

Fisiopatología de la hidrocefalia idiopática de presión normal (parte 3): sistema glinfático

Oscar Solís Salgado¹, José Luis López Payares², Mauricio Ayala González³

¹Neurocirujano Pediatra, Adscrito al Servicio de Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica, Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE "Centenario de la Revolución Mexicana", Zapata Morelos. Profesor titular de la materia de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

^{2,3}Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos

*Correspondencia: Oscar Solís Salgado, email: oscar.solis73@yahoo.com.mx

Resumen

Las vías de drenaje solutos del sistema nervioso central (SNC) participan en el recambio de líquido intersticial con el líquido cefalorraquídeo (LIT-LCR), generando un estado de homeostasis. Las alteraciones dentro de este sistema homeostático afectará la eliminación de solutos del espacio intersticial (EIT) como el péptido β a y proteína tau, los cuales son sustancias neurotóxicas para el SNC. Se han utilizado técnicas experimentales para poder analizar el intercambio LIT-LCR, las cuales revelan que este intercambio tiene una estructura bien organizada. La eliminación de solutos del SNC no tiene una estructura anatómica propiamente, se han descubierto vías de eliminación de solutos a través de marcadores florecientes en el espacio subaracnoideo, cisternas de la base y sistema ventricular que nos permiten observar una serie de vías ampliamente distribuidas en el cerebro. El LCR muestra que tiene una función linfática debido a su recambio con el LIT a lo largo de rutas paravasculares. Estos espacios que rodean la superficie arterial así como los espacios de Virchow-Robin y el pie astrocítico junto con la AQP-4, facilitan la entrada de LCR para-arterial y el aclaramiento de LIT para-venoso dentro del cerebro. El flujo y dirección que toma el LCR por estas estructuras, es conducido por la pulsación arterial. Esta función será la que finalmente llevara a la eliminación de estas sustancias neurotóxicas. En base a la dependencia de este flujo para la eliminación de sustancias se propone que el sistema sea llamado " la Vía Glinfática". La bibliografía así como las limitaciones que se encuentran en esta revisión están dadas por la metodología de búsqueda que ha sido realizada principalmente en PubMed utilizando los siguientes términos Mesh: Cerebral Arterial Pulsation, the brain via paravascular, drainage of amyloid-beta, bulk flow of brain interstitial fluid, radiolabeled polyethylene glycols and albumin, amyloid- β , the perivascular astroglial sheath, *Brain Glymphatic Transport*.

Palabras clave: sistema glinfático, recambio LIT-LCR, drenaje del SNC, espacios paravasculares.

Aceptado: 16 febrero 2016

Pathophysiology of hydrocephalus idiopathic normal pressure (part 3) system glinfatico

SUMMARY

The drainage of solutes pathways of the central nervous system (CNS) involved in the exchange between the interstitial fluid and the cerebrospinal fluid (ISF-CSF), generating a state of homeostasis. Alterations in this homeostatic system, affects solute removal of the interstitial space as the β a peptide and tau protein which are neurotoxic substances for the CNS. It has been used Experimental techniques to analyze the exchange between the ISF-CSF, which reveal that this exchange has a well organized structure. Solute removal of the CNS doesn't have itself an anatomical structure by his own, it has been discovered pathways through fluorescent markers in the subarachnoid space, base cisterns and ventricular system that allow us to observe there's a widely number of pathways distributed in the brain. The knowledge of this shown us how the CSF has a lymphatic function due to the exchange with the ISF along the paravascular spaces. These spaces surrounding the arterial surface, the Virchow-Robin spaces an the AQP-4 contained in the astrocyte foot, facilitate the entry of CSF para-arterial and the clearance of para-venous ISF in the brain. The flow and direction the CSF that it makes by this brain structures is probably driven by the arterial pulsation. This function will be who leads the elimination of these neurotoxic substances. Based on the dependence of this flow for the substances elimination it has been proposed that the pathways system will called "the glymphatic pathway". The literature and the limitations found in this review are given by the method of search that has been conducted mainly in PubMed using the following terms Mesh: Cerebral Arterial Pulsation, the brain via paravascular, drainage of amyloid-beta, bulk flow of brain interstitial fluid, radiolabeled polyethylene glycols and albumin, amyloid- β , the perivascular astroglial sheath, Brain Glymphatic Transport.

