

Neurofiziologija cerebrospinalnog likvora – što znamo nakon 100 godina njegova istraživanja?



P. Dmitrović*, M. Mamić i B. Pirkić

Sažetak

Cerebrospinalni likvor je bistra tekućina koja svojim sastavom nalikuje krvnoj plazmi; oplahuje cijeli središnji živčani sustav, osigurava njegovu normalnu funkciju i sudjeluje u mehaničkoj zaštiti mekih struktura središnjeg živčanog sustava. Osim toga, likvor djeluje kao „čistač“ središnjeg živčanog sustava jer uklanja nusproizvode sinaptičkog metabolizma, ali i štetne tvari. Premda su funkcije likvora brojne, mnoga pitanja o njegovom nastanku, kruženju i nestanku ostaju neodgovorena. Klasična hipoteza o fiziologiji likvora, poznata i kao „Weed – Dandy – Cushing hipoteza“, nastala je pred nešto više od 100 godina i ostaje duboko ukorijenjena u literaturi. Ovaj klasični koncept opisuje stvaranje likvora u koroidnim spletovima moždanih komora i resorpciju u arahnoidnim resicama, dok kruženje likvora opisuje kao jednosmjerno i naziva ga „trećom cirkulacijom“.

Međutim, unatrag 30-ak godina, sve se više istraživača protivi klasičnoj teoriji o stvaranju i kruženju likvora i predlažu novu, potpuno drugačiju teoriju fiziologije likvora. Ovaj moderni koncept, u literaturi poznat i kao „Bulat – Orešković – Klarica hipoteza“, sugerira da se likvor stvara i apsorbira u svim dijelovima središnjeg živčanog sustava i giba se pod utjecajem pulzacije krvnih žila, a opisuje stvaranje i apsorpciju likvora kao kontinuirani proces izmjene vode, pri čemu ključnu ulogu imaju hidrostatski i osmotski tlakovi. Premda su potrebna dodatna istraživanja u svrhu utvrđivanja točnosti oba koncepta, vrijeme je da preispitamo klasično učenje da bismo mogli unaprijediti liječenje patoloških stanja u likvorskom sustavu.

Ključne riječi: cerebrospinalni likvor, klasična hipoteza, moderna hipoteza, neurofiziologija likvora

Uvod

Cerebrospinalni likvor (CSL) je bistra, bezbojna tekućina koja ispunjava moždane komore, središnji kanal kralježnične moždine i moždani i moždinski subarahnoidni prostor, okružujući tako cijeli središnji živčani sustav (SŽS). Prvi zapis o

CSL-u datira iz davne 1536. godine kada ga je opisao Nicolas Massa. Tek 200-tinjak godina kasnije (1764. godine) Domenico Cotugno povezo je tekućinu oko mozga s tekućinom unutar moždanih komora. Proučavanje sastava CSL-a omogućio je

Petra DMITROVIĆ*, dr. med. vet., asistentica, (dopisni autor, e-mail: pdmitrovic@vef.unizg.hr), Marija MAMIĆ, dr. med. vet., asistentica, dr. sc. Boris PIRKIĆ, dr. med. vet., redoviti profesor, Veterinarski Fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

Quincke 1891. godine kada je u kliničku praksu uveo lumbalnu punkciju (Cushing, 1914., Dandy, 1919., O'Connel, 1970.). Ozbiljnija istraživanja fiziologije i dinamike CSL-a započeli su početkom 20.-og stoljeća tadašnji pioniri neurokirurgije: Lewis Weed, Walter Dandy i Harvey Cushing. Unatoč njihovim iznimnim doprinosima u području neurofiziologije likvora, mnoga pitanja vezana uz stvaranje i cirkulaciju CSL-a i danas ostaju neodgovorena. Jedan od glavnih uzroka jest smještaj CSL-a unutar SŽS-a, što ga čini teško dostupnim za *in vivo* istraživanja. U današnje vrijeme, postoje dvije struje znanstvenika čiji se pogledi na stvaranje i kruženje CSL-a znatno razlikuju. Moderna istraživanja ističu brojne kontroverzne činjenice koje se protive klasičnom (Weed – Dandy – Cushing) pogledu na stvaranje i kruženje CSL-a. Unatoč tome, klasični pristup ostaje duboko ukorijenjen u svojoj dostupnoj literaturi o neurofiziologiji. Cilj ovog preglednog rada je upoznati

čitatelja s oba pogleda na neurofiziologiju CSL-a te približiti čitatelju moderna saznanja o ovoj temi.

Sastav i uloga cerebrospinalnog likvora

Najveći udio likvora čini voda (99 %), dok preostalih 1 % čine: elektroliti, proteini, glukoza, lipidi i neurotransmiteri (Bulat i Klarica, 2011., Adigun i Al-Dhahir, 2022.). Sastav CSL-a je vrlo sličan sastavu krvne plazme (Tabela 1.). Za razliku od plazme likvor sadrži vrlo mali broj stanica, uglavnom mononuklearnih, koje zajedno s imunoglobulinima osiguravaju njegovu imunološku funkciju (Adigun i Al-Dhahir, 2022.). Osim navedenog, u likvoru se nalaze i brojni neurotransmiteri i njihovi metaboliti, primarno serotoninski i dopaminski koji osiguravaju prijenos informacija unutar SŽS-a.

Osmolarnost tekućine odgovorna je za održavanje osmotskog tlaka te je odre-

Tabela 1. Prikaz sastava cerebrospinalnog likvora dobivenog lumbalnom punkcijom u ljudi te sastava arterijske krvne plazme. Izvor: Greenberg, (1997.)

