

Hydrodynamik des Liquor cerebrospinalis – eine Neubewertung

Bruno Chikly*, Jörgen Quaghebeur

Zusammenfassung

Die bisher geläufige Modellvorstellung vom Liquor cerebrospinalis (LCS) wird angesichts neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse zunehmend infrage gestellt. Diesem Modell zufolge bildet sich LCS vorrangig in den Plexus choroidei (PC), fließt dann aus den Ventrikeln in die Subarachnoidalräume und wird hauptsächlich in den Arachnoidalzotten (AV) reabsorbiert. Dieses Modell basiert offenkundig auf unzulänglichen Untersuchungen und auf Fehlinterpretationen. Aus der vorliegenden Literaturschau ergeben sich zahlreiche Belege für eine neue Hypothese zur Physiologie der LCS. Der Kernpunkt: LCS wird in der gesamten Funktionseinheit von LCS und interstitieller Flüssigkeit (IF) gebildet und reabsorbiert. IF und LCS werden in erster Linie in den Wänden der Kapillaren des ZNS gebildet und reabsorbiert. Plexus choroidei, Arachnoidalzotten und Lymphgefäße sind demnach für die LCS-Hydrodynamik eher nachrangig. Größere Bedeutung für die Absorption von LCS könnten die Lymphgefäße jedoch bei steigendem LCS-IF-Druck erhalten. Dieses von Grund auf neu formulierte Verständnis von der LCS-Hydrodynamik könnte sich in ihrer Konsequenz auf die Forschung, auf Publikationen und auch auf osteopathische Behandlungen auswirken.

Schlüsselwörter

Arachnoidea, Liquor cerebrospinalis, Hydrodynamik, Plexus choroideus, Osteopathie, kraniosakrale Osteopathie

Abstract

The traditional model of cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics is being increasingly challenged in view of recent scientific evidences. The established model presumes that CSF is primarily produced in the choroid plexuses (CP), then flows from the ven-

tricles to the subarachnoid spaces, and is mainly reabsorbed into arachnoid villi (AV). This model is seemingly based on faulty research and misinterpretations. This literature review presents numerous evidence for a new hypothesis of CSF physiology, namely, CSF is produced and reabsorbed throughout the entire CSF-Interstitial fluid (IF) functional unit. IF and CSF are mainly formed and reabsorbed across the walls of CNS blood capillaries. CP, AV and lymphatics become minor sites for CSF hydrodynamics. The lymphatics may play a more significant role in CSF absorption when CSF-IF pressure increases. The consequences of this complete reformulation of CSF hydrodynamics may influence applications in research, publications, including osteopathic manual treatments.

Keywords

Arachnoid, cerebrospinal fluid, hydrodynamics, choroid plexus, osteopathy, osteopathy in the cranial field

Einleitung

Im vorliegenden Artikel werden einige neue Konzepte und Hypothesen zur Hydrodynamik des Liquor cerebrospinalis (LCS) vorgestellt. Laut der traditionellen Hypothese wird LCS hauptsächlich in den Plexus choroidei (PC) der Hirnventrikel sekretiert, er fließt von dort durch die ventrikulären Räume in die Subarachnoidalräume und wird dann in erster Linie durch Arachnoidalzotten im Sinus venosi reabsorbiert. Wie eine Vielzahl experimentell fundierter Veröffentlichungen zeigt, gibt es nur wenige überzeugende, in vivo gewonnene Belege für das klassische Modell (Bulat u. Klarica 2011; Bulat et al. 2008; Jurjević et al.

2011; Klarica et al. 2005, 2006, 2009; Maraković et al. 2010, 2011; Miše et al. 1996; Orešković u. Bulat; 1993, Orešković u. Klarica 2010, 2011; Orešković et al. 1991, 2000, 2001, 2002, 2003, 2005, 2008; Strikić et al. 1994, Vladić et al. 2000, 2009; Zmajević et al. 2002). Das traditionelle Modell erscheint im Licht neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse zunehmend anfechtbar.

Sekretion des Liquor cerebrospinalis: traditionelle und nicht traditionelle Hypothesen

Plexus choroidei und ventrikuläres Ependym

Klassisches Modell

Vor fast einem Jahrhundert setzte die Erforschung des Liquor cerebrospinalis ein (Cushing 1914; Dandy u. Blackfan 1914; Weed 1914a). Im klassischen Modell wird eine kontinuierliche Bildung von LCS aus dem Plasma in den PC-Gefäßen angenommen, gestützt auf Experimente von Dandy. Er hatte 1919 bei einem Hund eine einseitige Plexektomie vorgenommen sowie eine beidseitige vollständige Obstruktion des Monro'schen Foramens (Dandy 1918, 1919, 1945). Durch den Verschluss kam es zur Dilatation in dem Ventrikel, der noch einen Plexus choroideus enthielt, nicht jedoch in dem anderen. Daraus schloss der Autor, der LCS werde in den Plexus choroidei gebildet. Zudem impliziere die Dilatation des Ventrikels, dass innerhalb des Hirnventrikels keine LCS-Absorption erfolgt und dass die

* Dr. Bruno Chikly M.D., D.O. (USA) machte seinen Abschluss an der Medical School des Saint Antoine Hospital in Frankreich und promovierte über das lymphatische System, dessen Evolution und über manuelle Techniken der Drainage. Heute lebt er in Arizona. Seine Schwerpunkte sind die osteopathische Behandlung des Gehirns und des lymphatischen Systems. Er ist Autor des Buches „Silent Waves – Lymphatic drainage therapy“ und der DVDs „Dissection of the human lymphatic system“, „A Miniature Universe“. Er ist Mitglied der American Academy of Osteopathy (AAO) und der International Society of Lymphology (ISL).

„Zirkulation des LCS“ unterbunden wird, wenn die beiden Monro'schen Foramina blockiert sind. Auf diesen Interpretationen fußt die traditionelle Hypothese. Zu beachten ist, dass dieses Experiment an nur einem einzigen Hund vorgenommen und niemals reproduziert wurde (Hassin 1924; Hassin et al. 1937; Milhorat 1969). Aufgrund von Dandys Experiment wurde die chirurgische Entfernung des Plexus choroideus bei Hydrocephalus befürwortet (Dandy 1918, 1919, 1945).

Bei den Plexus choroidei (PC) handelt es sich um zottenartige Strukturen, die von einer einzigen Lage von Epithelzellen bedeckt sind. Weltweit pflichten Wissenschaftler der traditionellen Hypothese bei, der LCS werde hauptsächlich in den Plexus choroidei gebildet. Dieser Vorgang erfolgt demnach in 2 Schritten (Abb. 1):

- Im ersten Schritt erfolgt die passive Filtration von Plasma durch das fenestrierte choroidale kapilläre Endothel in die basolaterale Oberfläche der Epithelzellen des PC. Dieser Ablauf wird durch hydrostatischen Druck erleichtert (Pollay et al. 1983).
- Im zweiten Schritt kommt es zur aktiven Sekretion durch eine einzige Schicht von PC-Endothel aus dessen apikaler Seite in den ventrikulären Hohlraum (Brown et al. 2004, Davson et al. 1987). Diesem Modell zufolge

dürften hydrostatische oder onkotische Drücke die aktive LCS-Bildung nicht maßgeblich beeinflussen. Auch das ventrikuläre Ependym selbst wird gelegentlich als weitere Quelle der LCS-Produktion beschrieben (Brown et al. 2004; Johanson et al. 2008; O'Connell 1970; Pollay u. Curl 1967; Welch 1967).

Dem klassischen Modell widersprechende Daten

Die choroidale Plexektomie nach Dandy bei Hydrocephalus wurde wegen unbefriedigender Ergebnisse aufgegeben. Orešković und Klarica überprüften die Rate der LCS-Bildung und berücksichtigten dabei die ventrikulozisternale Perfusion. Diese Methode war von Heisey et al. entwickelt worden und gilt weiterhin als die genaueste (Heisey et al. 1962; Orešković u. Klarica 2010). Die Autoren konnten zeigen, dass die klassische, auf der ventrikulozisternalen Perfusion basierende Methode zur Messung der Bildungsrate von LCS weder genau noch zuverlässig ist (Maraković et al. 2011). Milhorat entfernte bei einem Menschen und bei Affen die Plexus choroidei beider lateraler Ventrikel. In keinem Fall fand er Veränderungen beim Volumen der LCS-Sekretion oder bei dessen Zusammensetzung (Hammock u. Milhorat

1973; Milhorat 1969, 1975, 1976; Milhorat et al. 1976). Selbst nach vollständiger choroidaler Plexektomie wird pro Tag ungefähr 1 Liter LCS sekretiert (Tamburrini et al. 2006).