Key words: : *lymphatic system, parts LIT-CSF, CNS drainage, paravascular spaces.*

Ruta paravascular (sistema glinfático) en el drenaje de LCR

El LCR del espacio subaracnoideo se mueve rápidamente dentro del cerebro a lo largo de una ruta paravascular que rodea arterias cerebrales penetrantes¹.

El intercambio de solutos dentro del LCR con el LIT, facilita la eliminación de estos solutos como el β A, esta vía denominada recien *sistema glinfático*.

Los espacios paravasculares o espacios de Virchow-Robin, son compartimentos que alojan LIT o LCR y que rodean la superficie vascular de vasos penetrantes del parénquima cerebral^{2,3,4,5}. Este proceso es central para mantener la homeostasis del ambiente extracelular. Jeffrey J. Iliff , et al; proponen que las arterias cerebrales aportan una vía anatómica que facilita la eficiencia en el recambio de LCR-LIT dentro del cerebro, y que la pulsación arterial aporta la fuerza

conductora para este proceso. En los estudios de Rennels, et al,^{6,7}; reportan que el LCR entra al cerebro a través de los espacios paravasculares que rodean a las arterias cerebrales y que existe un intercambio con el LIT circundante. Estudios actuales de Weller, Carare, et al,⁸, han sugerido que los solutos del LIT, como el β A son eliminados del cerebro en dirección opuesta a lo largo de las arterias cerebrales, viajando a través de la membrana basal entre las células de músculo liso vascular, dentro de la túnica media, aportan las bases para el depósito de β A a lo largo de las arterias penetrantes y leptomeningeeas en la angiopatía amiloide cerebral^{8,9}. Las observaciones donde la pulsatilidad arterial cerebral contribuye al recambio de LCR-LIT, sugiere la posibilidad que la reducción de la pulsatilidad arterial cerebral relacionada a la enfermedad cerebro-vascular y relacionada a la edad, puede contribuir de manera adicional a una falla en la eliminación de desechos intersticiales, incluyendo el β A en el cerebro de los ancianos⁸. En todas las enfermedades neurodegenerativas están asociadas

con trastornos en la acumulación de productos de desecho celular. De estos productos, las proteínas hiperfosforiladas son las más difíciles de eliminar.

El péptido β A y la proteína tau son agregados estables y son neurotóxicos en tales condiciones como la Enfermedad de Alzheimer (EA)¹⁰. La existencia de proteínas en el citosol, son liberadas en el espacio intersticial (EIT) del cerebro, para ser eliminadas por rutas de aclaramiento extracelular¹¹.

Iliff¹, utilizó microscopio de imagen de dos fotones en ratones vivos, a través de una ventana craneal, permitió observar directamente el movimiento de LCR a través del cerebro intacto. Esta técnica revela que el LCR se intercambia rápidamente con el LIT en el cerebro en una forma muy organizada, en una serie de tres elementos:

1. Ruta de entrada de flujo de LCR para-arterial.
2. Ruta de aclaramiento de LIT para-venoso.
3. Vía trans-astrocítica intracelular que acopla lados vías paravasculares extracelulares¹².



Figura 1: Representación de los diferentes componentes involucrados en el funcionamiento del sistema glinfático y sus alteraciones^{1,12}; EVC: enfermedad cerebrovascular, LIT: líquido intersticial, LCR: líquido cefalorraquídeo, EIT: espacio intersticial, β A: β -amiloide.

