

2. Intrakranielle Liquorräume und physiologische Liquorzirkulation

Liquorräume

Die Kenntnis der inneren Liquorräume geht auf Beschreibungen des Galen von Pergamon um etwa 200 A.D. zurück und führte mit der Aufstellung einer ventrikulopneumatischen Doktrin zur mittelalterlichen Drei-Zellen-Theorie, indem den damals bereits bekannten Seitenventrikeln, dem dritten und vierten Ventrikel die Funktion des Seelenortes zugewiesen wurde, unter weitgehender Vernachlässigung des Liquor. Abbildungen der komplexen Morphologie des Ventrikelsystemes (Abbildung 1) in der Qualität anatomischer Skizzen in darauffolgender Zeit stammen von Leonardo da Vinci, noch später (1775 bzw. 1825) wurde durch Cotugno und Magendie neben dem Ventrikelsystem auch dessen Inhalt, der Liquor, beschrieben (13).



Abbildung 1

Wachsausguß des menschlichen Ventrikelsystemes, gefertigt nach einem Modell des anatomischen Institutes der Charité (mit freundlicher Erlaubnis und Unterstützung durch Herrn Prof. Bogusch und Herrn D. Herklotz)

Im vergangenen Jahrhundert folgten nach zwischenzeitlichen Erkenntnissen über die Produktion und Resorption des Liquor Berichte über Untersuchungen der Liquorzirkulation mit Hilfe der Radionuklid-Szintigraphie, für die radioaktiv jodiertes humanes Serumalbumin verwendet wurde (14). Nach intraventrikulärer Radionuklidapplikation wurde die Verteilung der Aktivität durch den dritten Ventrikel, Aquädukt und vierten Ventrikel in die basalen Zisternen und schließlich in den Spinalkanal und nach kranial über der Konvexität beobachtet.

Angaben über Abmessungen und Volumina des menschlichen Ventrikelsystemes (Tabelle 1) unterliegen je nach Quelle teilweise erheblichen, alters-, geschlechts- und sonstigen sektionsgutbedingten Schwankungen (24).

	Volumen (ml)	Querschnitt (mm ²)	Durchmesser (mm)	Länge (mm)
Seitenventrikel	4,5 - 6			
III. Ventrikel	0,6 – 0,8			
IV. Ventrikel	0,85			
Aquädukt		rostral <u>2,4</u> +/-1,6 caudal <u>3,5</u> +/-2,2	1,9 (1,5 – 2,0)	17 (12 – 22)

Tabelle 1: Abmessungen und Volumina des Ventrikelsystemes (24)

Liquorproduktion

Die Sezernierung des Liquor erfolgt zu etwa 80% aus dem Plexus choroideus , der aus einem gefäßreichen leptomeningealen Bindegewebe besteht, das von einer Basalmembran und der Lamina epithelialis choroidea gegen das Ventrikellumen abgegrenzt wird und telencephal (Seitenventrikel), diencephal (dritter Ventrikel) und rhombencephal (vierter Ventrikel, Foraminae Luschkae) lokalisiert ist. Die mitochondrienreichen Epithelzellen der einschichtigen Lamina epithelialis choroidea, die in kontinuierlicher Verbindung zum Ventrikelependym steht, bilden hier den Schwerpunkt der Blut-Liquor-Schranke, mit *tight junctions* zur weitgehenden