Orešković, Klarica und Kollegen reproduzierten zahlreiche Experimente zur Physiologie des LCS, wobei sie sorgsam darauf achteten, alle früheren experimentellen Fehler zu vermeiden. Ihre Ergebnisse geben Anlass, unsere herkömmlichen Vorstellungen vom LCS infrage zu stellen.

Die Autoren führten eine Kanüle mit Absperrhahn ein (mod. nach Flexner und Winters), um bei Katzen am Sylvius-Aquädukt Verschluss und Drainage vorzunehmen (Flexner 1933; Flexner u. Winters 1932; Klarica et al. 2009). Sie beobachteten eine Fluktuation des LCS im Sylvius-Aquädukt (Klarica et al. 2009; Orešković et al. 2001, 2002; 2003, 2005). Für die Dauer von 120–190 min nach Verschluss des Aquädukts überwachten sie bei den Katzen die Größe der Ventrikel sowie den LCS-Druck in den Ventrikeln und der Cisterna magna (Abb. 2).

Dem klassischen Modell zufolge sollte bei diesem Experiment eine Steigerung von ventrikulärem Volumen und Druck sowie ein eindeutiger „Transmantle-Druck“ zu beobachten sein. Unter dem „Transmantle-Druck“ ist der Druckunterschied zwischen dem Inneren der Hirnventrikel (d.h. laterale Ventrikel oder Sylvius-Aquädukt) und den subarachnoidalen Räumen (d.h. Cisterna magna) zu verstehen.

Während der 120-minütigen Dauer dieses Experiments waren jedoch keine unterschiedlichen LCS-Drücke in den lateralen Ventrikeln und der Cisterna magna feststellbar. Die röntgenologische Ventrikulographie vor und 2 h nach Verschluss des Aquädukts bestätigte eine Dilatation der Ventrikel nicht. In anderen Worten, es wurde ventrikulographisch keine Drucksteigerung oder Dilatation beobachtet und es kam in keinem Fall zu einem „Transmantle-Druck“ (Klarica et al. 2009). Aufgrund dieser Experimente ist anzunehmen, dass LCS nicht hauptsächlich in den Plexus choroidei produziert wird.

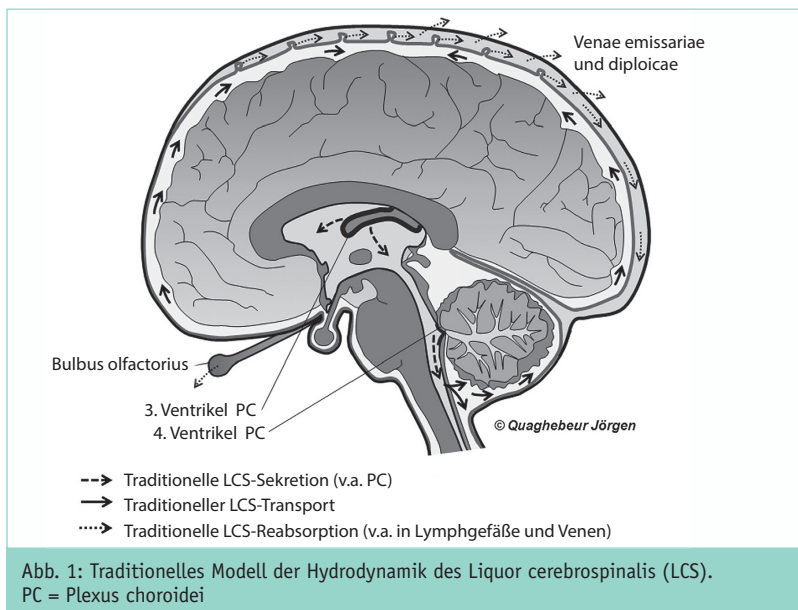


Abb. 1: Traditionelles Modell der Hydrodynamik des Liquor cerebrospinalis (LCS). PC = Plexus choroidei

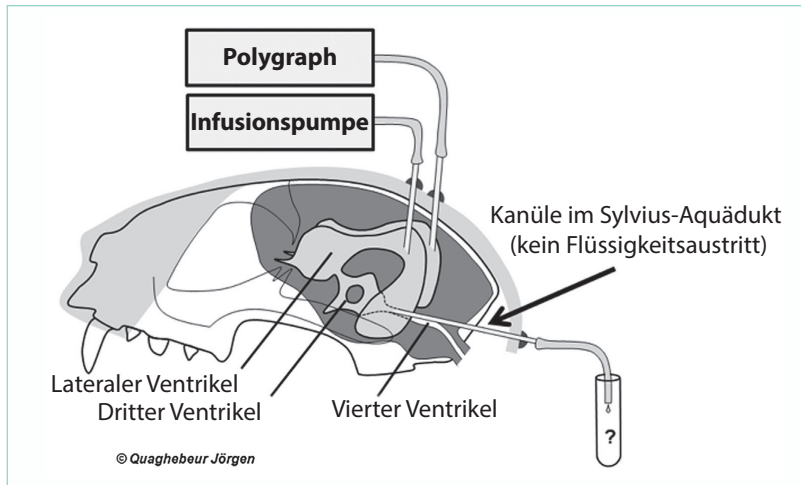


Abb. 2: Schematische Darstellung des Experiments von Orešković und Klarica zur Wiedergewinnung von LCS aus dem Sylvius-Aquädukt bei Katzen nach Verschluss des Aquäduktes. (Mod. nach Orešković u. Klarica 2010)

Das kapilläre Endothel

Anderen Experimenten zufolge finden 60–85% der gesamte LCS-Produktion in den PC statt (Davson 1984; Davson et al. 1987; McComb 1983). Laut einigen Untersuchungen entstehen 15–30% des LCS extrachoroidal (Brown et al. 2004; Cserr 1989; Davson et al. 1987; Pollay u. Curl 1967). Hakim et al. (1976) und Di Chiro (1964, 1966) vertreten die Auffassung, LCS könne überall im ZNS gebildet und reabsorbiert werden. Die PC des lateralen, des dritten und vierten Ventrikels wiegen lediglich 2–3 g. Crone (1963) und Raichle (1983) zufolge ist die Oberfläche der Hirnkapillaren außerordentlich groß, nämlich 250 cm² pro Gramm Gewebe, d.h. ungefähr 5.000-mal größer als die Oberfläche der PC. Aus einigen Experimenten wurde geschlossen, das kapilläre Endothel des ZNS sei eine bedeutende Quelle der LCS-Produktion (Brightman 1968; Rall 1968; Welch 1975b; Weller et al. 1992). Wie wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, führt eine Steigerung des intrakraniellen hydrostatischen Drucks zu einem erheblichen Rückgang der LCS-Produktion – und umgekehrt (Calhoun et al. 1967; Flexner u. Winters 1932; Frier et al. 1972; Hochwald u. Sahar 1971; Martins et al. 1977; Milhorat u. Hammock 1983; Orešković u. Bulat 1993; Orešković et al. 2000; Weiss u. Wertman 1978). Andere Experimente ergaben eine erheblich gesteigerte Pro-

duktion von LCS durch höhere Osmolarität des LCS (Maraković et al. 2010). Klinisch ist zu beobachten, dass bei Hirnödemen die intravenöse Gabe einer hyperosmolaren Lösung (d.h. Mannitol) den starken Flüssigkeitsabgang aus Hirngewebe senkt (Donato et al. 1994; Klarica et al. 2005).

Alle diese Experimente stehen im Widerspruch zur klassischen Hypothese, der zufolge die Bildung von LCS abhängig wäre von einer aktiven LCS-Sekretion in den PC und einer passiven Absorption in den Arachnoidalzotten. Den Untersuchungen von Bulat, Klarica und Orešković zufolge bilden die interstitielle Flüssigkeit (IF), die Flüssigkeit im zerebralen Parenchym und der LCS, die Flüssigkeit in den Subarachnoidalräumen, eine funktionelle Einheit. Das Volumen dieser Flüssigkeitsanteile wird in erster Linie durch Modifikationen des osmotischen und des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren einerseits und der IF-LCS-Einheit andererseits geregelt. Weiterhin erklären sie, Produktion und Reabsorption des LCS erfolge überwiegend in den Kapillaren des ZNS (Bulat u. Klarica 2011; Klarica et al. 2009; Maraković et al. 2010; Orešković u. Klarica 2010, 2011).

