

5. Zusammenfassung

Bei erwachsenen männlichen Ratten der Inzuchtstämme LEW/Ztm und BN/Ztm war der Effekt einer operativen Blockade des Halslymphgefäßsystems auf die Liquordynamik zu prüfen. Für diese Untersuchung waren die bei der Ratte bestehenden anatomisch-physiologischen Grundlagen der lymphatischen Liquordrainage zu klären und eine geeignete Methode zur operativen Blockade des cervicalen Lymphgefäßsystems zu entwickeln.

Bei 23 Tieren des Stammes LEW und 6 Ratten des Stammes BN wurden nach Implantation eines Cisterna-magna-Katheters Liquordruckmessungen durchgeführt und der Grundliquordruck, der Druck-Volumen-Index und der Liquorresorptionswiderstand bestimmt. Der Grundliquordruck hat im Mittel $4,93 \pm 1,09$ mm Hg, der Druck-Volumen-Index im Mittel $0,0656 \pm 0,024$ ml und der Liquorresorptionswiderstand im Mittel 399 ± 216 mm Hg/ml/min betragen. Diese Daten waren bei beiden Rattenstämmen gleich.

Zur Überprüfung der morphologischen Beteiligung des Halslymphgefäßsystems an der lymphatischen Liquordrainage wurden bei 16 Tieren des Stammes LEW und 4 Tieren des Stammes BN einstündige Infusionen einer Tusche-Ringerlactatsuspension in die Cisterna magna durchgeführt. Die während der Tuscheinfusionen gemessenen maximalen Liquordrücke betragen im Mittel $61,7 \pm 13,7$ mm Hg. Das Halslymphgefäßsystem der Tiere wurde sowohl während als auch nach Abschluß der Tuscheinfusion präpariert und die Tuscheinfiltration der cervicalen Lymphknotengruppen im einzelnen untersucht. Bei beiden Rattenstämmen konnten konstant oberflächliche und tiefe Halslymphknoten dargestellt werden. Diese konnten funktionell in die oberflächlichen Lnn. mandibulares craniales und caudales und Lnn. parotidei und in die tiefen Lnn. retropharyngei und Lnn. cervicales profundi unterschieden werden. Die Lnn. mandibulares caudales und retropharyngei haben aufgrund einer frühzeitigen (d. h. innerhalb von 5 bis 10 Minuten) und hochgradigen Tuscheinfiltration eine primäre Beteiligung an der lymphatischen Liquordrainage gezeigt. Die Lnn. mandibulares craniales, Lnn. parotidei und Lnn. cervicales profundi zeigten aufgrund ihrer um ca. 5 bis 10 Minuten relativ langsamer und in variablen Graden eintretenden Tuscheinfiltration eine sekundäre Beteiligung an der lymphatischen Liquordrainage. Bei beiden Rattenstämmen konnten die gleichen Präparationsbefunde erhoben werden.

Zur Klärung des Lymphabflusses aus dem Halslymphgefäßsystem wurden bei drei Tieren des Stammes LEW Injektionen einer Methylenblaulösung in die einzelnen cervicalen Lymphknotengruppen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß auf beiden Halsseiten je ein oberflächlicher und ein tiefer Lymphstamm die Halslymphe zu den Venenwinkeln jeder Halsseite leiten. Die Lymphstämme haben ihren Ursprung im Bereich der Lnn. parotidei und im Bereich der Lnn. cervicales profundi. Diese anatomischen Befunde konnten bei den Ratten des Stammes BN intraoperativ bestätigt werden.

Bei 14 Ratten des Stammes LEW und 4 Ratten des Stammes BN wurden nach einstündiger intracisternaler Tuscheinfusion die Köpfe präpariert. Es konnte bei beiden Rattenstämmen gezeigt werden, daß die perineural aus dem Liquorraum abgeflossene Tusche hauptsächlich auf dem Weg über die nasale Submucosa und durch in der Rachenschleimhaut und im Bereich der Schädelbasis verlaufende Kollektoren dem Halslymphgefäßsystem zugeleitet wurde.

Auf den Grundlagen dieser Vorversuche wurde eine Methode zur operativen cervicalen Lymphblockade entwickelt. Mit dieser Methode wurden bei 8 Tieren des Stammes LEW und 2 Tieren des Stammes BN cervicale Lymphblockaden durchgeführt. 4 Tiere des Stammes LEW und 1 Tier des Stammes BN erhielten eine cervicale Kontrolloperation unter Schonung des Halslymphgefäßsystems. In zweitägigen Liquordruckmessungen über den Zeitraum einer Woche wurde bei diesen Tiergruppen der Effekt der cervicalen Lymphblockade auf die Liquordynamik überprüft. Nach dem Ende der Beobachtungszeit wurden einstündige intracisternale Tuscheinfusionen durchgeführt und die Kopfgewebe, das Halslymphgefäßsystem und das thoracolumbale Lymphgefäßsystem präpariert. Es konnte gezeigt werden, daß die chirurgische Blockade des Halslymphgefäßsystems nach einer Woche noch wirksam war. Im Lymphgefäßsystem des Halses und der Kopfgewebe hatte sich zu diesem Zeitpunkt eine progrediente gering- bis mittelgradige Lymphstase entwickelt. Im Bereich des Liquorraumes war es zu einer veränderten Tuscheverteilung gekommen, mit der Folge eines vermehrten Abflusses von Tusche in den spinalen Subarachnoidalraum. Im Vergleich zu den Kontrolltieren zeigte das lumbale Lymphgefäßsystem der lymphblockierten Tiere eine geringgradig vermehrte Tuscheinfiltration, am deutlichsten im Bereich der Lnn. sacrales hypogastrici. Die liquordynamischen Untersuchungen der lymphblockierten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren haben jedoch keine signifikant voneinander abweichenden Befunde gezeigt.

Nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen ist bei der Ratte der perineurale Abfluß beträchtlicher Mengen großmolekularer Liquorinhaltsstoffe in das cervicale und thoracolumbale Lymphgefäßsystem möglich. Die lymphatische Liquordrainage in das cervicale Lymphgefäßsystem erfolgt hauptsächlich auf dem Weg über die nasale Submucosa. Die lymphatische Liquordrainage spielt aufgrund ihrer Funktionsweise wahrscheinlich bei pathologischen Zuständen und in immunologischer Hinsicht eine Rolle. Sie ist jedoch bei der Ratte für die Physiologie des Liquorsystems nicht bedeutsam, da die cervicale Lymphblockade zu jedem Zeitpunkt liquordynamisch kompensiert wurde.

6. Summary

Angela Bockholt: Morphological and pathophysiological aspects of the dynamics of the rat cerebrospinal fluid system with special emphasis to the influence of a surgical cervical lymphatic blockade on cerebrospinal fluid dynamics.

* * *

The purpose of this study was to investigate the effect of a surgical blockade of the cervical lymphatic system on the dynamics of the cerebrospinal fluid system in male adult LEW/Ztm and BN/Ztm rats. For this investigation the anatomical and physiological conditions of the lymphatic cerebrospinal fluid (CSF) drainage in the rat had to be clarified and a suitable method for the surgical blockade of the rat cervical lymphatic system had to be developed.

A permanent catheter was implanted into the cisterna magna of 23 LEW and 6 BN rats and measurements of the CSF-pressure were done to evaluate the basic CSF-pressure (P_0), the pressure-volume-index (PVI) and the CSF-outflow resistance (R). The mean value of the P_0 was determined as 4,93 +/- 1,09 mm Hg, the mean value of the PVI as 0,0656 +/- 0,024 ml, and the mean value of the R as 399 +/- 216 mm Hg/ml/min. The rat strains did not differ in these values.

To investigate which parts of the cervical lymphatic system take part in the lymphatic CSF-drainage intracisternal infusions of India ink were performed on 16 LEW and 4 BN rats for one hour. During the ink infusions the CSF-pressure reached maximum mean values of 61,7 +/- 13,7 mm Hg. Both after and during the ink infusions the cervical lymphatic system was dissected and the ink-infiltration of the cervical lymph nodes was investigated in detail. In both rat strains constantly superficial and deep cervical lymph nodes were demonstrable. These could functionally be distinguished into the superficial Lnn. mandibulares craniales and caudales and Lnn. parotidei and the deep Lnn. retropharyngei and Lnn. cervicales profundi. As the Lnn. mandibulares caudales and the Lnn. retropharyngei showed an early (i. e. within 5 to 10 minutes) and significant ink-infiltration they proved to have a primary share in the lymphatic CSF-drainage. The Lnn. mandibulares craniales, Lnn. parotidei and Lnn. cervicales profundi showed variable degrees of ink-infiltration with a relative delay of about 5 to 10 minutes and therefore proved to have a secondary share in the lymphatic CSF-drainage. Both rat strains showed the same results.

To investigate the lymphatic drainage of the cervical lymphatic system methylene blue was injected into the cervical lymph nodes in 3 LEW rats. It could be shown that on both sides of the neck the cervical lymph is drained to the venous angles by one superficial and one deep lymphatic trunk. The lymphatic trunks originate at the locations of the Lnn. parotidei and the Lnn. cervicales profundi. These anatomical findings could intraoperatively be confirmed for the BN rats as well.

After one hour of intracisternal ink-infusions the skulls of 14 LEW and 4 BN rats were dissected. It could be demonstrated in both rat strains that the ink had drained from the CSF-compartment perineurally and mainly passed through lymphatic vessels within the

nasal submucosa, the pharyngeal mucosa and below the skull base to the cervical lymphatic system.

On the basis of these preliminary experiments a method for the surgical blockade of the cervical lymphatic system was developed. With this method cervical lymphatic blockades were surgically induced in 8 LEW rats and 2 BN rats. In 4 LEW rats and 1 BN rat sham operations were carried out without affecting the lymphatic system of the neck. Over the period of one week every two days the CSF-pressure was measured in both groups to investigate the effect of the cervical lymphatic obstruction on CSF-dynamics. After one week intracisternal ink-infusions were performed for one hour and the tissues of the head and the cervical and thoracolumbar lymphatic systems were dissected. It could be shown that after one week the cervical lymphatic blockade still was effective. A progressive low to medium-grade lymphostasis had developed within the lymphatics of the head and neck. The ink-distribution within the CSF-compartment had altered resulting in an increased drainage of ink into the spinal subarachnoid space. Compared to controls the lumbar lymphatic system of the rats that had been subjected to lymphatic blockade showed a slightly increased ink-infiltration, most distinctive at the location of the Lnn. sacrales hypogastrici. Regarding the evaluation of CSF-dynamics the rats that had undergone cervical lymphatic obstruction and the sham-operated controls displayed no significantly differing values.

As a result of this study the rat is capable of a considerable perineural drainage of large molecular substances from the CSF-compartment into the cervical and thoracolumbar lymphatic system. The lymphatic CSF-drainage into the cervical lymphatic system mainly follows the route through the nasal submucosa. Due to its functional ability the lymphatic CSF-drainage apparently is of possible pathological and immunological importance. Since a cervical lymphatic obstruction could be compensated by CSF-dynamics for the whole period of observation the lymphatic CSF-drainage in the rat is of no significant importance to the physiology of the cerebrospinal fluid system.