

Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.134714>

Ликвородинамика. Часть 1. Классическая теория и ее эволюция

Слынько Е.И., Нехлопочин А.С.

Отделение патологии спинного мозга и позвоночника, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 21.06.2018
Принята к публикации 29.08.2018

Адрес для переписки:

Нехлопочин Алексей Сергеевич,
Отделение патологии спинного мозга и позвоночника, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, ул. Платона Майбороды, 32, Киев, Украина, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Цереброспинальная жидкость играет огромную физиологическую роль в нормальном функционировании центральной нервной системы человека. Ее изменения служат своего рода индикатором большого количества патологических процессов. Однако анализ литературы выявил небольшое количество работ, посвященных детальному описанию механизмов ликвородинамики. Несмотря на усовершенствование экспериментальных методик, использование электронной микроскопии, радиоизотопных и иммунологических методов, многие аспекты циркуляции цереброспинальной жидкости остаются не изученными. В обзоре сделана попытка упорядочить имеющиеся данные и осветить эволюцию представлений о ликвородинамике в историческом аспекте, опираясь на известные публикации.

Ключевые слова: цереброспинальная жидкость; ликвородинамика; классическая теория; эволюция

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(3):15-23.

Cerebrospinal fluid flow. Part 1. Classical theory and its evolution

Ievgenii I. Slyenko, Alexey S. Nekhlopochin

Department of Spine Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

Received: 21 June 2018
Accepted: 29 August 2018

Address for correspondence:

Alexey S. Nekhlopochin, Department of Spine Surgery, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Maiborody St., Kyiv, Ukraine, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Cerebrospinal fluid plays a huge physiological role in the normal functioning of the human CNS. Its changes serve as a kind of indicator of a significant number of pathological processes. However, despite such importance, the analysis of the literature demonstrates rather a small number of works devoted to a detailed description of the mechanisms of cerebral fluid flow. In the era of significant development of experimental techniques, the use of electron microscopy, radioisotope and immunological methods, many aspects of cerebrospinal fluid flow remain unexplored. The presented review is an attempt to order the available data and to reflect the evolution of ideas about cerebrospinal fluid flow in the historical aspect, relying on known publications.

Key words: cerebrospinal fluid; cerebrospinal fluid flow; classical theory; evolution

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(3):15-23.

Ліквородинаміка. Частина 1. Класична теорія та її еволюція

Слынько Е.И., Нехлопочин О.С.

Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 21.06.2018
Прийнята до публікації 29.08.2018

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,
Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

Цереброспинальна рідина відіграє величезну фізіологічну роль у нормальному функціонуванні центральної нервової системи людини. Її зміни є своєрідним індикатором великої кількості патологічних процесів. Однак аналіз літератури виявив невелику кількість праць, присвячених детальним механізмам ліквородинаміки. Незважаючи на вдосконалення експериментальних методик, використання електронної мікроскопії, радіоізотопних та імунологічних методів, багато аспектів циркуляції цереброспинальної рідини залишаються не вивченими. В огляді зроблено спробу впорядкувати наявні дані та висвітлити еволюцію уявлень про ліквородинаміку в історичному аспекті, ґрунтуючись на відомих публікаціях.

Ключові слова: цереброспинальна рідина; ліквородинаміка; класична теорія; еволюція

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(3):15-23.

Copyright © 2018 Ievgenii I. Slyenko, Alexey S. Nekhlopochin



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Введение

Первые упоминания о цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и ликворных пространствах относятся к древнему Египту и датируются 3000–2500 годами до н.э. Развитие знаний о ликворе происходило параллельно с развитием нейроанатомии. Гиппократ, Гален, Леонардо да Винчи и Франсуа Мажанди занимались изучением ЦСЖ. Большинство авторов считают, что первое подробное описание ЦСЖ принадлежит Доменико Феличе Антонио Котуньо (Dominicus Cotunnus) и датируется 1764 г. В течение длительного времени описанную им жидкость называли «liquor cotugnii». В 1891 г. Генрих Иренеус Квинке (Heinrich Irenaeus Quincke) впервые выполнил поясничную пункцию, что положило начало изучению ЦСЖ [1].

Основными анатомическими элементами системы ликвороциркуляции являются желудочки головного мозга (ГМ) и субарахноидальное пространство. Согласно классической концепции ликвородинамики около 80% ЦСЖ секретируется сосудистыми сплетениями желудочков ГМ, а 20% – другими структурами, преимущественно паренхимой ГМ [2]. Скорость образования ЦСЖ у взрослого человека составляет около 0,3–0,4 мл/мин, а общий ее объем – 90–150 мл. Полагают, что ЦСЖ циркулирует через желудочки и субарахноидальное пространство и резорбируется в венозную кровь через грануляции паутинной оболочки (*granulationes arachnoideales*), преимущественно в верхнем сагиттальном синусе [3]. Незначительная часть ЦСЖ может быть адсорбирована в шейные лимфатические сосуды, проходящие через периневральные пространства черепных нервов [4].

Традиционное понимание физиологии ЦСЖ, в основном базирующееся на экспериментах на животных, было подвергнуто критике в 1947 г. Ряд авторов отмечают, что клинические наблюдения не соответствуют экспериментальной гипотезе о том, что источником ЦСЖ в основном является сосудистое сплетение. Недавно проведенные исследования ставят под сомнение базовые аспекты классической модели и циркуляционный характер ликвородинамики [5]. В настоящее время пересматривают взгляды на скорость и место образования и абсорбции ЦСЖ [6].

В обзоре приведены ключевые понятия, на которых базируется традиционная концепция физиологии ЦСЖ, спорные моменты, систематизированы результаты современных микробиологических и нейровизуализационных исследований, позволяющих сформировать более детальное представление о ликвородинамике.

Продукция цереброспинальной жидкости

Основной объем ЦСЖ образуется в желудочках ГМ. К возможным участкам ее продуцирования относят сосудистое сплетение, эпендиму и паренхиму [3]. Структуры сосудистого сплетения (*plexus chorioideus*) присутствуют во всех частях желудочковой системы мозга за исключением водопровода среднего мозга (*aqueductus cerebri*), а также затылочного и лобного рогов боковых желудочков (*cornu posterius et anterius ventriculi lateralis*) и погружены непосредственно в ЦСЖ. Сосудистое сплетение образовано многочисленными ворсинками, каждая из которых имеет центральный синусоидный гемокапилляр, выстланный фенестрирован-

ными эндотелиоцитами. Каждый из этих сосудов покрыт однослойным кубическим эпителием, расположенным на базальной мембране. Эпителиоциты плотно соединены между собой щелевыми контактами, десмосомами и интердигитациями, расположенными преимущественно на апикальных полюсах. Такое строение способствует надежному ограничению ЦСЖ от крови, формируя гистологически специфический элемент гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7].