Der Umstand, dass das Endothel der ZNS-Kapillaren Na⁺-H⁺-Antiporter (zum Transport von Substanzen durch Zellwände) enthält, sowie die starke Aktivität der Na⁺-K⁺-ATPase dieses

Endothels lassen zudem vermuten, dass die Mikrogefäße des Gehirns bei der Regulierung des Volumens der Gehirnflüssigkeit eine wesentliche Rolle spielen (Kalaria et al. 1998).

Transport des Liquor cerebrospinalis

Herkömmlicherweise wird vertreten, LCS werde in die Hirnventrikel sekretiert und fließe unidirektional entlang der ventrikulären Achse (vgl. Abb.1). Die transchoroidale Sekretion von Wasser, Ionen und Makromolekülen treibe den LCS entlang der Achse Ventrikel-Cisterna voran (Johanson 1999). Nach traditioneller Ansicht strömt der sekretierte LCS durch die ventrikulären Hohlräume in den vierten Ventrikel, weiter durch die Foramina des Meden-zephalon in die Cisterna magna und andere Balsalregionen des Subarachnoidalraumes.

Orešković, Klarica et al. benutzten eine Kanüle, die das Fließen des LCS erlaubt, sofern er nicht mithilfe eines Absperrhahnes unterbrochen wird. Auf diese Weise erreichten die Autoren akut den Verschluss des Sylvius-Aquäduktes bei Katzen (Klarica et al. 2009; Orešković et al. 2001, 2002, 2003, 2005). Sie überprüften den LCS-Fluss im Sylvius-Aquädukt der Katzen, entdeckten jedoch während mehr als 3 h in der Kanüle im Sylvius-Aquädukt keine Spur von LCS. Sie beobachteten eine kontinuierliche Pulsation des LCS, aber während dieser Experimente floss kein Liquor ab. Dies bestärkte sie in ihrem Verdacht, das klassische Modell sei fehlerhaft, und es führte zur Frage, ob der LCS tatsächlich zirkuliere (Orešković et al. 2001).

Dasselbe Phänomen (kein Austritt von LCS) wurde bei Kontrollkatzen bei physiologischem LCS-Druck ohne Absperrung des Aquäduktes beobachtet (Orešković et al. 2001). Injizierten die Autoren im Verlauf von 20 min künstlichen LCS in unterschiedlichen Quanten in die lateralen Ventrikel, maßen sie bei einer Infusion von 13 µl/min einen deutlichen „Transmantle-

Druck“ (Druck zwischen Ventrikel und Subarachnoidalraum). Nach Beendigung der Infusion des künstlichen LCS gingen die LCS-Drücke auf physiologische Werte zurück und der „Transmantle-Druck“ normalisierte sich. Es liegt daher nahe, dass die Absorption des LCS in den isolierten Ventrikeln stattfand (Klarica et al. 2009). Klinisch zeigen auch Patienten mit kommunizierendem oder nicht kommunizierendem Hydrozephalus keine „Transmantle-Druckgradienten“ (Stephensen 2002a, b).

Bulat et al. infundierten die lateralen Ventrikel von Katzen langsam mit ^3H -Wasser (Tritium). Da Wasser ungefähr 98,5% des Gesamtvolumens von LCS und IF ausmacht, bestimmt seine Bewegung den größten Teil der physiologischen Aktivität von LCS und IF. Die Autoren erkannten, dass LCS nicht durch LCS-Räume fließt, sondern sehr schnell in Nachbarhirnkapillaren reabsorbiert wird. Während der langsamen Infusion (1,77 $\mu\text{l}/\text{min}$) von ^3H -Wasser bei normalem LCS-Druck in die lateralen Ventrikel der Katzen waren die LCS-Konzentrationen in der Cisterna magna und im arteriellen Plasma identisch (Bulat 1993; Bulat et al. 2008).

Fenstermacher und Kaye (1988) zeigten, dass ^3H -Wasser nur wenige Millimeter durch das Hirnpendym in den Nucleus caudatus dringt, da es rasch von den Hirnkapillaren aufgenommen wird (Halbwertszeit: 1,5 min). Erinnern wir uns an den experimentellen akuten Verschluss des Sylvius-Aquäduktes bei einer Katze: Die Tatsache, dass sich der Druck in isolierten Ventrikeln nicht ändert, stützt die Hypothese, der zufolge LCS rasch transventrikulär in periventrikulären Kapillaren reabsorbiert wird. Dagegen führt die Verteilung von Substanzen mit höherem Molekulargewicht in Subarachnoidalräumen zu einem ganz anderen Ergebnis. Wenn ein markiertes Makromolekül wie ^3H -Inulin innerhalb des Subarachnoidalraumes in den LCS injiziert wurde, folgte sehr langsam eine Ausscheidung in den Blutstrom und eine multidirektionale Ausbreitung, da die Eliminierung aus

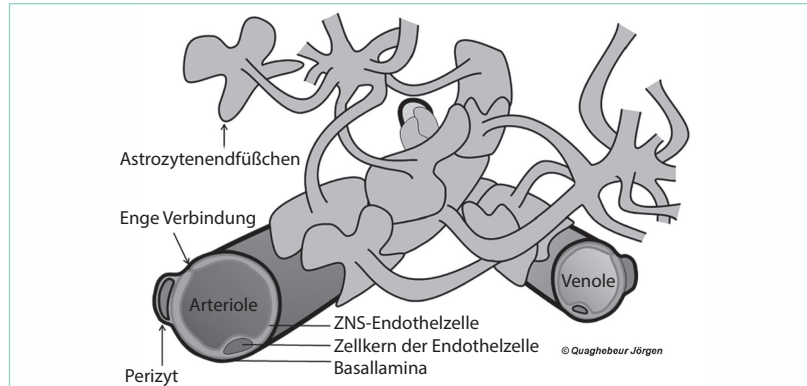


Abb. 3: Astrozytenendfüßchen umgeben etwa 99% aller Hirnkapillaren.

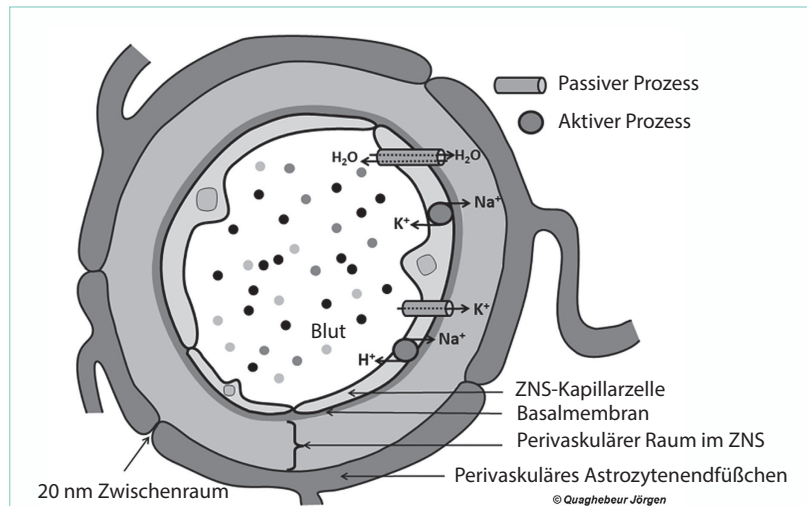


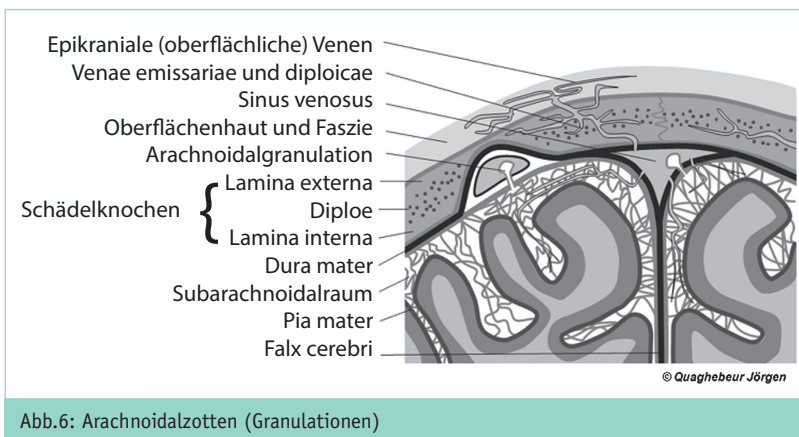
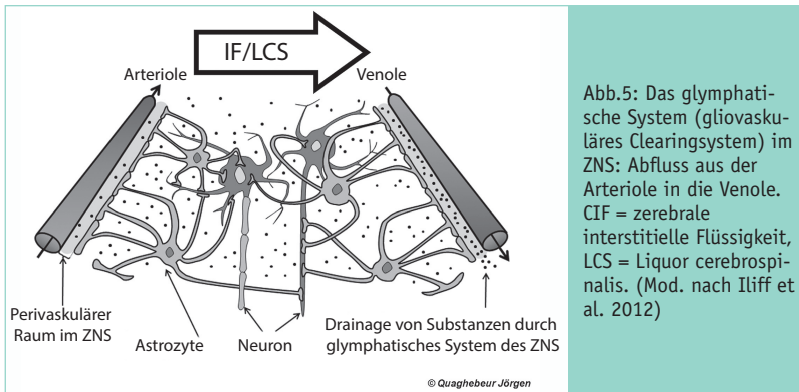
Abb. 4: Querschnitt durch eine ZNS-Kapillare und deren perivaskuläre Astrozytenendfüßchen.