	CSL	Krvna plazma	Mjerna jedinica
Proteini	35	7000	mg/dL
Albumini	155	36600	mg/L
Imunoglobulin G	12,3	9870	mg/L
Glukoza	60	90	mg/dL
Laktat	1,6	1,0	mmol/L
Na ⁺	138	138	mmol/L
K ⁺	2,8	4,5	mmol/L
Ca ²⁺	2,1	4,8	mmol/L
Cl ⁻	119	102	mmol/L
pH	7,33	7,41	
Osmolarnost	295	295	mOsmol/L
Udio vode	99 %	93 %	

đena koncentracijom osmotski aktivnih tvari u tekućini. Krvna plazma i CSL sadrže brojne osmotski aktivne tvari poput: iona (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HCO_3^- , fosfati i sulfati), proteina, glukoze, ureje, kreatinina, laktata i aminokiselina. Njihova precizna ravnoteža ključna je u održavanju osmotskog tlaka likvora. S obzirom da je koncentracija većine osmotski aktivnih tvari veća u krvnoj plazmi, nego u likvoru, za osmolarnost CSL-a zaduženi su primarno ioni natrija (Na^+) i klorida (Cl^-). Osmotski tlak odgovoran je za održavanje tlaka likvora u cijelom SŽS-u, a tlak likvora je ključan za očuvanje prokrvljenosti moždanog tkiva. Stoga ne čudi da je u fiziološkim uvjetima koncentracija tvari u likvoru stalna i tu ravnotežu omogućuju procesi odgovorni za izmjenu tvari između krvi, mozga i likvora. Krv i SŽS dijeli krvno-moždana barijera (odnosno krvno-spinalna barijera u spinalnom prostoru). Funkcija ove barijere jest nadziranje i ograničavanje ulaska tvari iz krvotoka u stanice i međustanični prostor SŽS-a i u likvor. Tu ulogu joj osigurava specifična građa moždanih kapilara koje čine krvno-moždanu barijeru. Za razliku od ostalih kapilara, moždane kapilare nisu fenestrirane, već su rubovi njihovih endotelnih stanica čvrsto spojeni (engl. *tight junction*). Stanice ovih kapilara sadrže veću količinu mitohondrija i enzima, što im omogućuje razgradnju tvari koje kroz njih prolaze. Slična, no slabija barijera sastoji se od ependimalnih stanica i postoji između likvora i međustaničnog prostora SŽS-a omogućuje miješanje likvora i međustanične tekućine (Brodbeck i Stoodley, 2007.).

Osim već navedenih, cerebrospinalni likvor ima još nekoliko uloga u organizmu. Njegova sila uzgona omogućuje smanjenje težine mozga. Primjerice, ljudski mozak teži oko 1400 g na zraku, no uronjen u likvor, teži svega 25 g (Noback

i sur., 2005.). Nadalje, CSL stvara zaštitni sloj koji služi kao amortizer koji pruža mehaničku zaštitu moždanom tkivu prilikom traume, ali i omogućava nagle pokrete glave bez nuspojava jer smanjuje tenziju na korijene živaca (Noback i sur., 2005.). Osim hidromehaničke, likvor ima i važnu homeostatsku ulogu, sudjelujući u procesima termoregulacije i prijenosa tvari u SŽS-u. On osigurava i normalno funkcioniranje neurona SŽS-a dovodeći im nutrijente, ali i neurotransmitere potrebne za komunikaciju. Likvor djeluje i kao „čistač“ SŽS-a, odnosno sustav odvodnje koji razrjeđuje i odvodi otpadne produkte metabolizma i sinaptičke aktivnosti, kao i strane tvari.

Klasični koncept fiziologije likvora

Klasični koncept stvaranja i kruženja likvora postavili su pred nešto više od 100 godina tadašnji očevi neurokirurgije: Lewis Weed, Walter Dandy i Harvey Cushing te stoga ovaj koncept nosi naziv „Weed - Dandy - Cushing hipoteza“ (Cushing, 1914., Weed, 1914.a,b; Dandy, 1919., Cushing, 1925., Weed, 1938.). Ovaj koncept opisuje kruženje likvora kao jednosmjerno, poput spore rijeke, od mjesta izlučivanja do mjesta resorpcije i stoga je kruženje likvora nazvano „trećom cirkulacijom“, po uzoru na jednosmjerni protok krvi i limfe (Cushing, 1914., Cushing, 1925., Milhorat, 1975.). Izvorištem likvora smatra se koroidni splet (lat. *plexus choroideus*), ponajviše zbog žljezdanog izgleda i smještaja unutar moždanih komora (Weed, 1914.a, Becker i sur., 1967., Cserr, 1971.). Sukladno ovom konceptu, tradicionalno se smatra da koroidni splet izlučuje oko 70 % ukupnog volumena CSL-a, dok je za preostalih 30 % zaslužan ependim (Davson, 1967., Pollay i Curl, 1967., O’Connel, 1970., McComb, 1983.). Ova