Из-за морфологических особенностей и локализации сосудистое сплетение желудочков ГМ рассматривали как основной сегмент секреции ЦСЖ. Эта точка зрения в основном базировалась на имеющихся историческое значение работах W.E. Dandy, выполненных на собаках. В этих экспериментах отверстие Монго закрывали и выполняли сосудистую плексэктомию одного из боковых желудочков. Автор сообщил об уменьшении размеров желудочка без сосудистого сплетения и дилатации другого. Был сделан вывод, что ЦСЖ продуцируется сосудистым сплетением, а эпендима, выстилающая желудочки, не связана с ликворопродукцией [8]. Эксперименты W.E. Dandy основывались на наблюдениях только одной собаки [2]. Другие исследователи не смогли воспроизвести аналогичные результаты [9]. Так, хорватский ученый D. Oresković и соавт. при выполнении серии хирургических вмешательств устанавливали в Сильвиев водопровод кошек канюлю. Животные находились в состоянии анестезии. Авторы отмечают, что при условии поддержания нормального для животных давления ЦСЖ, системного артериального давления и осмолярности сыворотки крови продукцию ликвора и выделение его излишков по канюле в течение 60 мин наблюдения не регистрировали [10].

Тем не менее, анализируя литературные данные, можно выделить две серии экспериментов, которые подтвердили тезис W.E. Dandy [8]. Во-первых, было обнаружено, что гематокрит крови сосудистого сплетения в 1,15 раза больше, чем в системной артериальной крови. На основании этого показателя и объемной скорости артериального кровотока через сосудистое сплетение рассчитывали скорость секреции ЦСЖ, которая была очень близка к расчетной скорости полной абсорбции [11]. Во-вторых, эти результаты согласовывались с экспериментами, в которых оценивали скорость получения ЦСЖ в изолированном сосудистом сплетении *ex vivo* [12,13]. В дальнейшем эти эксперименты подверглись критике из-за значимых ошибок в методике проведения. Кроме того, описанные модели требовали обширного хирургического воздействия, что неминуемо отразилось на полученных результатах [14].

Другие экспериментальные исследования, в том числе с меченной изотопами водой, свидетельствовали о том, что по крайней мере некоторое количество ЦСЖ должно продуцироваться из источника, отличного от сосудистого сплетения, предположительно, самой мозговой тканью [15,16]. При исследовании перфузии, проведенной на изолированных участках эпендимальной поверхности, подсчитали, что почти 30% от общего объема ЦСЖ может продуцироваться из эпендимы [17]. Еще более высокая скорость секреции была выявлена при экспериментальных исследованиях эпендимы спинного мозга [18]. Полученные результаты

также были подвергнуты критике из-за использования радикальных экспериментальных методик.

Капиллярно-астроцитарный ГЭБ рассматривали в качестве источника продукции интерстициальной жидкости (ИСЖ) ГМ. Для унификации полученных в разных экспериментах данных и выработки единого мнения было высказано предположение, что ИСЖ, секретлируемая ГЭБ, смешивается с внеклеточной жидкостью ГМ и ЦСЖ, что приводит к образованию конечного объема ЦСЖ [19,20]. Скорость образования ИСЖ оценивали по скорости клиренса веществ-индикаторов, которые вводили в паренхиму ГМ. Предполагали, что скорость клиренса позволяет оценить скорость секреции ИСЖ ГЭБ. Расчетная скорость ее образования была существенно ниже (1/100 при расчете на площадь поверхности барьера), чем показатель, характерный для сосудистого сплетения [21]. Полученные данные свидетельствуют, что рабочая гипотеза о том, что ГЭБ является зоной секреции жидкости, хотя и привлекательна, но нуждается в более веском обосновании [6].

Адсорбция цереброспинальной жидкости

В течение длительного периода времени преобладает мнение о том, что всасывание циркулирующей ЦСЖ происходит при участии арахноидных ворсинок [5,6]. Так, Н. Davson отмечает, что морфо-функционально арахноидные ворсинки предназначены для дренирования ЦСЖ в сосудистую систему [22]. Утверждение о том, что арахноидальные ворсинки являются основным местом абсорбции ЦСЖ, фактически основано на ранних экспериментах А. Key и G. Retzius (1903), которые в экспериментах на трупах вводили цветной желатин в ЦСЖ [23]. Они сообщили о распределении красителя по всей системе ЦСЖ и его прохождении через арахноидальные ворсинки в венозную систему. Однако их результаты были подвергнуты сомнению, поскольку краситель вводили при давлении до 60 мм рт. ст. Было высказано предположение, что высокое давление во время инъекции может привести к разрыву арахноидальных ворсинок и способствовать проникновению красителя в синусы [24]. Поэтому L.H. Weed проводил эксперименты с введением красителя при давлении 9–13 мм рт. ст. для определения возможности блокирования нормальной функции дренажных путей частицами введенного индикатора. Животным вводили изотонические растворы нетоксичных веществ (цитрат аммония и ферроцианид калия), которые осаждались в виде гранул гексацианоферратов. Автор сообщает о распределении частиц красителя по всему субарахноидальному пространству, окрашивались также арахноидальные ворсинки вдоль сагиттального синуса и его дуальная стенка. Примечательно, что в просвете синуса было обнаружено незначительное количество красителя [25]. Автор также отметил, что не было получено никаких доказательств непосредственного сброса ликвора в венозную систему [26]. Выводы L.H. Weed легли в основу понимания абсорбции ЦСЖ, и в настоящее время признаются большинством исследователей. Авторы провели многочисленные экспериментальные исследования, чтобы определить наиболее подходящий для исследования краситель [25]. На основании приведенных данных была исключена возможность абсорбции ЦСЖ паренхимой ГМ.

Электронно-микроскопические исследования арахноидальных ворсинок выявили чувствительный к давлению механизм, который действует как односторонний клапан и обеспечивает трансцеллюлярный объемный перенос жидкости [27]. Экстракорпоральная перфузия фрагмента твердой мозговой оболочки с арахноидальными ворсинками продемонстрировала возможность диффузии частиц размером с эритроцит [28].