den Subarachnoidalräumen viel Zeit erforderte. Renkin und Crone beobachteten die Verteilung von ^3H -Inulin aus der Cisterna magna in die Cisterna basalis und die Cisterna lumbalis über einen Zeitraum von 24 h (Crone 1963; Renkin u. Crone 1996).

Solche Makromoleküle wurden in der Vergangenheit benutzt, um die Physiologie des LCS zu untersuchen, woraus zahlreiche Fehlvorstellungen in Bezug auf Zirkulation und Reabsorption des LCS resultierten. Bei diesen früheren Experimenten vermittelte die Injektion von Makromolekülen in die Ventrikularräume zur genauen Bestimmung der LCS-Zirkulation fälschlicherweise den Eindruck, LCS werde von den lateralen Ventrikeln zum dritten und vierten Ventrikel und dann in die Cisterna magna und alle Subarachnoidalräume transportiert (Smith et al. 1982;

Strikić et al. 1994; Vladić et al. 2000, 2009). Dagegen kann jedoch die Injektion von ^3H -Wasser in einen beliebigen Teil des LCS-Systems eine multidirektionale Verteilung bewirken, es ist sogar ein „retrograder“ Weg in die lateralen Ventrikel möglich (Bulat u. Klarica 2011).

Diese Ergebnisse wurden von Ilić et al. (2012) bestätigt. Sie zeigten, dass Tracer, die in die Ventrikularräume oder den subarachnoidalen LCS von Mäusen injiziert wurden, in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße in das Parenchym des Hirns eindringen und in einen Raum zwischen den Hirnkapillaren und die Astrozytenendfüßchen (Abb. 3 u. 4) transportiert wurden, also in das „glymphatische System“ (Abb. 5). Der LCS zirkuliert in allen Blutgefäßen innerhalb und außerhalb des Gehirns im ZNS.



Absorption des LCS: traditionelle und nicht traditionelle Hypothesen

Absorption in den Plexus choroidei

Die Plexus choroidei können ungefähr ein Zehntel ihres eigenen Sekrets absorbieren (Brightman 1968; Cserr 1971; Dodge u. Fishman 1970; Foley 1921; Schwalbe 1869; Welch, 1975a; Wright 1972). Daher wurde die Funktion dieser Strukturen mit der des proximalen Nierentubularsystems verglichen.

Venöser Aspekt: Arachnoidalzotten

Im 18. Jahrhundert beschrieb Pacchioni Ausstülpungen der kranialen Arachnoidalmembran, die in die Sinus venosi der Dura mater hineinragen. Sie werden als Arachnoidalzotten bezeichnet (Abb. 6). Arachnoidalzotten sind mikroskopisch klein, während Arachnoidalgranulationen mit bloßem Auge sichtbar sind. Weed zeigte 1914 mit einem wichtigen Experiment, dass LCS vorrangig

in den Arachnoidalzotten und -granulationen absorbiert wird (Weed 1914a). Diese Hypothese wurde eindeutig bestätigt, und die meisten Forscher vertreten nach wie vor die Meinung, bei der LCS-Reabsorption handle es sich um einen passiven Vorgang, der hauptsächlich in den Arachnoidalzotten stattfindet (Brodbeil u. Stoodley 2007; Weed 1935). Ungeachtet der zahlreichen Erklärungsversuche ist jedoch weiterhin strittig, auf welche Weise LCS die Arachnoidalzotten passiert.

Shabo und Maxwell (1968) wiesen die Hypothese zurück, wonach ein offenes tubuläres System direkt oder indirekt mit den Arachnoidalzotten kommuniziert. Ihrer Ansicht nach liegen hier Artefakte bei der histologischen Präparation zugrunde. Als weitere Mechanismen wurden u.a. Transport via Vakuolen, transzelluläre Kanäle, Zelllücken des Endothels und arachnoidale zelluläre Phagozytose oder Pinozytose beschrieben.

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Arachnoidalzotten unter physiologischen Bedingungen nicht der

Hauptort der LCS-Resorption sind, sondern bestenfalls zusätzliche Funktion ausüben. Allerdings könnten die Arachnoidalzotten bei erhöhtem LCS-Druck begrenzt an der LCS-Resorption beteiligt sein (Boulton et al. 1999). Es spricht einiges gegen die Annahme, die Arachnoidalzotten spielten für die LCS eine maßgebliche Rolle. So finden sich bei Ratten Sinus venosi erst 20 Tage nach der Geburt. Weder bei Schafen noch bei Menschen scheinen Arachnoidalzotten pränatal zu existieren. Ihre Entwicklung setzt perinatal ein, und mit zunehmendem Alter werden sie zahlreicher (Gomez et al. 1983; Johnston et al. 2004; Koh et al. 2005; Osaka et al. 1980). Zudem muss es während einer Schwangerschaft in jedem Fall einen Mechanismus geben, um LCS abzuführen. Vorgeburtlich spielen extrakraniale Lymphgefäße für den LCS-Transport eine wichtige Rolle, sie könnten eine bessere Bahn zur Abfuhr von LCS beim Neugeborenen darstellen.

Lymphatischer Aspekt: „perineurale Bahnen“

Bisher wurden im Hirnparenchym keine Lymphgefäße gefunden, wohl aber in der Dura mater, Pia mater, Hypophysenkapsel, Augenhöhle, Nasenschleimhaut und im Mittelohr (Mascagni 1787). Irgendeine Art von lymphartiger Drainage ist erforderlich, um die geringe Menge an Proteinen im ZNS zu entfernen. Dies ist insbesondere bei Ödemen, Blutungen und Infektionen wichtig (Brinker et al. 1990; Xing et al. 1994).

Es existiert umfangreiches Belegmaterial in älteren Veröffentlichungen, in dem die Lymphgefäße als Hauptort der LCS-Absorption dargestellt werden (Chikly 1998; Koh et al. 2005). Schwalbe injizierte 1869 Berliner Blau in den Subarachnoidalraum eines Hundes und beobachtete als Erster, dass LCS in erster Linie von den Lymphbahnen absorbiert wurde. Quincke stellte dann 1872 die Theorie auf, der LCS könne durch schmale Öffnungen in der Umgebung der Nervenwurzeln aus dem Subarachnoidalraum austreten. Key und Retzius

wiesen 1875 die Zirkulation durch die Arachnoidalgranulationen in die Lymphgefäße der Mucosa nasalis, den Sinus frontalis und entlang der kranialen Nerven nach, wofür sie eingefärbte Gelatine benutzten.

In neuerer Zeit wurde diese Hypothese zur LCS-Resorption durch Lymphgefäße erneut überprüft (Johnston 2003, 2005; Johnston et al. 2004; Koh 2006). Boulton et al. (1997, 1998) zeigten z.B., dass 48% der Protein-Tracer, die in die lateralen Ventrikel von Schafen injiziert worden waren, in extrakranielle Lymphgefäße geleitet wurden. Auch Brinker et al. (1994) zufolge werden zumindest 50% des LCS eher durch die Lymphgefäße als durch die Arachnoidalzotten resorbiert. Ein Anstieg des intraventrikulären LCS-Drucks steigert die Menge an LCS, der in die Lymphgefäße statt in die Arachnoidalzotten abfließt (Hasuo et al. 1983; Jackson et al. 1979; Johnston 1987; McComb et al. 1982; Sahar 1972; Xing et al. 1994).

