cerebrospinal fluid dendritic cells infiltrate the brain parenchyma and target the cervical lymph nodes under neuroinflammatory conditions. *PLoS One* 2008; 3: e3321
- Goldmann J, Kwizdzinski E, Brandt C, et al. T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribriform plate and the nasal mucosa. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 797–801
- Kaminski M, Bechmann I, Pohland M et al. Migration of monocytes after intracerebral injection at entorhinal cortex lesion site. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 31–39
- Oehmichen M, Gruninger H, Wietholter H, Gencic M. Lymphatic efflux of intracerebrally injected cells. *Acta Neuropathol* 1979; 45: 61–65
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinanen T, Tuovinen T, Autio J, LeVan P, Keilholz S, Zang YF, Hennig J, Nedergaard M. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity – Glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(6): 1033–1045
- Liem T. Kraniosakrale Osteopathie. Die Traube-Hering-Mayer-Oszillation und der kraniale rhythmische Impuls (CRI) nach Nelson, Glonek, Sergueff. Stuttgart: Haug 2010
- Nelson KE, Sergueef N, Glonek T. Recording the rate of the cranial rhythmic impulse. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106(6): 337–341
- Yamada S. Cerebrospinal fluid physiology: visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat Med J* 2014; 55(4): 337–346
- Bechter K, Schmitz B. Cerebrospinal fluid outflow along lumbar nerves and possible relevance for pain research: case report and review. *Croat Med J* 2014; 55(4): 399–404
- Liem T Osteopathic Treatment of the Dura. In: Liem T, Tozzi P, Chila A. Fascia in the Osteopathic Field. Handspring, Edinburgh, 2017: 539–550
- Kao CC. Letter to the editor: A proposed new function of the cerebrospinal fluid. *Clinical Anatomy* 2015; doi: 10.1002/ca.22578
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342(6156): 373–377
- Liem T, Moser M. Biologische Rhythmen und ihre Bedeutung für die Osteopathie. *Osteop Med* 2016; 17(1): 22–26
- Herculano-Houzel S. Sleep it out. *Science* 2013; 342: 316f
- Hui FK. Clearing your mind: a glymphatic system? *World Neurosurg* 2015; 83(5): 715–723
- Iliff JJ, Wang M, Lia Y, Plog G, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Med* 2012; 4(147): 147ra111
- Levy D, Kainz V, Burstein R, Strassman AM. Mast cell degranulation distinctly activates trigemino-cervical and lumbosacral pain pathways and elicits widespread tactile pain hypersensitivity. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 311–317
- Agnati LF, Guidolin D, Guescini M, Genedani S, Fuxe K. Understanding wiring and volume transmission. *Brain Res Rev* 2010; 64: 137–159
- Fuxe K, Borroto-Escuela DO, Tarakanov A, Romero-Fernandez W, Manger P, Rivera A, et al. Understanding the balance and integration of volume and synaptic transmission. Relevance for psychiatry. *Neurol Psychiat Brain Res* 2013; 19: 141–158
- Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 2004; 45: 545–552
- Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inheret Metab Dis* 2013; 36: 437–449
- Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 131–144
- Hawkes CA, Hartig W, Kacza J, Schliebs R, Weller RO, Nicoll JA, Carare RO. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 431–443
- Hawkes CA, Gentleman SM, Nicoll JA, Carare RO. Prenatal high-fat diet alters the cerebrovasculature and clearance of beta-amyloid in adult offspring. *J Pathol* 2015; 235: 619–631
- Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, Perry VH, Weller RO. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol* 2006; 238: 962–974
- Sharp MK, Diem AK, Weller RO, Carare RO. Peristalsis with oscillating flow resistance: a mechanism for periarterial clearance of amyloid beta from the brain. *Ann Biomed Eng* 2016; 44(5): 1553–65
- Weller RO, Hawkes CA, Carare RO, Hardy J. Does the difference between PART and Alzheimer's disease lie in the age-related changes in cerebral arteries that trigger the accumulation of Abeta and propagation of tau? *Acta Neuropathol* 2015; 129: 763–766
- Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5: 121–135
- Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 353–364