hipoteza opisuje stvaranje likvora u fenestriranom endotelu koroidnog spleta kroz koji, pod utjecajem hidrostatskog tlaka, prolazi ultrafiltrat plazme te potom ulazi u moždane komore. Prolazak ultrafiltrata smatra se aktivnim metaboličkim procesom, odnosno aktivnim transportom iona natrija putem natrijeve pumpe. Zbog razlike u nastalom osmotskom tlaku, smatra se da voda istovremeno pasivno slijedi ione natrija (O'Connell, 1970., Segal i Pollay, 1977., Pollay i sur., 1985., Davson i sur., 1987.) i da sukladno tome, stvaranje likvora ne ovisi o promjenama intrakranijskog tlaka (Heisey i sur., 1962., Rubin i sur., 1966., Cutler i sur., 1968., Sklar i sur., 1980.). Međutim, razvojem novih metoda molekularne biologije, otkriveni su mnogi ionski kanali i transporteri na stanicama koroidnog spleta sisavaca za koje se smatra da sudjeluju u stvaranju CSL-a. Otkriveni su i tzv. „akvaporini“, odnosno kanali za vodu čija su raspodjela i uloga u stvaranju CSL-a još uvijek predmet istraživanja (Nakada i Kwee, 2019.).

Nakon stvaranja, putem Monroe-ovih otvora likvor odlazi iz lateralnih komora u treću moždanu komoru, a nakon toga kroz Sylvijev akvedukt (lat. *aqueductus Sylvii*) utječe u četvrtu moždanu komoru iz koje utječe u spinalni kanal. Dio CSL-a putuje u subarahnoidni prostor kranija putem središnjeg Magendijevog otvora i postranih Luschkinih otvora i resorbira se kroz arahnoidne resice (lat. *villi arachnoidales*) te pasivno ulazi u venski krvo tok duralnih venskih sinusa na površini mozga (Brodgelt i Stoodley, 2007.). Smatra se da je aktivno stvaranje likvora njegov glavni pokretač kroz SŽS, no da utjecaj na njegovo gibanje imaju i gradijenti hidrostatskog tlaka između likvorskog prostora i venskih sinusa, pomaci SŽS-a prilikom disanja i srčane akcije, pulzacija koroidnog spleta i manjim dijelom pomaci trepetljika endodima, a smatra se da

i položaj tijela utječe na gibanje i tlak likvora (Bering, 1955., Brodbelt i Stoodley, 2007.).

Cirkulacija likvora tako preko sloja mezotelijalnih stanica stijenke arahnoidnih resica koje strše u venske sinuse mozga (Weed, 1914.b, Weed, 1935.). Resorpcija likvora se smatra pasivnim procesom ovisnim o razlici tlakova između krvi i likvora, odnosno razlici tlaka likvora u subarahnoidnom prostoru i tlaka krvi u venskim sinusima, a smatra se i da je odnos tlaka CSL-a i brzine njegove apsorpcije linearan, odnosno da apsorpcija likvora ako njegov tlak padne ispod tlaka u venskim sinusima (Rubin i sur., 1966., Cutler i sur., 1968.).

Klasična se hipoteza fiziologije likvora temelji na tri osnovna principa: (1) likvor se aktivno luči, dominantno iz koroidnih spletova moždanih komora, (2) pasivno se apsorpira putem arahnoidnih resica u duralni venski sustav i (3) cirkulira jednosmjerno od mjesta lučenja do mjesta apsorpcije.

Navedeni koncepti na kojima počiva klasična hipoteza o stvaranju i cirkulaciji CSL-a potječu uglavnom iz povijesnih pokusa koje je na psu proveo Dandy. Najprije je začepio Monroe-ove otvore, potom je učinio jednostranu eksciziju koroidnog spleta te je uočio kolaps lateralne moždane komore bez koroidnog spleta, uz proširenje nasuprotne moždane komore (Dandy i Blackfan, 1913.). Dobivene rezultate smatrao je apsolutnim dokazom stvaranja likvora u koroidnom spletu i dokazom da endodimske stanice ne sudjeluju u njegovom stvaranju, a smatrao da je ujedno dokazao i da ne postoje kolateralni putevi iz moždanih komora u subarahnoidni prostor, osim kroz Sylvijev akvedukt (Dandy, 1919.). Neka od kasnijih istraživanja poduprla su ovu hipotezu. Tako je primjerice uočeno da je hematokrit u koroidnom spletu 1,15 puta veći no

u sistemskom krvotoku te je na temelju vrijednosti hematokrita i procijenjenog arterijskog protoka krvi kroz koroidni splet izračunata brzina stvaranja CSL-a, koja je odgovarala procijenjenoj brzini njegove resorpcije (Welch, 1963.). Potrebno je istaknuti kako je Dandy donio zaključke na temelju pokusa na samo jednoj životinji te drugi istraživači nisu uspjeli reproducirati njegove rezultate (Hassin i sur., 1937., Milhorat, 1974., Orešković i sur., 2002.). Kasnija istraživanja upućuju na to da i ependimske stanice sudjeluju u izlučivanju CSL-a, kao i moždani parenhim (Bering, 1959., Bering i Sato, 1963., Pollay i Curl, 1967., McComb, 1983.). Brojni istraživači objavili su rezultate koji se ne uklapaju u klasični koncept stvaranja, kruženja i apsorpcije likvora. Tako je primjerice Foley još 1921. godine, nakon što je ferocijanid greškom ušao iz manometra u subarahnoidni prostor, uvidio da postoji resorpcija likvora u koroidnom spletu, a histološki preparati ukazali su na širenje ne samo u arahnoidne resice i ovojnice živaca, već i u perivaskularne prostore mozga, kao i u sustav moždanih komora (Foley, 1921.). Osim toga, Hassin je zaključio da u stvaranju CSL-a sudjeluju i moždani i spinalni parenhim kao da subarahnoidni prostor služi kao odlagalište otpadnih produkata SŽS-a (Hassin, 1924.). Istraživanja s radioaktivnim tvarima dokazala su da one ulaze i izlaze iz likvora i u moždanim komorama i u subarahnoidnom prostoru te da brzina njihove izmjene ovisi o mjestu izmjene i o vrsti primijenjene tvari (Sweet i sur., 1955.). Nadalje, brojne metode perfuzije u svrhu proučavanja dinamike likvora pokazale su da se znatna količina likvora stvara izvan moždanih komora (Sato i sur., 1972., Sato i sur., 1975.). Još je jedan od bitnih pokazatelja i izostanak kurativnog učinka kirurškog uklanjanja koroidnih spletova u terapiji hidrocefalusa kako