Drainage durch die Lymphgefäße der Nase

Das historische Experiment von Schwalbe unter Verwendung von Berliner Blau und die Arbeit von Weed zeigten, dass ein Teil der Markierungssubstanz entlang des Bulbus olfactorius in die Mucosa nasalis, die nasalen Lymphgefäße und dann in die zervikalen Lymphgefäße fließt (Kida et al. 1993; Schwalbe 1869; Weed 1914b). In zahlreichen Experimenten an unterschiedlichen Spezies wurde die Existenz dieser Bahn bestätigt (Bradbury u. Cole 1980; Bradbury u. Westrop 1983, 1984; Casley-Smith 1988; Cserr et al. 1992; Dandy 1929; Ehrlich et al. 1986; Jackson et al. 1979; Johnston, 2003, 2004, 2005; Leeds et al. 1989; Löwhagen et al. 1994; McComb 1983; McComb u. Hyman 1990; Nagra 2006; Shen et al. 1985; Weed 1914b; Yamazuni 1989).

Bei relativ niedrigen intrakraniellen Drücken folgen Kohlepartikel und gekennzeichnete Proteine den olfaktorischen Bahnen, passieren die Siebplatte (Lamina cribrosa) und gehen weiter in die Mucosa nasalis, die retrophalangealen Lymphknoten und zu den Lymph-

knoten am Halsansatz. Dieser Bahnverlauf wurde auch für Menschen bestätigt (Caversaccio et al. 1996; Johnston et al. 2004; Löwhagen et al. 1994; Weller et al. 1992) sowie für tierische Primaten (Botel et al. 1994; Brinker et al. 1997; Cserr 1984; Földi u. Casley-Smith 1983). Zum Nachweis der Bedeutung der LCS-Ableitung durch die Lymphgefäße verschlossen Papaiconomou et al. (2002) die Siebplatte extrakranial, was den LCS-Transport deutlich beeinträchtigte.

Drainage über andere perineurale Bahnen

Eine Lymphdrainage wurde an den meisten kranialen und spinalen Nervenleitbahnen gefunden, etwa am Nervus opticus (Berens Von Rautenfeld et al. 1994; Bradbury u. Westrop 1984; De La Motte 1978; McComb 1982, 1983; Shen et al. 1985), am Nervus acusticus (Arnold 1983) an den Nervi trigemini, den Gesichts- und anderen kranialen Nerven (Arnold et al. 1972), wie auch an den Nerven der Lendenwirbelsäule (Brierly u. Field 1948; Hut 1983).

Direkte Durabahn

Unter hohem pathologischem Druck kann der LCS die arachnoidale Barriere überwinden und von den Lymphgefäßen der Dura mater reabsorbiert werden (Butler 1984). McComb et al. (1982, 1984) infundierten Katzen und Kaninchen unter hohem Druck mit markiertem LCS. Sie fanden den Tracer im Bulbus olfactorius, im Nervus opticus und in den tief liegenden zervikalen Lymphknoten. Erfolgte die Infusion jedoch bei normalem LCS-Druck, war der Tracer in keiner dieser Strukturen nachweisbar. Daher ist zu vermuten, dass es sich bei der lymphatischen um eine sekundäre Bahn handelt, der erst unter hohem LCS-Druck mehr Bedeutung zukommt.

Transepandymler Austausch

Dem klassischen Modell zufolge handelt sich bei der Sekretion von LCS vorrangig um einen aktiven Prozess in den

Plexus choroidei. Es findet eine Filtrierung durch die Kapillarwand des Endothels statt, eine Sekretion durch das choroidale Epithel. Da die zweite Phase der LCS-Bildung ein aktiver Vorgang ist, sollte die LCS-Produktionsrate nicht vom LCS-Druck abhängen, und sie sollte durch moderate Veränderungen des intrakraniellen Drucks nicht erheblich abgewandelt werden.

Dies steht im Gegensatz zu verschiedenen Studien, in denen eine Abnahme der LCS-Sekretion bei steigendem LCS-Druck gezeigt werden konnte – und umgekehrt (Calhoun et al. 1967; Frier et al. 1972; Martins et al. 1977; Orešković et al. 1991, 2000; Weiss u. Wertman 1978).

Orešković et al. zeigten, dass bei physiologischem Druck die LCS-Bildung und -Absorption in den isolierten Hirnventrikeln im Gleichgewicht sind (Orešković et al. 1991). Dies impliziert, dass LCS nicht nur in die Arachnoidalräume transportiert wird, um dort hauptsächlich in die Sinus venosi reabsorbiert zu werden, sondern dass er auch in erheblichem Umfang in den Ventrikeln selbst absorbiert wird (Brightman 1968; Bulat u. Klarica 2011; Bulat et al. 2008; Cserr 1971; Dodge u. Fishman 1970; Foley 1921; Hassin 1924; Hopkins et al. 1977; Naidich et al. 1976; Orešković et al. 1991; Wright 1972).

Wie bereits erwähnt, fließt LCS nicht durch die LCS-Räume, sondern wird rasch transventrikulär in periventrikulären Hirnkapillaren reabsorbiert. Bei normalem LCS-Druck wird ^3H -Wasser in periventrikulären Kapillaren reabsorbiert und nicht in Subarachnoidalräumen weitergeleitet. Das lässt vermuten, dass das Ballastwasser des LCS in Hirnventrikel absorbiert wird (Bulat 1993; Bulat u. Klarica 2005; Bulat et al. 2008). Auch Iliif (2012) war der Ansicht, der LCS in den Subarachnoidalräumen werde von Hirnkapillaren (paravaskuläre Räume) reabsorbiert.

Unter normalen Bedingungen gibt es keine Netto-LCS-Bildung. Offenbar wird LCS überall in den LCS-Räumen produziert und reabsorbiert. Das LCS-Volumen hängt einerseits von den hydrostatischen Gradienten und den

osmotischen Kräften zwischen den Kapillaren, andererseits von der interstitiellen Flüssigkeit des Hirnparenchyms und dem LCS ab.

Schlussfolgerung

Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben relativ wenige überzeugende, in vivo gewonnene Belege erbracht, die das traditionelle Modell für Produktion, Zirkulation und Reabsorption von LCS stützen. Offensichtlich basiert das traditionelle Modell auf unzulänglichen Versuchsanordnungen und einer Fehlinterpretation der Forschungsergebnisse. Die resultierende Hypothese wird zunehmend infrage gestellt. Die Evidenz für das hier vorgestellte Modell ist überzeugend und wird von einem wachsenden Kreis von Forschern weltweit akzeptiert. Beim LCS handelt es sich um ein Filtrat und ein Sekret, das durch aktive und passive Prozesse entsteht. Die interstiti-

elle Flüssigkeit, die die Subarachnoidalräume umgibt, und der LCS stellen eine Funktionseinheit dar, die durch hydrostatischen und onkotischen Austausch durch die Endothelwände der arteriellen Kapillaren im ZNS zustande kommt. Im Wesentlichen hängt das LCS-Volumen vom hydrostatischen Druck und den osmotischen Kräften innerhalb des ZNS zwischen den Kapillaren einerseits und der Einheit LCS-IF andererseits ab. Künftige Forschung wird den genauen Prozentsatz der Sekretion des LCS durch die Plexus choroidei/Hirnkapillaren und der Reabsorption von LCS durch Lymphgefäße/Plexus choroidei/kapilläres Endothel klären. Wie sich andeutet, geht man inzwischen eher von einem höheren Prozentsatz zugunsten des zerebralen kapillären Endothels aus.

Die Neufassung der LCS-Hydrodynamik wird sich auf Forschung und Veröffentlichungen in den Bereichen Physiologie, Medizin und Chirurgie auswirken, insbesondere in Bezug auf

die Behandlung des Hydrozephalus und anderer neurologischer Krankheiten. Das Modell könnte auch für die Praxis der kraniosakralen Osteopathie von Interesse sein.