Значительный объем ЦСЖ может дренироваться в шейные лимфатические сосуды. Перинеуральное субарахноидальное пространство черепных нервов, которое связано с интракраниальным субарахноидальным пространством, определено как путь дренажа ЦСЖ в лимфатическую систему мягких тканей основания черепа [3]. Хотя очевидно, что ЦСЖ попадает в лимфатические сосуды, физиологическое значение этого пути абсорбции обсуждается. Через 5 ч после инъекции альбуминового красителя в субарахноидальное пространство ГМ кроликов зарегистрировано только 5% его объема в шейных лимфатических узлах [29]. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лишь небольшая часть ЦСЖ дренируется в лимфатическую систему. Обращает внимание тот факт, что за указанное время в крови было обнаружено только 14% введенного красителя.

В ряде исследований получены несколько иные результаты. Так, после введения меченого йодом сывороточного человеческого альбумина овцам было установлено, что 40–48% общего объема ЦСЖ абсорбируется через экстракраниальный отдел лимфатической системы [30]. С помощью инъекции альбумина, меченого радиоактивным йодом, обнаружено, что из мозга кроликов примерно 50% вещества выводится посредством лимфатического дренажа. Кроме того, маркер покидал мозг через периваскулярные пространства, а также путем перехода из субарахноидального пространства в подслизистые пространства носа, а затем в лимфатическую систему [31].

T. Brinker и соавт. выполняли прижизненную рентген-микроскопию шейных лимфатических узлов крыс с введением дисперсной взвеси рентген-контрастного вещества в большую затылочную цистерну. Авторы отметили, что движение контрастных частиц зависело от дыхательного цикла. Так, во время вдоха скорость движения частиц составляла 10–20 мм, тогда как при фазе выдоха не наблюдалось никакого движения [32].

С шейными лимфатическими сосудами ЦСЖ и ИСЖ сообщаются двумя путями: через перинеуральное субарахноидальное пространство черепных нервов и периваскулярное вдоль артерии и артерий ГМ. В экстракраниальных органах обмен жидкости осуществляется посредством капилляров и определяется гидродинамическими и осмотическими градиентами давления. Процесс абсорбции ЦСЖ в мозговых капиллярах, происходящий аналогичным путем, оспаривается, поскольку считают, что скорость всасывания ЦСЖ не зависит от осмотического давления. Указанная концепция основана на экспериментах, в которых растворы декстрана разной осмолярности вводили в желудочки мозга кошек при постоянном давлении 27 мм рт. ст. Скорость инфузии уменьшалась таким образом, чтобы она была равна скорости

всасывания ЦСЖ. Уменьшение скорости всасывания объясняли увеличением вязкости ЦСЖ [24].

Однако результаты последующих исследований на животных не подтвердили данные ранних экспериментов, поскольку было доказано, что вода из кровяного русла поступает быстрее в осмотически более концентрированную ЦСЖ [33]. Существует мнение, что осмолярность не влияет на абсорбцию ЦСЖ. В такой ситуации гидродинамические градиенты давления были бы единственной причиной дренажа ЦСЖ в капилляры мозга и посткапиллярные вены. Предполагали также, что для любой абсорбции требуется давление ЦСЖ выше, чем внутрисосудистое. Однако такие условия могут вызвать коллапс сосудов и препятствовать абсорбции ЦСЖ [3]. Это мнение, сложившееся в 1970-х годах, фактически определяло понимание физиологии ЦСЖ до тех пор, пока исследования ГЭБ и аквапорина убедительно не продемонстрировали роль осмотических сил в поддержании гомеостаза ЦНС.

Оценка скорости образования и поглощения цереброспинальной жидкости

В сентябре 1934 г. J.H. Masserman впервые опубликовал работу, посвященную определению скорости образования ликвора [34]. Пациентам выполняли эвакуацию стандартного объема ЦСЖ при поясничной пункции. Методика вычисления скорости образования ЦСЖ основывалась на определении времени, необходимого для восстановления давления ликвора до начального уровня. После дренажа от 20 до 35 мл объем ЦСЖ восполнялся со скоростью около 0,32 мл/мин.

В дальнейшем достоверность результатов, полученных таким образом, подвергалась критике, так как метод Masserman предполагает, что изменение скорости продукции и абсорбции ЦСЖ не зависит от изменения давления [35].

В модификациях метода Masserman применяли сложные протоколы инфузии и дренажа. Во время исследований регистрировали и контролировали показатели давления ЦСЖ. Несмотря на значительный объем проведенных исследований, более сложные экспериментальные протоколы не позволили разработать новую концепцию формирования ЦСЖ.

В 1962 г. S.R. Heisey, D. Held и J.R. Parrenheimer предложили метод вентрикуло-цистеральной перфузии, позволяющий более точно оценить скорость образования ЦСЖ [36]. Методика эксперимента (метод Parrenheimer) заключается в том, что инулин или другие макромолекулы непрерывно вводят в желудочки ГМ. Они проходят их без абсорбции. Количество образовавшейся ЦСЖ рассчитывают по концентрации макромолекул в желудочковой системе и внежелудочковом пространстве. Предполагают, что любое разбавление инулина между канюлей притока и оттока является результатом примеси свежеразработанной ЦСЖ. Кроме того, протокол эксперимента позволяет рассчитывать скорость абсорбции ликвора по разнице между концентрацией инулина в желудочках и его содержанием во внежелудочковых пространствах. Важным недостатком была сложность воспроизведения эксперимента в клинических условиях из-за высокой инвазивности: часовая инфузия требовала как желудочкового, так и внежелудочкового катетера. Кроме того, как скорость инфузии, так и инфузионный объем, превышали физиологический диапазон тока ЦСЖ.