u pokusnih majmuna (Milhorat, 1969.), tako i u ljudi (Milhorat i sur., 1976.) stoga je većina kirurga napustila navedenu tehniku kao metodu liječenja hidrocefalusa u ljudi (Milhorat, 1975.). Usprkos tome, sredinom '90-ih godina, razvojem mikrokirurških tehnika i endoskopske kirurgije, ponovno se javljaju pokušaji liječenja hidrocefalusa zahvatima na koroidnom spletu i dalje bez zadovoljavajućih rezultata (Pople i Ettles, 1995., Enchev i Oi, 2008.). Ovaj klasični koncept podupirala je i povezanost papiloma koroidnog spleta i hidrocefalusa pa je nastanak hidrocefalusa objašnjavan pojačanim stvaranjem likvora od strane tumora. Međutim, nakon odstranjivanja takvih tumora hidrocefalus se često nije smanjio, a papilomi koroidnih spletova nađeni su obdukcij-ski u pacijenata bez hidrocefalusa (Sahar i sur., 1980., Yoshii i sur., 1988.). Unatoč svemu navedenom, od stvaranja ove klasične hipoteze početkom 20. stoljeća do danas, prihvaćeno je vrlo malo promjena, koje se uglavnom odnose na mehanizme apsorpcije likvora. Istraživanja su pokazala da se znatan dio CSL-a apsorbira iz subarahnoidnog prostora u limfu (Johnston i sur., 2004., Koh i sur., 2006., Johanson i sur., 2008.). Do sada je prihvaćeno nekoliko puteva apsorpcije koji uključuju drenažu u limfne žile olfaktornih prostora (Koh i sur., 2006.) i glimfatične puteve (Iliff i sur., 2012., Jessen i sur., 2015.) te apsorpciju likvora putem perineuralnih ovojnica (Briery i Field, 1948., Bradbury, 1981., Johnston i sur., 2005., Pollay, 2010., Brinker i sur., 2014.).

Usprkos brojnim istraživanjima koja dovode u pitanje temeljne postavke klasične hipoteze stvaranja i kruženja CSL-a, ona i dalje predstavlja ključno stajalište u znanstvenim radovima, revijalnim člancima, udžbenicima, knjigama, shematskim prikazima i uzima se kao neupitna činjenica. Ovim konceptom pokušava

se objasniti odstranjivanje metabolita iz SŽS-a, distribucija tvari unutar likvorskih prostora, regulacija intrakranijskog tlaka i brojne patofiziološke promjene koje dovode do bolesnih stanja. Iako izostaje kurativni učinak kirurških tehnika temeljenih na ovom konceptu i unatoč brojnim kliničkim zapažanjima koja odudaraju od osnovnih postavki ove klasične hipoteze, ona ostaje duboko ukorijenjena u neurofiziologiji.

Novi koncept fiziologije likvora

Sve se više znanstvenika suprotstavlja klasičnom konceptu fiziologije likvora. Novi koncept temelji se na činjenici da je likvor sastavljen uglavnom od vode (99 %) i da se u istraživanjima njegove dinamike treba prije svega pratiti dinamiku vode u SŽS-u (Bulat i sur., 2008., Orešković i Klarica, 2010.). Prema novom konceptu, likvor nastaje i nestaje duž cijelog likvorskog sustava (Bering, 1952., Dichiro, 1964., Orešković i Klarica, 2010., Orešković i Klarica, 2015.) filtracijom vode kroz stijenku arterijskih kapilara, uz stalnu apsorpciju kroz stijenku venskih kapilara i postkapilarnih venula. Filtracija se odvija pod utjecajem hidrostatskih i osmotskih sila između likvora i kapilara smještenih, ne samo u koroidnom spletu, nego i unutar moždanog i spinalnog tkiva. Ovakvim tumačenjem fiziologije likvora proizlazi da je volumen likvora reguliran hidrostatskim i osmotskim silama, slično kao što su regulirani i volumeni tekućine u drugim organima. Posljedično tome, gubitak ravnoteže među navedenim silama trebao bi dovesti do promjene volumena likvora, odnosno veća neravnoteža dovest će i do promjene intrakranijskog tlaka (Orešković i Klarica, 2010., Bulat i Klarica, 2011., Orešković i Klarica, 2011.). Ovaj novi koncept ističe i da važno mjesto

u regulaciji homeostaze likvora ima aktivni transport tvari koji se odvija u svim stanicama SŽS-a, dvosmjerno (u stanicu i iz nje) te sudjeluje u regulaciji osmotske ravnoteže, a samim time i volumena likvora (Orešković i Klarica, 2010.). Osim toga, sugerirano je i da se istim principom, dakle brzom izmjenom vode, stvara i međustanična tekućina mozga (Bering, 1952., Bulat i sur., 2008., Bulat i Klarica, 2011.). U prilog novom konceptu govori i iznimno velika površina krvožilne mreže mozga i spinalne moždine unutar kraniospinalnog prostora, koja dovodi u pitanje značenje apsorpcije likvora u venske sinuse i/ili limfu, s obzirom na njihovu znatno manju kontaktnu površinu (Orešković i sur., 2017.).