Übersetzung: Gerlinde Supplitt, Hamburg

Quelle: Chikly B, Quaghebeur J (2013) Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: A literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology. *Journal of Bodywork & Movement Therapies* 17: 344–354

Korrespondenzadresse:



Bruno Chikly
28607 N. 152nd Street
Scottsdale, AZ 85262
USA

brunochikdo@gmail.com

Literatur

- Arnold W (1983) The ear and the lymphatic systems. In: Foldi M, Casley-Smith JR (Eds.) *Lymphangiologie*. Schattauer, Stuttgart
- Arnold W, Nitzze HR, Ritter R (1972) Qualitative untersuchungen der verbindungswege des subarachnoidalraumes mit dem lymphatischen system des kopfes und des halses. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 74: 411–424
- Berens Von Rautenfeld D, Kaiser HE, Foldi M et al. (1994) The leptomeningeal sheath of the optic nerve as an area of lymphatic resorption of cerebrospinal fluid. *Progress in Lymphology XIV*, Sept. 1993. In: Witte MH, Witte C (Eds.) *Lymphology*, pp. 685–687
- Botel C, Brinker T, Walter GF et al. (1994) A species comparing study of lymphatic absorption of cerebrospinal fluid. *Progress in Lymphology XIV*, Sept. 1993. In: Witte MH, Witte CL (Eds.) *Lymphology*, pp. 688–691
- Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M (1997) Lymphatic drainage of the CNS: effects of lymphatic diversion/ligation on CSF protein transport to plasma. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 272 (5 Pt 2): R1613–R1619
- Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M (1998) Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 274 (1 Pt 2): R88–R96
- Boulton M, Flessner M, Armstrong D et al. (1999) Contribution of extracranial lymphatics and arachnoid villi to the clearance of a CSF tracer in the rat. *Am J Physiol* 276 (3): R818–R823
- Bradbury MWB, Cole DF (1980) The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour. *J Physiol* 299: 353–365
- Bradbury MWB, Westrop RJ (1983) Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *J Physiol* 339: 519–534
- Bradbury MWB, Westrop RJ (1984) Lymphatics and drainage of cerebrospinal fluid. In: Shapiro K (Ed.) *Hydrocephalus*. Raven Press, New York, pp. 69–81
- Brierly JB, Field EF (1948) The connections of the spinal subarachnoid space with the lymphatic system. *J Anat* 82: 153–166
- Brightman MW (1968) The intracerebral movement of proteins injected into blood and cerebrospinal fluid of mice. In: Lajtha A, Ford DH (Eds.) *Progress in Brain Research. Brain Barrier System*. Elsevier, Amsterdam, pp. 19–40
- Brightman W (1968) The intracerebral movement of proteins injected into blood and cerebrospinal fluid of mice. *Prog Brain Res* 29: 19–40
- Brinker T, Boker M, Foldi M (1994) Manual lymphatic drainage of the head and the neck for treatment of increase intracranial pressure. In: Witte, MH, Witte CL (Eds.) *Prog Lymphol Lymphology*, pp. 614–617
- Brinker T, Lüdemann W, Berens von Rautenfeld D, Samii M (1997) Dynamic properties of lymphatic pathways for the absorption of cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol (Berl)* 94 (5): 493–498
- Brinker T, Seifert V, Stolke D (1990) Acute changes of cerebrospinal fluid system dynamics during experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 27 (3): 369–372
- Brodbeck A, Stoodley M (2007) CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg* 21 (5): 510–520
- Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID (2004) Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neurosci* 129 (4): 957–970
- Bulat M (1993) Dynamics and statics of the cerebrospinal fluid: the classic and new hypothesis. In: Avezaat CJJ (Ed.) *Intracranial Pressure VIII*. Springer, Heidelberg, pp. 726–730
- Bulat M, Klarica M (2005) Fluid filtration and reabsorption across microvascular walls: control by oncotic or osmotic pressure? *Period Biol* 107 (2): 147–152
- Bulat M, Klarica M (2011) Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev* 65 (2): 99–112
- Bulat M, Lupret V, Orešković D, Klarica M (2008) Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol* 32 (Suppl. 1): 43–50
- Butler A (1984) Correlated physiologic and structural studies of CSF absorption. In: Shapiro K, Marmarou A, Portnoy H (Eds.) *Hydrocephalus*. Raven Press, New York, pp. 41–57
- Calhoun MC, Hurt HD, Rousseau JHD, Hall JRC (1967) Rates of formation and absorption of cerebrospinal fluid in Holstein male calves. *J Dairy Sci* 401: 22–26
- Casley-Smith JR (1988) Controversies concerning the lymphatic systems of the brain and eye: chairman comments on round table conference. *Progress in Lymphology XI*. In: Partsch H (Ed.) *Excerpta Med*, p. 205
- Caversaccio M, Peschel O, Arnold W (1996) The drainage of the cerebrospinal fluid into the lymphatic system of the neck in humans. *J Oto-rhino-laryngol Rel Spec* 58 (3): 164–166
- Chikly B (1998) Is human CSF reabsorbed by lymph? Lymph drainage therapy and manual drainage of the central nervous system. *AAOJ* 8 (2): 28–34
- Crone C (1963) The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand* 58 (4): 292–305
- Cserr HF (1971) Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev* 51 (2): 273–311
- Cserr HF (1984) Convection of brain interstitial fluid. In: Shapiro K (Ed.) *Hydrocephalus*. Raven Press, New York, pp. 59–68
- Cserr HF (1989) Flow of CSF and brain interstitial fluid (ISF) into deep cervical lymph. In: Gjeris F (Ed.) *Outflow of Cerebrospinal Fluid*. Munksgaard, Copenhagen, pp. 58–63
- Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM (1992) Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol* 2 (4): 269–276
- Cushing H (1914) Studies on the cerebrospinal fluid. *J Med Res* 31 (1): 1–19
- Dandy WE (1918) Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 68 (6): 659–697