Несмотря на упомянутые сложности, в 1966 г. R. Rubin и соавт. опубликовали результаты клинических экспериментов, проведенных у пациентов с опухолями ГМ [37]. Всем пациентам были установлены желудочковые катетеры с целью проведения химиотерапии (Рис. 1). Установлено, что средняя скорость ликворопродукции составила 0,37 мл/мин и не зависела от

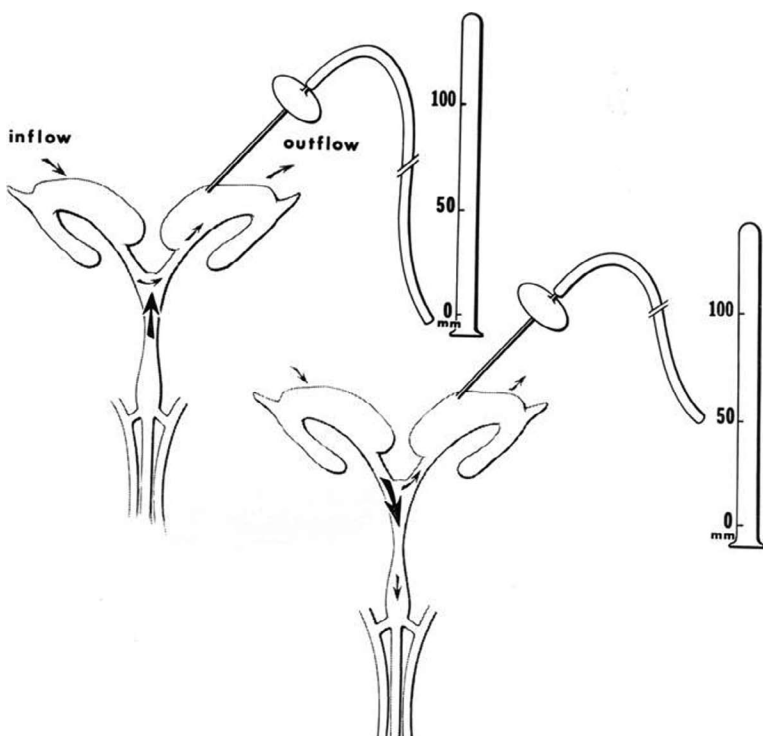


Рис. 1. Схема проведения экспериментальных измерений, предложенных Robert Rubin и соавт. [37]*.

* – воспроизведение материала согласовано с редакцией JNS Journals)

возраста либо внутричерепного давления. Скорость адсорбции была прямо пропорциональна внутричерепному давлению в диапазоне 0–100 мм рт. ст., а максимальная поглощающая способность в 4 раза превышала скорость продукции ЦСЖ. Аналогичные результаты получили R.W. Cutler и соавт. у детей с опухолями головного мозга и A.V. Lorenzo и соавт. у пациентов с гидроцефалией [38,39].

Результаты исследований, полученных с применением методов Masserman и Pappenheimer, были подтверждены нейрорадиологическими исследованиями с поэтапным применением компьютерной томографии. Оценивали скорость вымывания из желудочков водорастворимого контрастного вещества – метризамида. Скорость образования ЦСЖ в правом боковом желудочке составляла от 0,062 до 0,103 мл/мин [40]. Вопрос об оценке количества образованной и адсорбированной ЦСЖ остается дискуссионным.

Циркуляция цереброспинальной жидкости

Классическая концепция ликвородинамики, предполагающая, что ЦСЖ протекает через желудочки, цистерны и субарахноидальное пространство и повторно поглощается кровью в арахноидных ворсинках, была предложена H.W. Cushing в 1926 г. [41]. Теорию циркулирующего характера движения ЦСЖ в течение длительного времени не оспаривали, несмотря на значительный объем противоречивых экспериментальных данных. Современные исследования подтверждают мнение о том, что ЦСЖ циркулирует через желудочки и субарахноидальное пространство в сторону арахноидальных ворсинок [4]. Однако предложенная трактовка является достаточно грубым упрощением более сложного физиологического механизма.

Одним из основных морфологических элементов, изучение которого позволило внести изменения в понимание процесса ликворциркуляции, является периваскулярное пространство (ПВП).

Морфологически ПВП представляет собой пространство, окружающее артериолы и вены в зоне проникновения их из субарахноидального пространства в ткань мозга. Впервые понятие ПВП было использовано в 1843 г. D. Fardel [42]. В 1851 г. R. Virchow детально описал пространство между адвентициальной и мышечной оболочками сосудов ГМ, которое непосредственно сообщается с субарахноидальным пространством [43]. Ch.-Ph. Robin в 1859 г. первым описал ПВП в качестве каналов, однако сомневался в связи последних с субарахноидальным пространством. В современной литературе ПВП спинного и головного мозга известны как пространства Virchow–Robina.

Ранее считали, что ПВП сообщается с субарахноидальным пространством, что позволяет свободно циркулировать жидкости. Предполагали, что интерстициальная жидкость может оттекает этим путем в субарахноидальное пространство, что позволяет ей контактировать с арахноидальными ворсинками [24]. Позже эта концепция была пересмотрена на основании результатов микроскопических исследований, которые позволили определить, что ПВП не проникают в паренхиму, сообщаются только с субарахноидальным пространством и, следовательно, не являются каналом для кругооборота ЦСЖ [44].

Первое классическое электронно-микроскопическое исследование кровеносных сосудов, проникающих в кору ГМ, подтвердило эту точку зрения. Кроме того, сообщалось, что небольшие артериолы, входящие в кору, сопровождаются расширениями субарахноидального пространства [45]. Фактически, эти данные, демонстрирующие облитерацию ПВП в капиллярном слое, привели к опровержению гипотезы о существовании периваскулярной циркуляции ЦСЖ. По утверждению многих авторов, морфологические исследования демонстрируют, что обращения ИСЖ в ЦНС не существует.

Предполагали, что ПВП и субарахноидальное пространство заполнены жидкостью и сообщаются между собой. Современное понимание микроскопической анатомии ПВП более сложное. Фактически, его ультраструктура сформирована из слоев эндотелия, пиальных и глиальных клеток, каждый из которых ограничен мембранами [46,47]. Глиальная мембрана, покрывающая паренхиму ГМ, образует наружную стенку ПВП. В капиллярном слое базальная мембрана соединяется с наружной сосудистой оболочкой, тем самым закрывая пространство Virchow–Robina [48]. Артериальные и венозные сосуды, проходящие внутри коркового субарахноидального пространства, покрыты слоем пиальных клеток. Пиальная оболочка вокруг стенки сосуда образует пространство, формируя периваскулярный карман мягкой мозговой оболочки. После входа кортикальных сосудов в ПВП их соединительнотканная оболочка соединяется со слоем пиальной оболочки, покрывающим поверхность мозга, образуя воронкообразные углубления, которые на незначительном протяжении сопровождают сосуды в ПВП [49]. Наличие пиального периваскулярного кармана в ПВП характерно только для артериальных сосудов. По мере погружения в ПВП пиальная оболочка, покрывающая сосуды, становится более фенестрированной и проницаемой [43].