U istraživanjima u kojima je praćena raspodjela radioaktivne vode primijenjene u krvotok ili izravno u likvorske prostore miševa (Igarashi i sur., 2013.), pasa (Klarica i sur., 2013.), mačaka (Bulat i sur., 2008.) i ljudi (Bering, 1952., Mase i sur., 2016.), dokazan je brz ulazak i ravnomjerna raspodjela radioaktivne vode kroz sve likvorske prostore, kao i njeno miješanje s neradioaktivnom vodom i to bez promjene ukupnog volumena likvora. Iz navedenog je jasno da ne postoji jedno dominantno mjesto ulaska vode u likvorski sustav, kako to predlaže klasična hipoteza (stvaranje CSL-a u koroidnom spletu moždanih komora). Prema ovom novom konceptu, promjena volumena CSL-a ovisi o fiziološkim i patofiziološkim procesima koji prouzroče razlike u hidrostatskim i osmotskim silama tekućine u različitim dijelovima SŽS-a. Ovaj moderni koncept protivi se i klasičnim shvaćanjima o likvorskom sustavu kao „trećoj cirkulaciji“. Razvojem modernih metoda dijagnostike dokazano je da se likvor giba pod utjecajem pulzacije krvnih žila na način „naprijed-natrag“. Tako su mjesta najjačih pulzatilnih pomaka li-

kvora upravo u području najvećih krvnih žila u kraniju, odnosno na bazi mozga, između moždanih polutki i unutar moždanih zavoja (Klarica i sur., 2014., Yamada, 2014., Yamada i Kelly, 2016., Mestre i sur., 2018.).

Ovaj novi koncept fiziologije likvora protivi se svim osnovnim načelima klasičnog koncepta ukazujući da (1) nema aktivnog stvaranja likvora u samo jednom dijelu likvorskog sustava, (2) nema pasivne apsorpcije likvora iz subarahnoidnog prostora već se izmjena vode (dakle nastajanje i nestajanje likvora) odvija konstantno na svim kapilarama te da (3) nema jednosmjernu cirkulaciju likvora već se on giba na način „naprijed-natrag“ zbog pulzacije krvožilja. Moderni koncept u literaturi nosi naziv „Bulat – Orešković – Klarica hipoteza“, s obzirom na značajan doprinos navedenih istraživača u razvoju nove teorije (Igarashi i sur., 2013., Orešković i Klarica, 2014., Yamada, 2014., Yamada i Kelly, 2016., Atchley i sur., 2022., Theologou i sur., 2022.). Ovaj novi koncept poduprt je, ne samo eksperimentalnim istraživanjima na životinjama (Krishnamurthy i sur., 2012.; Igarashi i sur., 2013., Krishnamurthy i sur., 2014., Yamada, 2014.), već i kompjuterskim modelima (Buishas i sur., 2014., Linninger i sur., 2016.) te kritički analiziranim kliničkim podacima (Yamada, 2014., Yamada i Kelly, 2016.).

Zaključak

Premda na globalnoj razini još nije postignut konsenzus o tome koji je koncept ispravan, iz navedenog je vidljivo da niti nakon 100 godina istraživanja medicina nema odgovore na sva pitanja o fiziologiji cerebrospinalnog likvora. Razumijemo li mehanizme nastanka određenih oboljenja likvorskog sustava? Liječimo li ih pravilno?

Kritičkom spoznajom opisanih nesuglasja između dvije struje znanstvenika očito je da su daljnja istraživanja nužna, ne samo radi boljeg razumijevanja neurofiziologije, već i zbog unaprjeđenja liječenja bolesnika s patološkim promjenama u likvorskom sustavu. Možda je vrijeme da se zapitamo: trebamo li slijediti stogodišnju hipotezu?

Literatura

1. ADIGUN, O. O. and M. A. AL-DHAHIR (2022): Anatomy, Head and Neck: Cerebrospinal Fluid. In: StatPearls (Internet), Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
2. ATCHLEY, T. J., B. VUKIĆ, M. VUKIĆ and B. C. WALTERS (2022): Review of Cerebrospinal Fluid Physiology and Dynamics: A Call for Medical Education Reform. *Neurosurgery* 91, 1-7. 10.1227/neu.0000000000002000
3. BECKER, N. H., A. B. NOVIKOFF and H. M. ZIMMERMAN (1967): Fine structure observations of the uptake of intravenously injected peroxidase by the rat choroid plexus. *J. Histochem. Cytochem.* 15, 160-165.
4. BERING, E. A. Jr. (1952): Water exchange of central nervous system and cerebrospinal fluid. *J. Neurosurg.* 9, 275-287. 10.3171/jns.1952.9.3.0275
5. BERING, E. A. Jr. (1955): Choroid plexus and arterial pulsation of cerebrospinal fluid; demonstration of the choroid plexuses as a cerebrospinal fluid pump. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry* 73, 165-172. 10.1001/archneurpsyc.1955.0233008004301
6. BERING, E. A. Jr. (1959): Cerebrospinal fluid production and its relationship to cerebral metabolism and cerebral blood flow. *Am. J. Physiol.* 197, 825-828. 10.1152/ajplegacy.1959.197.4.825
7. BERING, E. A. Jr. and O. SATO (1963): Hydrocephalus: Changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J. Neurosurg.* 20, 1050-1063. 10.3171/jns.1963.20.12.1050
8. BRADBURY, M. (1981): Lymphatics and the central nervous system. *Trends Neurosci.* 4, 100-101. 10.1016/0166-2236(81)90032-1
9. BRIERLY, J. F. and E. J. FIELD (1948): The connections of the cerebrospinal fluid space with the lymphatic system. *J. Anat.* 82, 153-166.
10. BRINKER, T., E. STOPA, J. MORRISON and P. KLINGE (2014): A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS* 11, 10. 10.1186/2045-8118-11
11. BRODBELT, A. and M. STOODLEY (2007): CSF pathways: a review. *Br. J. Neurosurg.* 21, 510-520. 10.1080/02688690701447420