- [35] Dandy WE (1919) Experimental hydrocephalus. *Ann Surg* 70 (2): 129–142
- [36] Dandy WE (1929) Where is cerebrospinal fluid absorbed? *JAMA* 92 (24): 2012–2014
- [37] Dandy WE (1945) Diagnosis and treatment of structures of the aqueduct of Sylvius (causing hydrocephalus). *Arch Surg* 51: 1–e14
- [38] Dandy WE, Blackfan KD (1914) Internal hydrocephalus: experimental studies, clinical and pathological study. Part 1. *Am J Dis Child* 8 (6): 406–482
- [39] Davson H (1984) Formation and drainage of the cerebrospinal fluid. In: Shapiro K (Ed.) *Hydrocephalus*. Raven Press, New York, pp. 3–40
- [40] Davson H, Welch K, Segal MB (1987) Physiology and Pathophysiology of the Cerebrospinal Fluid. Churchill Livingstone, Edinburgh
- [41] De La Motte DJ (1978) Removal of horseradish peroxidase and fluorescein labelled dextran from CSF spaces of rabbit optic nerve: a light and electron microscopic study. *Exp Eye Res* 27 (5): 585–594
- [42] Di Chiro G (1964) Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature* 204 (4955): 290–291
- [43] Di Chiro G (1966) Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 5: 988–1002
- [44] Dodge PR, Fishman MA (1970) The choroid plexus e two way traffic? *N Engl J Med* 283: 316–317
- [45] Donato T, Shapira Y, Artru A, Powers K (1994) Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg* 78 (1): 58–66
- [46] Ehrlich SS, McComb JG, Hyman S, Weiss MH (1986) Ultrastructural morphology of the olfactory pathway for cerebrospinal fluid drainage in the rabbit. *J Neurosurg* 64 (3): 466–473
- [47] Fenstermacher JD, Kaye T (1988) Drug “diffusion” within brain. *Ann NY Acad Sci* 531: 29–39
- [48] Flexner LB (1933) The water of the cerebrospinal fluid. Variations of its rate of flow with variation of ventricular pressure. *Am J Physiol* 106 (1): 170–174
- [49] Flexner LB, Winters H (1932) The rate of formation of cerebrospinal fluid in etherized cats. *Am J Physiol* 101 (4): 697–710
- [50] Földi M, Casley-Smith JR (1983) *Lymphangiology*. Schattauer, Stuttgart
- [51] Foley F (1921) Resorption of the cerebrospinal fluid by the choroid plexuses under the influence of intravenous injection of hypertonic salt solution. *Arch Neurol Psychiat* 5: 744–745
- [52] Frier HI, Gallina AM, Rousseau Jr JE, Eaton HD (1972) Rates of formation and absorption of cerebrospinal fluid in the very young calf. *J Dairy Sci* 55 (3): 339–344
- [53] Gomez DG, Ehrhman JE, Gordon PD, Pavese AM, Gilanian A (1983) The arachnoid granulations of the newborn human: an ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci* 1 (2): 139–147
- [54] Hakim S, Venegas JG, Burton JD, Eng C (1976) The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. *Surg Neurol* 5 (3): 187–210
- [55] Hammock MK, Milhorat TH (1973) Recent studies on the formation of cerebrospinal fluid. *Dev Med Child Neurol Suppl* 15: 27–34
- [56] Hassin GB (1924) Notes of the nature and origin of the cerebrospinal fluid. *JNMD* 59 (2): 113–121
- [57] Hassin GB, Oldberg E, Tinsley M (1937) Changes in the brain in plexectomized dogs: with comments on the cerebrospinal fluid. *Arch Neurol Psychiat* 38 (6): 1224–1239
- [58] Hasuo M, Asano Y, Teraoka M, Ikeyama A, Kageyama N (1983) Cerebrospinal Fluid Absorption into the Lymphatic System in Increased Intracranial Pressure. Springer, Heidelberg
- [59] Heisey SR, Held D, Pappenheimer JR (1962) Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. *Am J Physiol* 203 (5): 775–781
- [60] Hochwald GM, Sahar A (1971) Effect of spinal fluid pressure on cerebrospinal fluid formation. *Exp Neurol* 32 (1): 30–40
- [61] Hopkins LN, Bakay L, Kinkel WR, Grand W (1977) Demonstration of transventricular CSF absorption by computerized tomography. *Acta Neurochir (Wien)* 39 (3–4): 151–157
- [62] Hut F (1983) General pathology of the lymphovascular system. In: Földi M, Casley-Smith JR (Eds.) *Lymphangiology*. Schattauer, Stuttgart
- [63] Iliff JJ, Wang M, Liao Y et al. (2012) A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including Amyloid β . *Sci Transl Med* 4 (147): 147ra111
- [64] Jackson RT, Tigges J, Arnold W (1979) Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa and lymphatic system. *Arch Otolaryngol* 105 (4): 180–184
- [65] Johanson C (1999) The choroid plexus. In: Adelman G (Ed.) *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 1. Birkhauser, Boston, pp. 384–387
- [66] Johanson C, Duncan J, Klinge P et al. (2008) Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 5 (1): 10
- [67] Johnston M (2003) The importance of lymphatics in cerebrospinal fluid transport. *Lymphat Res Biol* 1 (1): 41–44. Discussion 45
- [68] Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D (2004) Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, nonhuman primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 1 (1): 2
- [69] Johnston M, Zakharov A, Koh L, Armstrong D (2005) Subarachnoid injection of Microfil reveals connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatics in the non-human primate. *Neuropathol Appl Neurobiol* 31 (6): 632–640
- [70] Johnston MG, Elias R (1987) The regulation of lymphatic pumping. *Lymphology* 20 (4): 215–218
- [71] Jurjević I, Rados M, Orešković J et al. (2011) Physical characteristics in the new model of the cerebrospinal fluid system. *Coll Antropol* 35 (Suppl 1): 51–56
- [72] Kalaria RN, Premkumar DR, Lin CW et al. (1998) Identification and expression of the Nap/H β exchanger in mammalian cerebrovascular and choroidal tissues: characterization by amiloride-sensitive [3 H] MIA binding and RT-PCR analysis. *Brain Res Mol Brain Res* 58 (1–2): 177–178
- [73] Key A, Retzius G (1875) *Studien In der anatomie des nervensystems und des bindgewebes I und II*. Samsen & Wallin, Stockholm
- [74] Kida S, Pantazis A, Weller RO (1993) CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19 (6): 480–488
- [75] Klarica M, Orešković D, Božić B et al. (2009) New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. *Neurosci* 158 (4): 1397–1405
- [76] Klarica M, Rados M, Draganic P et al. (2006) Effect of head position on cerebrospinal fluid pressure in cats: comparison with artificial model. *Croat Med J* 47 (2): 233–238
- [77] Klarica M, Varda R, Vukić M et al. (2005) Spinal contribution to CSF pressure lowering effect of mannitol in cats. *Acta Neurochir (Wien)* 95: 407–410
- [78] Koh L, Zakharov A, Johnston M (2005) Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res* 2 (1): 6
- [79] Koh L, Zakharov A, Nagra G et al. (2006) Development of cerebrospinal fluid absorption sites in the pig and rat: connections between the subarachnoid space and lymphatic vessels in the olfactory turbinates. *Anat Embryol (Berl)* 211 (4): 335–344
- [80] Leeds SE, Kong AK, Wise BL (1989) Alternative pathways for drainage of cerebrospinal fluid in the canine brain. *Lymphology* 22 (3): 144–146
- [81] Löwhagen P, Johansson BB, Nordborg C (1994) The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man: a light microscopic study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 20 (6): 543–550
- [82] Maraković J, Orešković D, Jurjević I et al. (2011) Potential error in ventriculocisternal perfusion method for determination of cerebrospinal fluid formation rate in cats. *Coll Antropol* 35 (Suppl 1): 73–77
- [83] Maraković J, Orešković D, Rados M et al. (2010) Effect of osmolarity on CSF volume during ventriculo-aqueductal and ventriculo-cisternal perfusions in cats. *Neurosci Lett* 484 (2): 93–97
- [84] Martins AN, Newby N, Doyle TF (1977) Sources of error in measuring cerebrospinal fluid formation by ventriculocisternal perfusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40 (7): 645–650
- [85] Mascagni P (1787) *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichtnographia*. Carli, Siena
- [86] McComb JG (1983) Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg* 59 (3): 369–383
- [87] McComb JG, Davson H, Hyman S, Weiss MH (1982) Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. *J Neurosurg* 56 (6): 790–797
- [88] McComb JG, Hyman S (1990) Lymphatic Drainage of Cerebrospinal Fluid in the Primate. Pathophysiology of the Blood-Brain Barrier. Elsevier, New York, p. 421–437
- [89] McComb JG, Hyman S, Weiss MH (1984) Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the cat. In: Shapiro K (Ed.) *Hydrocephalus*. Raven Press, New York, pp. 83–98
- [90] Milhorat TH (1969) Choroid plexus and cerebrospinal fluid production. *Science* 166: 1514–1516
- [91] Milhorat TH (1975) The third circulation revisited. *J Neurosurg* 42: 628–645
- [92] Milhorat TH (1976) Structure and function of the choroid plexus and other sites of cerebrospinal fluid formation. *Int Rev Cytol* 47: 225–288
- [93] Milhorat TH, Hammock MK (1983) Cerebrospinal fluid as reflection of internal milieu of brain. In: Wood JH (Ed.) *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*, vol. 2. Plenum Press, New York, pp. 1–23
- [94] Milhorat TH, Hammock MK, Chien T, Davis DA (1976) Normal rate of cerebrospinal fluid formation five years after bilateral choroid plexectomy. *J Neurosurg Case Rep* 44: 735–739
- [95] Miše B, Klarica M, Seiwert S, Bulat M (1996) Experimental hydrocephalus and hydromyelia: a new insight in mechanism of their development. *Acta Neurochir (Wien)* 138 (7): 862–868. Discussion 868–869
- [96] Nagra G, Koh L, Zakharov A, Armstrong D, Johnston M (2006) Quantification of cerebrospinal fluid transport across the cribriform plate into lymphatics in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291, R1383–R1389
- [97] Naidich TP, Epstein F, Lin JP, Kricheff II, Hochwald GM (1976) Evaluation of pediatric hydrocephalus by computed tomography. *Radiology* 119 (2): 337–345
- [98] O’Connell JEA (1970) Cerebrospinal fluid mechanics. *Proc R Soc Med* 63 (5): 507–518
- [99] Orešković D, Bulat M (1993) Hydrostatic force in regulation of CSF volume. In: Avezaat CJJ (Ed.) *Intracranial Pressure VIII*. Springer, Heidelberg, pp. 731–734
- [100] Orešković D, Klarica M (2010) The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev* 64 (2): 241–262
- [101] Orešković D, Klarica M (2011) Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog Neurobiol* 94 (3): 238–258
- [102] Orešković D, Klarica M, Lupret V, Vukić M (2000) The character of the cerebrospinal fluid production. *Neurosci Res* 26 (2): 69–76
- [103] Orešković D, Klarica M, Vukić M (2001) Does the secretion and circulation of the cerebrospinal fluid really exist? *Med Hypotheses* 56 (5): 622–624
- [104] Orešković D, Klarica M, Vukić M (2002) The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neurosci Lett* 327 (2): 103–106
- [105] Orešković D, Klarica M, Vukić M, Maraković J (2003) Evaluation of ventriculo-cisternal perfusion model as a method to study cerebrospinal fluid formation. *Croat Med J* 44 (2): 161–164
- [106] Orešković D, Maraković J, Vukić M, Rados M, Klarica M (2008) Fluid perfusion as a method of cerebrospinal fluid formation rate-critical appraisal. *Coll Antropol* 32 (Suppl 1): 133–137
- [107] Orešković D, Vukić M, Klarica M, Bulat M (2005) The investigation of CSF formation by ventriculo-aqueductal perfusion method in cats. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 95: 433–436
- [108] Orešković D, Whitton PS, Lupret V (1991) Effect of intracranial pressure on cerebrospinal fluid formation in isolated brain ventricles. *Neurosci* 41 (2–3): 773–777
- [109] Osaka K, Handa H, Matsumoto S, Yasuda M (1980) Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. *Child’s Brain* 6: 26–38
- [110] Papaiconomou C, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, Johnston M (2002) Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283 (4): R869–R876
- [111] Pollay M, Curl F (1967) Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependyma of the rabbit. *Am J Physiol* 213 (4): 1031–1038