R. Virchow, Ch.-Ph. Robin и другие исследователи описывали именно периваскулярное пространство ЦНС, то есть воронкообразные углубления в зоне вхождения сосудов в ткань ГМ. В большинстве современных публикаций, посвященных нейровизуализации, пространство Virchow–Robina и ПВП являются синонимами [42,50]. В ряде работ, отражающих морфологические аспекты строения ЦНС под пространством Virchow–Robina понимают интраадвентициальную полость, ограниченную глиальной оболочкой, покрывающей ткань мозга и адвентицию сосуда, с одной стороны, и элементами пиальной оболочки – с другой [51]. Однако в современном представлении пространство Virchow–Robina находится как в субарахноидальном пространстве, образуя гематоликворный барьер, так и в субпиальном, образуя ГЭБ [52,53].

Результаты современных ультраструктурных электронно-микроскопических исследований согласуются с тем, что пространство Virchow–Robina ограничено от коркового субарахноидального пространства мембраной [43]. Дискуссионным остается вопрос, действительно ли пространство Virchow–Robina и ПВП – гистологически обособленные образования – функционально открыты или они являются закрытыми полостями.

Электронно-микроскопические исследования тканей грызунов продемонстрировали, что пространства Вирхова–Робина заполнены жидким содержимым с макрофагами и другими провоспалительными клетками крови [49]. Возможно, разные варианты фиксации материала могут объяснить определенное несоответствие результатов экспериментов, поскольку мозг грызунов подвергают прижизненной фиксации методом перфузии, а исследование тканей человека выполняют на образцах, которые фиксируют вне организма.

Хотя клетки мягкой мозговой оболочки в определенной степени являются барьером между пространством Вирхова–Робина и субарахноидальным, имеются убедительные физиологические доказательства взаимной циркуляции жидкости [54]. После инъекции пероксидазы хрена в боковые желудочки или субарахноидальное пространство кошек и собак проводили исследование серийных срезов головного мозга, взятых у находящихся под наркозом животных, с использованием спектрофотометрической методики (субстрат 3,3',5,5'-тетраметилбензидин) и светового микроскопа. Авторы сообщили о распределении индикатора в пространство Вирхова–Робина и вдоль базальных мембран капилляров. Поступление препарата в эти пространства было достаточно быстрым: наличие маркера отмечено уже через 6 мин.

Электронная микроскопия срезов, забор которых был выполнен через 10 или 20 мин после введения маркера, подтвердила параваскулярное расположение продукта реакции, который также был диспергирован в межклеточных пространствах соседних участков паренхимы. Быстрый параваскулярный приток пероксидазы хрена оказалось возможным предотвратить, остановив или уменьшив пульсацию мозговых артерий путем окклюзии аорты либо частичным лигированием брахиоцефальной артерии. Однако многие исследователи не смогли воспроизвести экспериментальные данные. Так, В. Křišch и соавт. в экспериментах на крысах не обнаружили распространение пероксидазы хрена из субарахноидального пространства в пространство Вирхова–Робина [49] (**Рис. 2**). Авторы пришли к выводу, что пространство Вирхова–Робина изолировано от ликворотока, а межклеточная жидкость ГМ дренируется преимущественно в верхнешейные лимфатические узлы.

Т. Ichimura и соавт. в 1991 г. получили другие результаты. Авторы проводили микроинъекции высокомолекулярных биоинертных маркеров (индийские чернила, альбумин, меченный коллоидным золотом, родамин и др.) в ПВП или субарахноидальное пространство анестезированных крыс. Отмечено, что основное количество маркера оставалось преимущественно в ПВВ, кортикальном субпиальном пространстве и ядрах субарахноидальных трабекул. Кроме того, некоторое количество анализируемого вещества проникало в субарахноидальное пространство через пиальную оболочку. Однако наблюдаемая циркуляция была медленной, ее направление изменялось непредсказуемым образом. Авторы пришли к заключению, что ПВП могут служить каналами между ИСЖ и ЦСЖ, однако быстрый дренаж в указанном направлении невозможен [55].

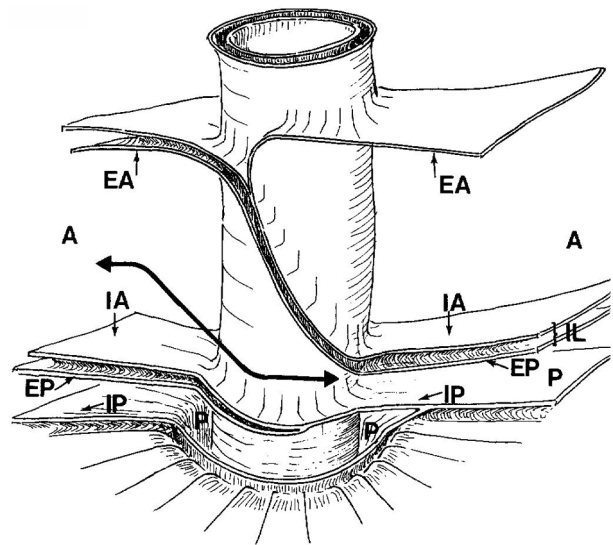


Рис. 2. Схема предположительного взаимоотношения между пиальным (P) и арахноидальным (A) пространствами в зоне сосуда, проникающего через оболочки головного мозга: EA – внешняя поверхность арахноидальной оболочки; IA – внутренняя поверхность арахноидальной оболочки; EP – внешняя поверхность пиальной оболочки; два последних слоя образуют промежуточную пластинку (IL); ID – внутренняя поверхность пиальной оболочки [49]*. * - воспроизведение материала согласовано с редакцией Springer Nature

Поскольку между пространством Вирхова–Робина и субарахноидальным пространством зарегистрирована некоторая циркуляция ЦСЖ, возникает вопрос о том, каким образом жидкость и контрастные вещества проникают через мембраны, отделяющие пространство Вирхова–Робина от субарахноидального. В ультраструктурных электронно-микроскопических исследованиях пиальная оболочка в зоне пространства Вирхова–Робина зачастую определяется как тонкая, иногда – как одноклеточная слоистая структура [56].