12. BUISSHAS, J., I. G. GOULD and A. A. LINNINGER (2014): A computation model of cerebrospinal fluid production and reabsorption driven by Starling forces. *Croat. Med. J.* 55, 481-497. 10.3325/cmj.2014.55.481
13. BULAT, M., V. LUPRET, D. OREŠKOVIĆ and M. KLARICA (2008): Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll. Antropol.* 32, 43-50.
14. BULAT, M. and M. KLARICA (2011): Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res. Rev.* 65, 99-112. 10.1016/j.brainresrev.2010.08.002
15. CSERR, H. F. (1971): Physiology of the choroid plexus. *Physiol. Rev.* 51, 273-311
16. CUSHING, H. (1914): Studies on the cerebro-spinal fluid: I. Introduction. *J. Med. Res.* 31, 1-19.
17. CUSHING, H. (1925): The third circulation and its channels. *Lancet* 2, 851-857.
18. CUTLER, R. W., L. PAGE, J. GALICICH and G. V. WATTERS (1968): Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 91, 707-720. 10.1093/brain/91.4.707
19. DANDY, W. E. and K. D. BLACKFAN (1913): An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *JAMA* 61, 2216-2217.
20. DANDY, W. E. (1919): Experimental hydrocephalus. *Ann. Surg.* 70, 129-142.
21. DAVSON, H. (1967): Physiology of the cerebrospinal fluid. Churchill, London.
22. DAVSON, H., K. WELCH and M. B. SEGAL (1987): The physiology and pathophysiology of the cerebrospinal fluid. Churchill Livingstone.
23. DICHIRO, G. (1964): Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature* 204, 290-291. 10.1038/204290a0
24. ENCHEV, Y. and S. OI (2008): Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg. Rev.* 31, 249-262. 10.1007/s10143-008-0131-y
25. FOLEY, F. (1921): Resorption of cerebrospinal fluid by the choroid plexuses under the influence of intravenous injection of hypertonic salt solution. *Arch. Neurol. Psychiat.* 5, 744-745.
26. GREENBERG, M. S. (1997): Handbook of neurosurgery, 4th edition. Greenberg Graphics Inc., Lekland, Florida, USA.
27. HASSIN, G. B. (1924): Notes on the nature and origin of the cerebrospinal fluid. *J. Nerv. Ment. Di.* 59, 113-121.
28. HASSIN, G. B., E. OLDBERG and M. TINSLEY (1937): Changes in the brain in plectomized dogs: with comments on the cerebrospinal fluid. *Arch. Neur. Psych.* 38, 1224-1239. 10.1001/archneurpsyc.1937.02260240104008
29. HEISEY, S. R., D. HELD and J. R. PAPPENHEIMER (1962): Bulk flow and diffusion in the cerebrospinal fluid system of the goat. *Am. J. Physiol.* 203, 775-781. 10.1152/ajplegacy.1962.203.5.775
30. IGARASHI, H., M. TSUJITA, Y. SUZUKI, I. L. KWEE and T. NAKADA (2013): Inhibition of aquaporin-4 significantly increases regional cerebral blood flow. *Neuroreport*. 24, 324-328. 10.1097/WNR.0b013e32835fc827
31. ILIFF, J. J., M. WANG, Y. LIAO, B. A. PLOGG, W. PENG, G. A. GUNDERSEN, H. BENVENISTE, G. E. VATES, R. DEANE, S. A. GOLDMAN, E. A. NAGELHUS and M. NEDERGAARD (2012): A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* 4, 147ra111. 10.1126/scitranslmed.3003748
32. JESSEN, N. A., A. S. MUNK, I. LUNDGAARD and M. NEDERGAARD (2015): The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem. Res.* 40, 2583-2599. 10.1007/s11064-015-1581-6
33. JOHANSON, C. E., J. A. DUNCAN III, P. M. KLINGE, T. BRINKER and E. G. STOPA, G. D. SILVERBERG (2008): Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 5, 10. 10.1186/1743-8454-5-10
34. JOHNSTON, M., A. ZAKHAROV, C. PAPAICONOMOU, G. SALMASI and D. ARMSTRONG (2004): Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 1, 2. 10.1186/1743-8454-1-2
35. JOHNSTON, M., A. ZAKHAROV, L. KOH and D. ARMSTRONG (2005): Subarachnoid injection of Microfil reveals connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatics in the non-human primate. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 31, 632-640. 10.1111/j.1365-2990.2005.00679.x
36. KLARICA, M., B. MIŠE, A. VLADIĆ, M. RADOŠ and D. OREŠKOVIĆ (2013): „Compensated hyperosmolarity” of cerebrospinal fluid and the development of hydrocephalus. *Neuroscience* 248, 278-289. 10.1016/j.neuroscience.2013.06.022
37. KLARICA, M., M. RADOŠ, G. ERCEG, A. PETOŠIĆ, I. JURJEVIĆ and D. OREŠKOVIĆ (2014): The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure gradient and movement in cats with normal and impaired craniospinal communications. *PLoS One* 9, e95229. 10.1371/journal.pone.0095229
38. KOH, L., A. ZAKHAROV, G. NAGRA, D. ARMSTRONG, R. FRIENDSHIP and M. JOHNSTON (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, 335-344. 10.1007/s00429-006-0085-1
39. KRISHNAMURTHY, S., J. LI, L. SCHULTZ and K. A. JENROW (2012): Increased CSF osmolarity reversibly induces hydrocephalus in the normal rat brain. *Fluids Barriers CNS* 9, 13. 10.1186/2045-8118-9-13