- [112] Pollay M, Stevens A, Roberts PA (1983) Alteration in choroid plexus blood flow and cerebrospinal fluid formation by increased ventricular pressure. In: Wood JH (Ed.) *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid*, vol. 2. Plenum Press, New York, pp. 687–695
- [113] Quincke H (1872) Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Gebr. Unger (T. Grimm), Leipzig
- [114] Raichle ME (1983) Neurogenic control of blood-brain barrier permeability. *Acta Neuropathol Suppl (Berl)* 8: 75–79
- [115] Rall DP (1968) Transport through the ependymal linings. *Prog Brain Res* 29: 159–172
- [116] Renkin EM, Crone C (1996) Microcirculation and capillary exchange. In: Greger R, Windhorst U (Eds.) *Comprehensive Human Physiology*, Springer, Heidelberg, pp. 1965–1979
- [117] Sahar A (1972) The effect of pressure on the production of cerebrospinal fluid by the choroid plexus. *J Neurol Sci* 16 (1): 49–58
- [118] Schwalbe G (1869) Der arachnoidalraum ein lympharum und sein zusammenhang mit dem perichoroidalraum. *Zentralbl Med Wiss* 7: 465
- [119] Shabo AL, Maxwell DS (1968) The morphology of the arachnoid villi: a light and electron microscopic study in the monkey. *J Neurosurg* 29: 451–463
- [120] Shen JY, Kelly DE, Hyman S, McComb J (1985) Intraorbital cerebrospinal fluid outflow and the posterior uveal compartment of the hamster eye. *Cell Tissue Res* 240 (1): 77–87
- [121] Smith QR, Woodbury DM, Johanson CE (1982) Kinetic analysis of [¹³⁶Cl⁻], [¹²²Na⁺] and [¹³H] mannitol uptake into the in vivo choroid plexus-cerebrospinal fluid brain system: ontogeny of the blood brain and blood-CSF barriers. *Brain Res* 255 (2): 181–198
- [122] Stephensen H, Tisell M, Wikkelsö C (2002a) There is no pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 50: 763–773
- [123] Stephensen H, Tisell M, Wikkelsö C (2002b) There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 50 (4): 763–771. Discussion 771–763
- [124] Strikić N, Klarica M, Vladić A, Bulat M (1994) Effect of active transport on distribution and concentration gradients of [¹³H] benzylpenicillin in the cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett* 169 (1–2): 159–162
- [125] Tamburrini G, Caldarelli M, DiRocco F et al. (2006) The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the surgical management of bilateral choroid plexuses hyperplasia. *Childs Nerv Syst* 22: 605–608
- [126] Vladić A, Klarica M, Bulat M (2009) Dynamics of distribution of 3H-inulin between the cerebrospinal fluid compartments. *Brain Res* 1248: 127–135
- [127] Vladić A, Strikić N, Jurčić D et al. (2000) Homeostatic role of the active transport in elimination of [¹³H] benzylpenicillin out of the cerebrospinal fluid system. *Life Sci* 67 (19): 2375–2385
- [128] Weed LH (1914a) The dual source of CSF. *J Med Res* 26: 93–113
- [129] Weed, LH (1914b) Studies on cerebrospinal fluid. No. III. The pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular references to the arachnoid villi. *J Med Res* 31: 51–91
- [130] Weed LH (1935) Forces concerned in the absorption of the cerebrospinal fluid. *Am J Physiol* 114 (1): 40–45
- [131] Weiss MH, Wertman N (1978) Modulation of CSF production by alterations in cerebral perfusion pressure. *Arch Neurol* 35: 527–529
- [132] Welch K (1967) The secretion of cerebrospinal fluid by lamina epithelialis. *Monogr Surg Sci* 4 (3): 155–192
- [133] Welch K (1975a) The principles of physiology of the cerebrospinal fluid in relation to hydrocephalus including normal pressure hydrocephalus. *Adv Neurol* 13: 247–332
- [134] Welch K (1975b) The principles of physiology of the cerebrospinal fluid in relation to hydrocephalus including normal pressure hydrocephalus. In: Friedlander WJ (Ed.) *Adv Neurol* Raven Press, New York, pp. 247–332
- [135] Weller RO, Kida S, Zhang ET (1992) Pathways of fluid drainage from the brain: morphological aspects and immunological significance in rat and man. *Brain Pathol* 2 (4): 277–284
- [136] Wright EM (1972) Mechanisms of ion transport across the choroid plexus. *J Physiol* 226 (2): 545–571
- [137] Xing CM, Lu XM, Sun W, Wang JZ, Xiang DQ (1994) Observations on the relation between lymph drainage and ischemic cerebral edema in rabbit brain. *Prog Lymphol* 27 (Suppl): 692–693
- [138] Yamazuni H (1989) Infiltration of Indian ink from subarachnoid space to nasal mucosa along olfactory nerves in rabbit. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 92 (4): 608–616
- [139] Zmajević M, Klarica M, Varda R, Kudelić N, Bulat M (2002) Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neurosci Lett* 321 (1–2): 123–125

Gelenke – ein neuer osteopathischer Ansatz

Jean-Pierre Barral*, Alain Croibier**

Zusammenfassung

Osteopathische Manipulationstechniken am Gelenk – ob strukturell oder funktionell – haben immer zum Ziel, die gestörte Gelenkmobilität wiederherzustellen. Bei schweren Gelenkdysfunktionen sind den herkömmlichen Techniken jedoch Grenzen gesetzt. Der im Folgenden gezeigte neue Ansatz kann die konventionellen Manipulationstechniken ersetzen oder sinnvoll ergänzen.

Dazu wird das Gelenk als eine Struktur mit mehreren Untersystemen betrachtet, die sich wechselseitig beeinflussen. Wir unterscheiden sieben Untersysteme, denen bestimmte anatomische Strukturen zugeordnet werden können: die Hebel, das Gleitsystem, die Stabilisierung, die Aktivie-

rung, die Kohäsion, die Information und die Wartung. Eine gute Gelenkfunktion erfordert, dass jedes Untersystem in das gesamte Gelenksystem integriert wird und dass alle Untersysteme miteinander kooperieren.

Schlüsselwörter

Manipulationstechnik, Gelenkpathologie, Gelenkmobilität, Bewegungseinschränkung

Abstract

Osteopathic manipulations at the joints, structural as well as functional techniques, all aim at restoring the mobility of the malfunctioning joint. But when treating severe joint dysfunctions the effect of conventional techniques is limited. In this article we de-

scribe a new approach, which can be used in addition to conventional manipulation techniques or replace them.

The new approach considers the joint as a structure with several subsystems, which influence one another. There are seven subsystems, that correspond with certain anatomic structures: lever, gliding, stabilisation, activation, cohesion, information and maintenance. For a good joint function each of these subsystems must be integrated into the whole joint system and must cooperate with the other subsystems.

Keywords

Manipulative techniques, joint pathology, joint mobility, mobility constriction

* Jean-Pierre Barral D.O., M.R.O.F. ist Osteopath und Physiotherapeut und lebt und arbeitet in der Camargue in Südfrankreich. Er hält zahlreiche Vorträge und unterrichtet weltweit. Gemeinsam mit Alain Croibier gründete er das Barral Institut. Er ist Direktor des Department of Osteopathic Manipulation an der University of Paris School of Medicine und Akademischer Direktor des College International d' Osteopathie in St. Etienne. Er ist Autor zahlreicher Bücher, u. a. „Lehrbuch der viszerale Osteopathie“.

** Alain Croibier D.O. ist Osteopath und arbeitet seit 1990 in eigener Praxis in Frankreich. Er ist Mitglied des Registre des Ostéopathes de France seit 1991 und der Académie d'Osteopathie de France seit 1997. Unter anderem ist er als Lehrer für viszerale Manipulation und osteopathische Diagnostik am Osteopathic College der A.T. Still Academy in Lyon (Frankreich) sowie für viszerale Manipulation, neurale Manipulation und Global Joint Treatment für das Barral Institut tätig.