Установлены значительные различия в толщине пиальной оболочки при экспериментальном изучении ликвородинамики, что в определенной мере объясняет несоответствие полученных данных. Так, у мышей это образование описывали как чрезвычайно тонкое образование, а у человека оно было значительно толще [57]. R. Alcolado и соавт. отметили, что у человека пиальный барьер представляет собой однородный непрерывный слой клеток со значительным количеством десмосом и щелевидных соединений [58]. Учитывая такие морфологические представления, было признано, что мембрана не является непроницаемой для жидкостей [48]. Поскольку эпендимальные клеточные слои, покрывающие внутреннюю поверхность желудочков мозга, не связаны плотными соединениями, была предложена гипотеза о том, что ЦСЖ смешивается с ИСЖ в области как эпендимальной, так и глиальной поверхности мозга [51].

Если предположить, что ток жидкости внутри пространства Вирхова–Робина зависит от пульсовой активности артерий, то гидростатические силы могут

способствовать движению жидкости и растворенных в ней веществ через мембрану [59]. Хотя пространство Вирхова–Робина позволяет осуществлять обмен между ЦСЖ и ИСЖ, количественных данных о степени и кинетике таких движений жидкости нет.

Как отмечено выше, пиальная оболочка между пространством Вирхова–Робина и субарахноидальным пространством препятствует обмену крупных молекул, поскольку контрастное вещество после инъекции внутрь паренхимы накапливается в пространстве Вирхова–Робина, но ЦСЖ не распределяется в субарахноидальное пространство. Это заключение подтверждено клиническими наблюдениями, которые свидетельствуют о том, что после разрыва аневризмы сосудов ГМ эритроциты ограничиваются субарахноидальным пространством и не попадают в пространство Вирхова–Робина [57].

Клинические данные наглядно демонстрируют, что пространство Вирхова–Робина и субарахноидальное пространство, очевидно, имеют функциональное значение в контакте с базальными мембранами стенки артериол и артерий, и обеспечивают дренаж ИСЖ и подлежащих утилизации продуктов обмена мозговой ткани. Более того, исследования R.O. Weller и соавт., проведенные в Саутгемптонском университете, показали, что параартериальные дренажные пути связаны с экстракраниальной лимфатической системой основания черепа [60]. Фактически, растворы и жидкость могут попадать из интерстиция ГМ в ПВП, а через пространство Вирхова–Робина – в шейные лимфатические сосуды. R.O. Carage и соавт. отмечают, что движение растворенных веществ по этому пути прекращается при асистолии, что свидетельствует о гидродинамической составляющей процесса [61].

Представление о том, что макромолекулы могут быть выведены из ГМ периваскулярным путем, имеет важное практическое значение. Так, на основании клинических наблюдений у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией установлено, что β -амилоид осаждается на стенках артериол и артерий. Отложение нерастворимого амилоида может блокировать дренажные пути и, следовательно, препятствовать удалению β -амилоида и ИСЖ из ГМ при болезни Альцгеймера [62]. Степень амилоидного осаждения в ряде случаев настолько заметна, что ее предлагали рассматривать в качестве естественного индикатора для периартериальных дренажных путей [61].

Периартериальный дренаж жидкостей и растворенных веществ играет важную роль в патогенезе не только нейродегенеративных, но и аутоиммунных заболеваний ЦНС. Так, R.O. Weller и соавт. отмечают, что неспособность иммунокомпетентных клеток мигрировать в лимфатические узлы через ПВП является основной особенностью иммунологической защиты ткани мозга. Дренаж ЦСЖ преимущественно осуществляется через *lamina cribrosa os ethmoidale* в носовые лимфатические узлы. Отток ИСЖ и ЦСЖ в специализированные шейные лимфатические узлы играет значимую роль в индукции иммунологической толерантности и адаптивных иммунологических ответов ЦНС [63].

Подобно артериям вены в субарахноидальном пространстве имеют оболочку, образующую ПВП. Однако в отличие от артерий роль венозных ПВП в

дренаже ИСЖ не столь очевидна. С.А. Hawkes и соавт. в исследованиях на мышах установили, что в случае внутримозговых инъекций низкомолекулярного декстрана у «молодых» животных вещество-маркер регистрируется преимущественно в артериальных ПВП. У «более пожилых» животных на фоне естественной возрастной церебральной амилоидной ангиопатии наличие декстрана отмечено в стенках вен и венозных ПВП. Авторы пришли к выводу, что венозные ПВП могут служить резервным дренажным механизмом [64].

Традиционно, движение ИСЖ в ткани мозга считали диффузионным процессом, для которого характерна небольшая скорость из-за узости и извитости межклеточных пространств. Принято считать, что узкие пространства между клетками нейроглии слишком малы, чтобы обеспечить значительный объем проходящей жидкости [65]. С учетом клеточной структуры пиальной и глиальной оболочек предположили, что указанные клеточные слои представляют собой диффузионный полупроницаемый барьер, который фактически обеспечивает обмен между ИСЖ и ЦСЖ.

Экспериментальное доказательство существования механизмов регуляции объема циркуляции было впервые получено после микроинъекции контрастного вещества в мозг. Морфологические исследования продемонстрировали, что пространство Вирхова–Робина и ПВП являются каналами для транспортировки жидкости. Анализ кинетики удаления трех радиоактивно меченых индикаторов из ткани ГМ свидетельствовал о конвекции ИСЖ. В эксперименте три соединения-маркера значительно отличались по коэффициенту диффузии, однако были выведены из мозга одновременно [66].

Выводы

Приведенные данные осветили эволюцию классического понимания механизмов ликвородинамики. Сформулированная в начале XX в. концепция в течение продолжительного времени практически не подвергалась сомнению. Представление о том, что цереброспинальная жидкость продуцируется в арахноидальных сплетениях желудочков головного мозга и, попадая в субарахноидальное пространство, резорбируется частично в венозную кровь через грануляции паутинной оболочки головного мозга, частично – в лимфатическую систему через периневральные пространства спинномозговых нервов, было удобным и понятным для большинства практикующих врачей и успешно объясняло большинство наблюдаемых патологических процессов.

Во второй половине XX в. проведено большое количество экспериментальных работ для уточнения механизмов и определения скорости ликворообразования и абсорбции цереброспинальной жидкости, однако отсутствие единого методологического подхода и высокая инвазивность исследований не позволили получить сопоставимые данные и уточнить схему ликвородинамики.