Verhinderung des interzellulären, und hochselektiven Transportsystemen zur Restriktion des transzellulären Transportes, im Gegensatz zu den permeablen, fenestrierten Kapillaren des unterliegenden leptomeningealen Gewebes. Eine herausragende Bedeutung für Wassertransport und zerebrale Wasserhomöostase kommt einer Gruppe als Aquaporine bezeichneter, gerichtet wasserkanalisierender Proteine zu (15, 16). Das Aquaporin 1 (AQP 1) kontrolliert hochselektiv den Wassertransport durch das Epithel des Plexus choroideus in das Ventrikelsystem und ist vor allem im Plexus des Seitenventrikels lokalisiert, während umgekehrt vor allem das auf periventrikulären Astrozyten und Ependymzellen lokalisierte AQP 4 den Wasserabzug aus dem zerebralen Interstitium und dem ventrikulären Raum steuert. Der Regulation der Aquaporine wird insbesondere im Zusammenhang mit Entstehung und Abbau von Hirnödemen unterschiedlichster Ursache, aber auch dem Ausgleich von kaliumbegleitenden intra-extrazellulären zerebralen Wasserverschiebungen bei lokaler neuronaler Aktivierung eine wesentliche Bedeutung zugemessen (17). Ein geringer Anteil des produzierten Liquoraufkommens wird dem Extrazellulärraum des Hirnparenchyms mit anschließendem transependymalem Transport in den Ventrikelraum und dem transpialen Übertritt extrazellulären Wassers des Neuropils der äußeren Hirnoberfläche in den äußeren Liquorraum zugeschrieben (18, 19). Im erweiterten Sinne kann der Beginn des Liquorraumes daher am Ort der Blut-Hirn-Schranke definiert werden und der zerebrale Extrazellulärraum in Gänze dem Liquorraum zugerechnet werden.

Die Menge des täglich produzierten Liquor wird gemeinhin mit etwa 500 ml angegeben, bei einer intrakranial und spinal präsenten Gesamtmenge von 100-160 ml (20, 21). Frühe MR-tomographische Quantifizierungen des transaquäduktalen Liquornettoflusses ergaben eine tägliche Produktion von 600-1200 ml, wobei u.a. aufgrund der im folgenden aufgezeigten überlagernden Pulsatilität hierbei von der Möglichkeit größerer Ungenauigkeiten auszugehen ist (28). Die Zusammensetzung des klaren Liquor mit einem Wassergehalt von ca. 99% unterscheidet sich von der aller anderen Körperflüssigkeiten, er weist bei einer dem Blutplasma vergleichbaren Osmolarität einen wesentlich geringeren Proteingehalt (ca. 0,2 %) auf und nur vereinzelt Zellen (unter 4/mm³), die Dichte beträgt 1,006-1,008 g/ml.

Liquorbewegung und -transport

Bei der Beschreibung der makroskopischen, d.h. der nicht von intraparenchymatöser Diffusion und zellulärem Transport bestimmten intrakraniellen Liquorbewegung können einerseits herzyklusabhängige, wesentlich vom Volumen des intrakraniellen arteriellen und venösen Blutes abhängige und somit pulsatile Komponenten, andererseits ein im Wesentlichen von Liquorsezernierung, -abfluß und -resorption bestimmter konvektiver Nettofluß unterschieden werden, der wiederum wesentlich vom Druckgradienten zwischen Liquorraum und venösem System abhängt, der bezüglich der duralen Sinus weniger als 5 mmHg beträgt (20, 22).

Grundvoraussetzung für die Beschreibung und das Verständnis der liquor- und hämodynamischen Interaktion ist das entsprechend der Monro-Kellie-Doktrin von der Schädelkonstitution vorgegebene und als konstant anzunehmende intrakranielle Volumen, das der Summe der Volumina von Gehirn, intrakraniell Blut und Liquor entspricht (29).

Der Nettotransport des Liquor erfolgt nach Sezernierung durch den Plexus choroideus überwiegend der Seitenventrikel zunächst nach rostral und kaudal durch die Foramina Monroi in den dritten Ventrikel, von dort durch den Aqueductus mesencephali (Aquädukt) in den vierten Ventrikel, von wo aus nach Durchtritt durch die Foramina Luschkae in die präpontinen Zisternen und das Foramen Magendie in die Cisterna cerebellomedullaris die Verteilung in den zerebralen und spinalen Subarachnoidalraum ausgeht. Ein geringer Anteil gelangt in den Zentralkanal des Rückenmarkes. Der weitere Liquornettostrom erfolgt durch die basalen Zisternen über die Konvexität der Großhirnhemisphären, die mediale Großhirnfläche, zum Kleinhirn und in den Spinalkanal (14, 22). Innerhalb des Spinalkanales existieren keine durchgängig gesicherten Angaben über die Hauptlokalisation des kaudalen und kranialen Nettoflusses, da von zervikal bis nach lumbosakral eine Anzahl flußmodulierender Faktoren wirkt: neben der höhenabhängig unterschiedlichen Weite und Biegung (Lordose und Kyphose) des Spinalkanales bestehen Einflüsse der Atmung mit periodischer Veränderung des Volumens der epiduralen Venenplexus und ebenfalls höhenabhängig variierende Pulsationen größerer Gefäße (A. spinalis anterior und A. radicularis magna Adamkiewicz) sowie die lateral flußmodifizierenden Ligamenta