40. KRISHNAMURTHY, S., M. D. TICHENOR, A. G. SATISH and D. B. LEHMANN (2014): A proposed role for efflux transporter in the pathogenesis of hydrocephalus. *Croat. Med. J.* 55, 366-376. 10.3325/cmj.2014.55.366
41. LINNINGER, A. A., K. TANGEN, C. Y. HSU and D. FRIM (2016): Cerebrospinal fluid mechanics and its coupling to cerebrovascular dynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 48, 219-257. 10.1146/annurev-fluid-122414-034321
42. MASE, M., E. HAYASHI, H. YAMADA, N. OSHIMA, K. AOYAMA, S. HIBINO, Y. ITO, A. IIDA, T. MIYATI and E. MORI (2016): Water turnover in brain and ventricles in normal volunteers and patients with idiopathic NPH: dynamic PET study using H₂¹⁵O. 16th International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring, Cambridge, 119-120.
43. MESTRE, H., J. TITHOF, T. DU, W. SONG, W. PENG, A. M. SWEENEY, G. OLVEDA, J. H. THOMAS, M. NEDERGAARD and D. H. KELLEY (2018): Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat. Commun.* 9, 4878. 10.1038/s41467-018-07318-3
44. McCOMB, J. G. (1983): Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J. Neurosurg.* 59, 369-383. 10.3171/jns.1983.59.3.0369
45. MILHORAT, T. H. (1969): Choroid plexus and cerebrospinal fluid production. *Science* 166, 1514-1516. 10.1126/science.166.3912
46. MILHORAT, T. H. (1974): Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus. *Surg. Gynecol. Obstet.* 139, 505-508.
47. NAKADA, T. and I. L. KWEE (2019): Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist* 25, 155-166. 10.1177/1073858418775027
48. MILHORAT, T. H. (1975): The third circulation revisited. *J. Neurosurg.* 42, 628-645. 10.3171/jns.1975.42.6.0628
49. MILHORAT, T. H., M. K. HAMMOCK, T. CHIEN and D. A. DAVIS (1976): Normal rate of cerebrospinal fluid formation five years after bilateral choroid plexectomy. Case report. *J. Neurosurg.* 44, 735-739. 10.3171/jns.1976.44.6.0735
50. NOBACK, C. R., N. L. STROMINGER, R. J. DEMAREST and D. A. RUGGIERO (2005): Meninges, Ventricles, and Cerebrospinal Fluid. In: *The Human Nervous System: Structure and Function*, 6th Ed. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, 89-100.
51. O'CONNEL, J. E. (1970): Cerebrospinal fluid mechanics. *Proc. R. Soc. Med.* 63, 507-518.
52. OREŠKOVIĆ, D., M. KLARICA and M. VUKIĆ (2002): The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neurosci. Lett.* 327, 103-106. 10.1016/s0304-3940(02)00395-6
53. OREŠKOVIĆ, D. and M. KLARICA (2010): The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res. Rev.* 64, 241-261. 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006
54. OREŠKOVIĆ, D. and M. KLARICA (2011): Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog. Neurobiol.* 94, 238-258. 10.1016/j.pneurobio.2011.05.005
55. OREŠKOVIĆ, D. and M. KLARICA (2014): A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS* 11, 16. 10.1186/2045-8118-11-16
56. OREŠKOVIĆ, D. and M. KLARICA (2015): The controversy on choroid plexus function in cerebrospinal fluid production in humans: how long different views could be neglected? *Croat. Med. J.* 56, 306-310. 10.3325/cmj.2015.56.306
57. OREŠKOVIĆ, D., M. RADOŠ and M. KLARICA (2017): New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 52, 417-425. 10.1159/000452169
58. POLLAY, M. and F. CURL (1967): Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependyma of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 213, 1031-1038. 10.1152/ajplegacy.1967.213.4.1031
59. POLLAY, M., B. HISEY, E. REYNOLDS, P. TOMKINS, F. A. STEVENS and R. SMITH (1985): Choroid plexus Na⁺/K⁺-activated adenosine triphosphatase and cerebrospinal fluid formation. *Neurosurgery* 17, 768-772. 10.1227/00006123-198511000-00007
60. POLLAY, M. (2010): The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 7, 9. 10.1186/1743-8454-7-9
61. POPLE, I. K. and D. ETTLES (1995): The role of endoscopic choroid plexus coagulation in the management of hydrocephalus. *Neurosurgery* 36, 698-702. 10.1227/00006123-199504000-00009
62. RUBIN, R. C., E. S. HENDERSON, A. K. OMMAYA, M. D. WALKER and D. P. RALL (1966): The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J. Neurosurg.* 25, 430-436. 10.3171/jns.1966.25.4.0430
63. SAHAR, A., M. FEINSOD and A. J. BELLER (1980): Choroid plexus papilloma: hydrocephalus and cerebrospinal fluid dynamics. *Surg. Neurol.* 13, 476-478.
64. SATO, O., T. ASAI, Y. AMANO, M. HARA, R. TSUGANE and M. YAGI (1972): Extraventricular origin of the cerebrospinal fluid: formation rate quantitatively measured in the spinal subarachnoid space of dogs. *J. Neurosurg.* 36, 276-282. 10.3171/jns.1972.36.3.0276
65. SATO, O., E. A. Jr. BERING, M. YAGI, T. TSUGANE, M. HARA, Y. AMANO and T. ASAI (1975): Bulk flow in the cerebrospinal fluid system of the dog. *Acta Neurol. Scand.* 51, 1-11. 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01354.x
66. SEGAL, M. B. and M. POLLAY (1977): The secretion of cerebrospinal fluid. *Exp. Eye Res.* 25, 127-148. 10.1016/s0014-4835(77)80012-2