Исследования с применением электронно-микроскопических и радиоизотопных методов уточнили некоторые составляющие каскада физиологических процессов, обеспечивающих ликвородинамическую стабильность ЦНС.

Раскрытие информации

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении любых препаратов, материалов, устройств, методов, использованных в этом исследовании, или результатов, указанных в этой статье.

References

- Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumani H, eds. Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology. Cham: Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-01225-4.
- Milhorat TH. The third circulation revisited. *J Neurosurg.* 1975 Jun;42(6):628-45. PubMed PMID: 167134.
- McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg.* 1983 Sep;59(3):369-83. PubMed PMID: 6886750.
- Pardridge WM. Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids Barriers CNS.* 2011 Jan 18;8(1):7. doi: 10.1186/2045-8118-8-7. PubMed PMID: 21349155; PubMed Central PMCID: PMC3042981.
- Davson H. Formation and drainage of the cerebrospinal fluid. *Sci Basis Med Annu Rev.* 1966:238-59. Review. PubMed PMID: 5327139.
- Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008 May 14;5:10. doi: 10.1186/1743-8454-5-10. PubMed PMID: 18479516; PubMed Central PMCID: PMC2412840.
- Marques F, Sousa JC, Brito MA, Pahnke J, Santos C, Correia-Neves M, Palha JA. The choroid plexus in health and in disease: dialogues into and out of the brain. *Neurobiol Dis.* 2017 Nov;107:32-40. doi: 10.1016/j.nbd.2016.08.011. Epub 2016 Aug 18. Review. PubMed PMID: 27546055.
- Dandy WE. Experimental hydrocephalus. *Ann Surg.* 1919 Aug;70(2):129-42. PubMed PMID: 17864139; PubMed Central PMCID: PMC1410318.
- Milhorat TH. Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Oct;139(4):505-8. PubMed PMID: 4547650.
- Oresković D, Klarica M, Vukić M. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neurosci Lett.* 2002 Jul 19;327(2):103-6. PubMed PMID: 12098646.
- Welch K. Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit. *Am J Physiol.* 1963 Sep;205:617-24. PubMed PMID: 14065919.
- Pollay M. Formation of cerebrospinal fluid. Relation of studies of isolated choroid plexus to the standing gradient hypothesis. *J Neurosurg.* 1975 Jun;42(6):665-73. PubMed PMID: 1141963.
- Pollay M, Stevens A, Estrada E, Kaplan R. Extracorporeal perfusion of choroid plexus. *J Appl Physiol.* 1972 May;32(5):612-7. PubMed PMID: 5038848.
- Cserr HF. Physiology of the choroid plexus. *Physiol Rev.* 1971 Apr;51(2):273-311. Review. PubMed PMID: 4930496.
- Bering EA Jr. Cerebrospinal fluid production and its relationship to cerebral metabolism and cerebral blood flow. *Am J Physiol.* 1959 Oct;197:825-8. PubMed PMID: 13799470.
- Bering EA Jr, Sato O. Hydrocephalus: changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J Neurosurg.* 1963 Dec;20:1050-63. PubMed PMID: 14186107.
- Pollay M, Curl F. Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependymal of the rabbit. *Am J Physiol.* 1967 Oct;213(4):1031-8. PubMed PMID: 6051171.
- Sonnenberg H, Solomon S, Frazier DT. Sodium and chloride movement into the central canal of cat spinal cord. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1967 Apr;124(4):1316-20. PubMed PMID: 6024855.
- Bradbury MW. Physiopathology of the blood-brain barrier. *Adv Exp Med Biol.* 1976;69:507-16. Review. PubMed PMID: 782196.
- Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int.* 2004 Sep;45(4):545-52. Review. PubMed PMID: 15186921.
- Cserr HF. Role of secretion and bulk flow of brain interstitial fluid in brain volume regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;529:9-20. PubMed PMID: 3395070.
- Davson H, Domer FR, Hollingsworth JR. The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. *Brain.* 1973 Jun;96(2):329-36. PubMed PMID: 4197586.
- Key A, Retzius G. Studien in Der Anatomie Des Nervensystems Und Des Bindegewebes. Stockholm: Norstedt & Söner; 1903. https://archive.org/details/BIUSante_08318x01.
- Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. II: The Theories of Drainage of Cerebro-Spinal Fluid with an Analysis of the Methods of Investigation. *J Med Res.* 1914 Sep;31(1):21-49. PubMed PMID: 19972193; PubMed Central PMCID: PMC2094437.
- Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. III: The pathways of escape from the Subarachnoid Spaces with particular reference to the Arachnoid Villi. *J Med Res.* 1914 Sep;31(1):51-91. PubMed PMID: 19972194; PubMed Central PMCID: PMC2094443.
- Weed LH. Studies on Cerebro-Spinal Fluid. No. IV: The dual Source of Cerebro-Spinal Fluid. *J Med Res.* 1914 Sep;31(1):93-118.11. PubMed PMID: 19972195; PubMed Central PMCID: PMC2094440.
- Levine JE, Povlishock JT, Becker DP. The morphological correlates of primate cerebrospinal fluid absorption. *Brain Res.* 1982 Jun 3;241(1):31-41. PubMed PMID: 7104707.
- Welch K, Pollay M. Perfusion of particles through arachnoid villi of the monkey. *Am J Physiol.* 1961 Oct;201:651-4. PubMed PMID: 14005969.
- Courtice FC, Simmonds WJ. The removal of protein from the subarachnoid space. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1951 Jul;29(4):255-63. PubMed PMID: 14886262.
- Boulton M, Flessner M, Armstrong D, Hay J, Johnston M. Determination of volumetric cerebrospinal fluid absorption into extracranial lymphatics in sheep. *Am J Physiol.* 1998 Jan;274(1 Pt 2):R88-96. PubMed PMID: 9458903.
- Bradbury MW, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol.* 1981 Apr;240(4):F329-36. PubMed PMID: 7223890.
- Brinker T, Lüdemann W, Berens von Rautenfeld D, Samii M. Dynamic properties of lymphatic pathways for the absorption of cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol.* 1997 Nov;94(5):493-8. PubMed PMID: 9386783.
- Klarica M, Miše B, Vladić A, Radoš M, Orešković D. "Compensated hyperosmolarity" of cerebrospinal fluid and the development of hydrocephalus. *Neuroscience.* 2013 Sep 17;248:278-89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.022. Epub 2013 Jun 24. PubMed PMID: 23806710.
- Masserman JH. Cerebrospinal hydrodynamics IV. Clinical experimental studies. *Arch NeurPsych.* 1934;32(3):523-553. doi:10.1001/archneurpsyc.1934.02250090060006.
- Silverberg GD, Heit G, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Bronte-Stewart H, Rubenstein E, Possin K, Saul TA. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology.* 2001 Nov 27;57(10):1763-6. PubMed PMID: 11723260.
- Heisey SR, Held D, Pappenheimer JR. Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. *Am J Physiol.* 1962 Nov;203:775-81. PubMed PMID: 13953498.
- Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg.* 1966 Oct;25(4):430-6. PubMed PMID: 5925714.
- Cutler RW, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain.* 1968;91(4):707-20. PubMed PMID: 5304069.
- Lorenzo AV, Page LK, Watters GV. Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus. *Brain.* 1970;93(4):679-92. PubMed PMID: 5490271.
- Rottenberg DA, Deck MD, Allen JC. Metrizamide washout as a measure of CSF bulk flow. *Neuroradiology.* 1978;16:203-6. PubMed PMID: 310979.
- Black PM. Harvey Cushing at the Peter Bent Brigham Hospital. *Neurosurgery.* 1999 Nov;45(5):990-1001. PubMed PMID: 10549919.
- Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging.