dentata und Nervenwurzeln. Die ursprüngliche Annahme eines dorsalen Flusses nach kaudal und eines ventralen Flusses nach kranial mußte nach eingehenden magnetresonanztomographischen Studien revidiert werden. Untersuchungen des Liquorflusses im zervikalen Spinalkanal ergaben einen ventralen Nettofluß nach kaudal und einen lateralen Nettofluß nach kranial (23,25), wenngleich sich aus MR-tomographischen und Radionuklid-zisternographischen Untersuchungen die überragende Bedeutung des pulsatilen Liquorflusses für intraspinalen Liquortransport und -durchmischung ergibt (26, 27). Demnach folgen 80-90% des pulsatilen spinalen Liquorflusses einer in Diastole und Systole identischen Haupttroute, die ähnlich dem Wasserstrom in Mäandern natürlicher Flüsse der Konvexität anliegt, d.h. zervikal ventral, thorakal dorsal und lumbal wieder überwiegend ventral gelegen ist und das Rückenmark dementsprechend am okzipitozervikalen, zervikothorakalen und thorakolumbalen Übergang kreuzt, mit dort jeweils zusätzlich auftretenden Durchmischungseffekten an Nervenwurzeln und Ligg. dentata.

Die im wesentlichen durch magnetresonanztomographische in vivo-Studien untersuchten pulsatilen intrakranialen Liquorbewegungen stellen quantitativ den dominierenden Anteil der Gesamtliquorbewegung dar und überlagern dabei den konvektiven Liquornettofluß insbesondere extraventrikulär in erheblichem Ausmaß, so dass dieser bisher ausschließlich innerhalb des Aquäduktes detailliert charakterisiert und quantifiziert werden konnte (26-28, 30, 31,33,34).

Voraussetzung für die Beschreibung des pulsatilen Liquorflusses ist die Kenntnis der systolisch-diastolischen Interaktion von intrakranialem Blutfluß und -volumen, Hirnpulsation und Liquorbewegung. Die systolische Expansion des arteriellen Volumens wirkt sich direkt auf den Subarachnoidalraum in der Umgebung größerer Gefäße aus, somit besonders im Bereich des Foramen magnum, der präpontinen und suprasellären Zisternen sowie der Sylvischen Fissur und des Interhemisphärenspaltes. Eine wiederum direkte Druckübertragung aus dem Subarachnoidalraum erfolgt auf kortikale Venen, was einen systolischen Flussanstieg im Sinus sagittalis superior zur Folge hat. Die dem arteriellen Druckgradienten folgende Hirnexpansion bzw. -bewegung erfolgt entsprechend dem Verlauf der kaliberstärkeren intrakranialen Gefäße in kurzer fronto-okzipitaler zeitlicher Verzögerung und ist perisystolisch mit bis zu 0,15 mm am

ausgeprägtesten in den Basalganglien (nach medial, kaudal und okzipital) und im Hirnstamm (nach kaudal und anterior) und verursacht wesentlich den ventrikulären Ausstrom aus Seiten- und drittem Ventrikel (27,30). Aufgrund der zeitlichen Diskonkordanz von Druck- und Flußübertragung in Höhe des Foramen magnum, des Foramen Monroi, dritten Ventrikels und über der Hirnkonvexität kommt es zu teilweise gegenläufigen Liquorbewegungen (s. Abbildung 2).