67. SKLAR, F. H., J. REISCH, I. ELASHVILI, T. SMITH and D. M. LONG (1980): Effects of pressure on cerebrospinal fluid formation: nonsteady-state measurements in dogs. *Am. J. Physiol.* 239, 277-284. 10.1152/ajpregu.1980.239.3.R277
68. SWEET, W. H., G. L. BROWNELL, J. A. SCHOLL, D. R. BOWSHER, P. BRENDA and E. E. STICKLEY (1955): The formation, flow and absorption of cerebrospinal fluid; newer concepts based on studies with isotopes. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 34, 101-159.
69. THEOLOGOU, M., K. NATSIS, K. KOUSKOURAS, F. CHATZINIKOLAU, P. VAROUTIS, N. SKOULIOS, V. TSITOURAS and C. TSONIDIS (2022): Cerebrospinal Fluid Homeostasis and Hydrodynamics: A Review of Facts and Theories. *Eur. Neurol.* 85, 313-325. 10.1159/000523709
70. WEED, L. H. (1914a): Studies on cerebro-spinal fluid. No. II: The theories of drainage of cerebrospinal fluid with an analysis of the methods of investigation. *J. Med. Res.* 31, 21-49.
71. WEED, L. H. (1914b): 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.* 31, 51-91.
72. WEED, L. H. (1935): Forces concerned in the absorption of the cerebrospinal fluid. *Am. J. Physiol.* 114, 40-45. 10.1152/ajplegacy.1935.114.1.40
73. WEED, L. H. (1938): Meninges and cerebrospinal fluid. *J. Anat.* 72, 181-215.
74. WELCH, K. (1963): Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 205, 617-624.
75. YAMADA, S. (2014): Cerebrospinal fluid physiology: visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat. Med. J.* 55, 337-346. 10.3325/cmj.2014.55.337
76. YAMADA, S. and E. KELLY (2016): Cerebrospinal Fluid Dynamics and the Pathophysiology of Hydrocephalus: New Concepts. *Semin. Ultrasound CT MR* 37, 84-91. 10.1053/j.sult.2016.01.001
77. YOSHII, Y., J. TOSA, S. TAKANO, S. SHIRAI, T. OWADA and Y. MAKI (1988): Slow reduction in ventricular size after removal of choroid plexus papilloma –case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 28, 604-609. 10.2176/nmc.28.604

Cerebrospinal fluid neurophysiology – what have we learned after 100 years of research?

Petra DMITROVIĆ, DVM, Assistant, Marija Mamić, DVM, Assistant, Boris PIRKIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Veterinary Faculty, University of Zagreb, Croatia

Cerebrospinal fluid is a clear liquid with a composition similar to blood plasma. It surrounds the entire central nervous system, ensuring its normal function and providing mechanical protection to soft structures. Additionally, the fluid acts as a “waste sink” of the central nervous system by removing byproducts of synaptic metabolism and harmful substances. Although the functions of cerebrospinal fluid are numerous, many questions regarding its production, circulation, and absorption remain unanswered. The classical hypothesis of cerebrospinal fluid physiology, known as the “Weed-Dandy-Cushing hypothesis,” originated over 100 years ago. This hypothesis remains deeply rooted in the available literature, despite the failure of many techniques (based on this concept) in treating abnormalities of the cerebrospinal fluid system. This classical concept describes the production of cerebrospinal fluid in the choroid plexuses of the brain’s ventricles and its absorption in the arachnoid villi, while describing its circulation as unidirectional and labelling it as

the “third circulation.” However, over the past 30 years, an increasing number of researchers have opposed the classical theory of cerebrospinal fluid production and circulation, proposing a completely different theory of cerebrospinal fluid physiology. This modern concept, known in the literature as the “Bulat-Orešković-Klarica hypothesis”, suggests that cerebrospinal fluid is produced and absorbed throughout the entire central nervous system and moves under the influence of pulsation of blood vessels. It describes the production and absorption of this fluid as a continuous process of water exchange, in which hydrostatic and osmotic pressures play a crucial role, similar to other fluids in the body. While further research is needed to determine the accuracy of each of these concepts, it is time to reconsider the classical teachings in order to advance the treatment of pathological conditions in the cerebrospinal fluid system.

Key words: *cerebrospinal fluid; classic hypothesis; modern hypothesis; neurophysiology*