- Radiographics. 2007 Jul-Aug;27(4):1071-86. Review. PubMed PMID: 17620468.
43. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990 Jun;170:111-23. PubMed PMID: 2254158; PubMed Central PMCID: PMC1257067.
44. Woollam DH, Millen JW. The perivascular spaces of the mammalian central nervous system and their relation to the perineuronal and subarachnoid spaces. *J Anat.* 1955 Apr;89(2):193-200. PubMed PMID: 14367214; PubMed Central PMCID: PMC1244781.
45. Jones EG. On the mode of entry of blood vessels into the cerebral cortex. *J Anat.* 1970 May;106(Pt 3):507-20. PubMed PMID: 5423942; PubMed Central PMCID: PMC1233426.
46. Bechmann I, Kwidzinski E, Kovac AD, Simbürger E, Horvath T, Gimsa U, Dirnagl U, Priller J, Nitsch R. Turnover of rat brain perivascular cells. *Exp Neurol.* 2001 Apr;168(2):242-9. PubMed PMID: 11259112.
47. Krueger M, Bechmann I. CNS pericytes: concepts, misconceptions, and a way out. *Glia.* 2010 Jan 1;58(1):1-10. doi: 10.1002/glia.20898. Review. PubMed PMID: 19533601.
48. Ge S, Song L, Pachter JS. Where is the blood-brain barrier ... really? *J Neurosci Res.* 2005 Feb 15;79(4):421-7. Review. PubMed PMID: 15635601.
49. Krisch B, Leonhardt H, Oksche A. Compartments and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat. *Cell Tissue Res.* 1984;238(3):459-74. PubMed PMID: 6525616.
50. Chan P, Meerdink DJ, Uchizono JA. Potential role of the Virchow Robin space in the pathogenesis of bacterial meningitis. *Med Hypotheses.* 2017 Nov;109:114-118. doi: 10.1016/j.mehy.2017.09.014. Epub 2017 Sep 19. PubMed PMID: 29150269.
51. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014 May 1;11:10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24817998; PubMed Central PMCID: PMC4016637.
52. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist.* 2018 May 1;1073858418775027. doi: 10.1177/1073858418775027. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29799313.
53. Reith W, Haußmann A. [Importance of Virchow-Robin spaces]. *Radiologe.* 2018 Feb;58(2):142-147. doi: 10.1007/s00117-017-0354-4. Review. German. PubMed PMID:29374313.
54. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a "paravascular" fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 1985 Feb 4;326(1):47-63. PubMed PMID: 3971148.
55. Ichimura T, Fraser PA, Cserr HF. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. *Brain Res.* 1991 Apr 5;545(1-2):103-13. PubMed PMID: 1713524.
56. Barshes N, Demopoulos A, Engelhard HH. Anatomy and physiology of the leptomeninges and CSF space. *Cancer Treat Res.* 2005;125:1-16. Review. PubMed PMID: 16211880.
57. Hutchings M, Weller RO. Anatomical relationships of the pia mater to cerebral blood vessels in man. *J Neurosurg.* 1986 Sep;65(3):316-25. PubMed PMID: 3734882.
58. Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1988 Jan-Feb;14(1):1-17. PubMed PMID: 3374751.
59. Hadaczek P, Yamashita Y, Mirek H, Tamas L, Bohn MC, Noble C, Park JW, Bankiewicz K. The "perivascular pump" driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther.* 2006 Jul;14(1):69-78. Epub 2006 May 2. PubMed PMID: 16650807; PubMed Central PMCID: PMC2730223.
60. Weller RO, Kida S, Zhang ET. Pathways of fluid drainage from the brain--morphological aspects and immunological significance in rat and man. *Brain Pathol.* 1992 Oct;2(4):277-84. Review. PubMed PMID: 1341963.
61. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, Weller RO. 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 Apr;34(2):131-44. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x. Epub 2008 Jan 16. PubMed PMID: 18208483.
62. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009 Jan;117(1):1-14. doi: 10.1007/s00401-008-0457-0. Epub 2008 Nov 11. Review. PubMed PMID: 19002474.
63. Weller RO, Galea I, Carare RO, Minagar A. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Pathophysiology.* 2010 Sep;17(4):295-306. doi: 10.1016/j.pathophys.2009.10.007. Epub 2009 Dec 1. PubMed PMID: 19954936.
64. Hawkes CA, Härtig 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 Apr;121(4):431-43. doi: 10.1007/s00401-011-0801-7. Epub 2011 Jan 23. PubMed PMID: 21259015.
65. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1277-340. doi: 10.1152/physrev.00027.2007. Review. PubMed PMID: 18923183; PubMed Central PMCID: PMC2785730.
66. Cserr HF, Depasquale M, Patlak CS, Pullen RG. Convection of cerebral interstitial fluid and its role in brain volume regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;481:123-34. PubMed PMID: 3468852.