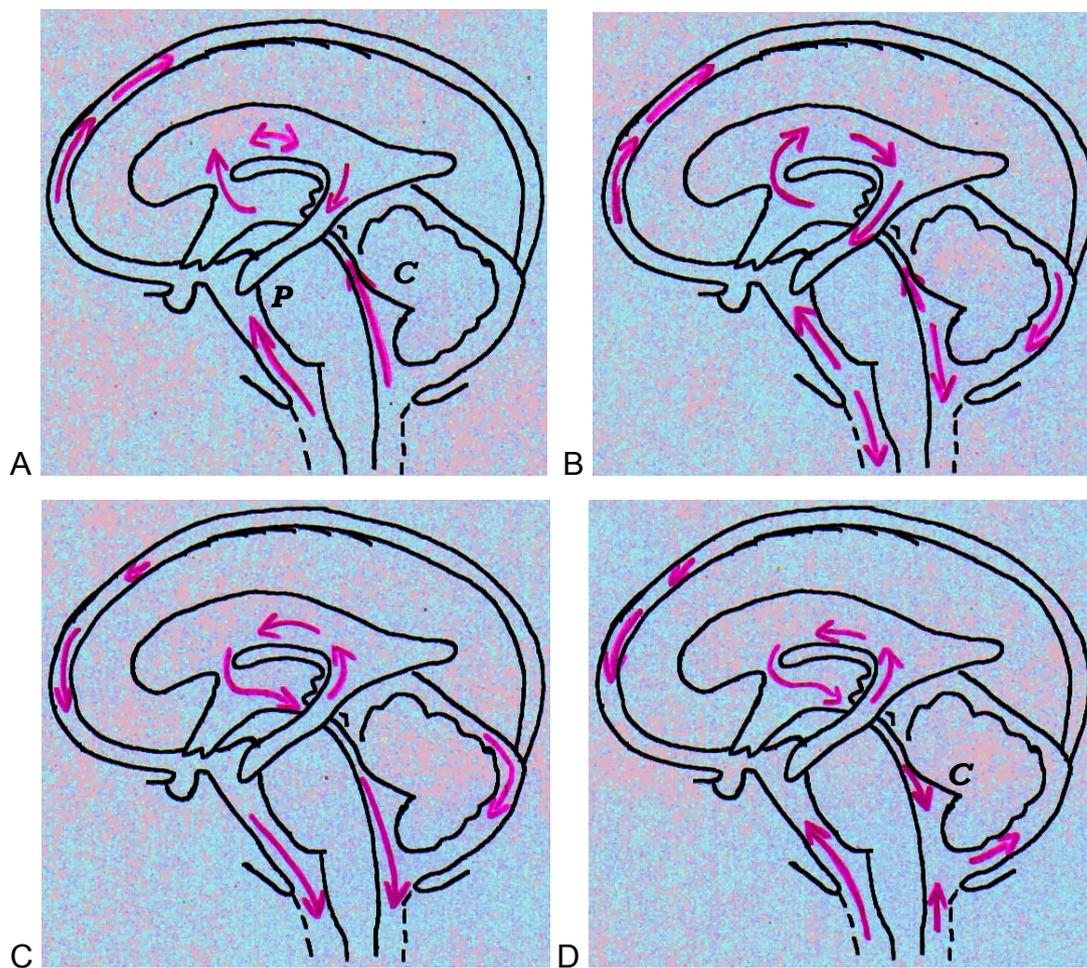


Abbildung 2:

Herzzyklusabhängiger intrakranieller Liquorfluß, nach Greitz (27). **P**: Pons; **C**: Cerebellum

A. Diastole: Liquoreinfluß aus dem Spinalkanal in die intra- und extraventrikulären Kompartimente. Noch rostral gerichteter Liquorfluß in der Cella media in der Frühdiastole, in der Spätdiastole dort nach okzipital gerichteter Fluß (Doppelpfeil).

- B. Frühsystole: Flußumkehr an Foramen magnum und Magendie infolge arterieller Expansion der Hirnbasisgefäße mit gegenläufigem Fluß im 4. Ventrikel und präpontin.
- C. Mittsystole: Kraniofugaler Liquorfluß in allen intrakranialen Kompartimenten.
- D. Spätsystole: Bereits beginnender Liquoreinstrom an Foramen magnum und Magendie, noch überwiegend kraniofugaler Liquorfluß in den übrigen Kompartimenten.

Der Liquornettofluß ergibt sich aus der Differenz zwischen entgegengerichteten pulsatilen Flüssen. Aufgrund der für Messungen am besten geeigneten tubulären Form des Aquäduktes liegen quantitative Bestimmungen des intrakranialen pulsatilen Liquorflusses und des Liquornettoflusses mit Hilfe der Phasenkontrast-MRT in wesentlichem und reproduziertem Umfang lediglich aus dieser Region vor (28,31, 33,34). Die Angaben zum pulsatilen Fluß im Aquädukt bewegen sich dabei in der Größe von 0,02-0,03 ml pro Herzschlag bzw. 1,3-2,1 ml/min, variable 15-33% davon werden dem Nettofluß zugerechnet (31,33). Mittlere Spitzengeschwindigkeiten des Liquorflusses im Aquädukt betragen in rostraler Richtung bis zu 4,8 cm/s bzw. 0,19 ml/s und in caudaler Richtung bis zu 8,9 cm/s bzw. 0,34 ml/s, was auch eigenen Erfahrungen entspricht. Die teilweise erhebliche Variabilität aller Meßwerte ist neben meßmethodischen Differenzen zurückzuführen auf die Einflüsse kardiopulmonaler Faktoren, insbesondere des arteriellen Druckes und der Elastizität der intrakranialen Kompartimente, des venösen Druckes (rechtsventrikuläre Funktion), der Atmung und Herzfrequenz (35,36). Weitere, hypothetische Einflüsse auf pulsatilen und Liquornettofluß gehen von extra- und intrazerebralem Liquorvolumen und deren Relation zueinander aus, von Liquorproduktions- und -resorptionsrate, Liquorabflußwiderstand sowie vom CO₂-Partialdruck (31).

Der hydrostatische Liquordruck entspricht dem intrakranialen Druck, der wiederum von der Liquorproduktionsrate, dem Liquorabflußwiderstand und dem venösen Druck (Sinus sagittalis superior) determiniert wird (37). Insbesondere aufgrund der respiratorischen und lageabhängigen Schwankungen des venösen Druckes können erhebliche physiologische Schwankungen des intrakranialen Druckes auftreten, der sich beim Erwachsenen ungeachtet sporadischer Überschreitungen im Bereich von bis zu ungefähr 150 mm H₂O (1000 mm H₂O = 750 mm Hg) befindet (38).

Liquorresorption

Die Resorption des Liquor erfolgt einerseits über Granulationes arachnoidales (PACHIONISCHE Granulationen), die von leptomeningealen und neurothelialen Ausstülpungen des Subarachnoidalraumes in Form von Arachnoidalzotten in die Dura mater und das Lumen der venösen Sinus und Diploevenen der Schädelkalotte gebildet werden. Es wird nach abgeschlossener Liquorpassage durch den Subarachnoidalraum und das Neurothel sowohl ein trans- und interzellulärer Flüssigkeitsdurchtritt durch das Sinusendothel als auch die Möglichkeit direkter Öffnungen des Subarachnoidalraumes in den Sinusraum angenommen (39,40). Nach neueren Radionuklid-Zisternographischen Untersuchungen wird von der alleinigen Bedeutung dieses Weges nicht mehr ausgegangen und der wesentliche Beitrag einer ubiquitär im interstitiellen Raum des Gehirnes und Rückenmarkes stattfindenden Resorption postuliert (41,42). Bereits ältere Untersuchungen haben die Passage der Blut-Hirn-Schranke für unterschiedliche in den Liquorraum eingebrachte Moleküle (u.a. auch Bestandteile von Röntgenkontrastmitteln für die Zisternographie) gezeigt, auf die Bedeutung der Aquaporine für die interstitielle Wasserresorption wurde bereits verwiesen (15, 16, 43,44,45).

Die Liquorresorption kann im Rahmen invasiver diagnostischer Verfahren wie dem intrathekalen Infusionstest quantitativ beurteilt werden (46). Mittels der Röntgen-, CT- oder Radionuklid-Zisternographie können anhand der Resorption von intrathekal appliziertem Kontrastmittel oder radioaktiv markierten Trägersubstanzen grundsätzlich zwar Aussagen über die Liquorresorption getroffen werden, diese sind jedoch in der Regel nicht primäres diagnostisches Ziel dieser Methoden. Es besteht weithin Konsens darüber, dass die Liquorresorption den nichtinvasiven, d.h. magnetresonanztomographischen Ansätzen einer funktionellen Liquordiagnostik gegenwärtig nicht direkt zugänglich ist.