El LCR del SNC, juegan un papel importante en la eliminación de solutos dentro del cerebro¹². Los solutos intersticiales que serán eliminados por el flujo de volumen en la convexidad, cursan difusamente a través del tejido cerebral, y no a través de una estructura anatómica o funcional^{5,13,14}. Iliff, et al¹², evaluaron como el LCR entra al parénquima cerebral proveniente del compartimento intraventricular, usando una infusión de trazadores fluorescentes de diferentes pesos moleculares, inyectados intraventricular y a nivel de cisterna magna, en modelos de ratones vivos. Identificaron una serie de vías ampliamente distribuidas en el cerebro para el transporte de líquidos, las cuales incluyen la vía de entrada para-arterial de LCR subaracnoideo dentro del intersticio cerebral, seguido de la vía de aclaramiento o eliminación de LIT a través de las venas de drenaje de gran calibre.

El flujo de líquido intersticial entre estas vías de entrada y de eliminación dependen del movimiento de agua transastrocítico, y el continuo movimiento de líquidos a través de este sistema descrito, es crítico para la eliminación de solutos intersticiales del cerebro, incluyendo al β A^{15,16}. Existe una relación bien establecida entre el compartimento de LCR y el sistema linfático periférico¹⁷. En mamíferos, en promedio el 50 % de la inyección de albumina radiomarcada dentro del LCR, drena a los linfáticos cervicales a través de la lamina cribiforme, y el restante es eliminado a la circulación general por las granulaciones aracnoideas al SSS^{18,19,20}.

El reconocimiento de estas vías de drenaje nos refiere que el LCR tiene una función linfática a través de su recambio con el LIT cerebral a lo largo de los espacios paravasculares^{21,22}. Los estudios previos y los hallazgos de Iliff, et al, demuestran que más del 75 % de los trazadores inyectados en el intersticio cerebral, fueron eliminados al LCR subaracnoideo²³.

Los resultados de Iliff, et al¹², concuerdan con los de Rennels, et al^{6,7}, que observaron el rápido movi-

miento de moléculas de tamaño pequeño (40kD) a lo largo del cerebro a través de una vía paravascular.

Estos autores sugieren que el movimiento de agua astroglial dependiente de aquaporina 4 (AQP-4) que acopla la entrada de LCR para-arterial y el aclaramiento de LIT para-venoso dentro del cerebro. La AQP-4 facilita la entrada de LCR al espacio subaracnoideo gracias a los espacios para-arteriales dentro del intersticio cerebral, así como la eliminación de LIT^{5,14}.

Los espacios paravasculares que rodean la superficie arterial y los espacios de Virchow-Robin en los cuales estos vasos penetran y comprenden un compartimento físico y funcional distinto a través de los cuales el LCR entra con rapidez al cerebro. Este flujo de LCR es quizá conducido por la pulsación arterial^{7,24}; la dirección de la entrada de LCR al espacio para-arterial refleja la diferencia de presión de pulso entre la vía para-arterial y para-venosa.

El pie de los astrocitos perivasculares cubre por completo la microcirculación cerebral. Forman una barrera de alta resistencia a los fluidos y solutos que fluyen entre el compartimento para-vascular e intersticial²⁵. La AQP-4 abarca el 50 % en promedio de la superficie en la red capilar²⁶, y constituye una vía de baja resistencia para el movimiento de agua entre estos compartimentos. Iliff, et al¹², concluyen que el movimiento de agua astroglial, presumiblemente conducido por la presión hidrostática del flujo de volumen para-arterial, conduce el flujo de solutos del espacio paravascular al intersticio, también por transporte de solutos astroglial de una vía específica o a través de una hendidura intercelular entre el pie del astrocito.

El LCR subaracnoideo entra al intersticio y se mezcla con el LIT, ambos son eliminados con algún soluto asociado, incluyendo β A, a lo largo de la vía para-venoso específica. El β A soluble esta presente en el intersticio de cerebros jóvenes sanos así que los niveles de β A intersticial están

correlacionados con la carga de placas amiloides²⁷. Una gran proporción es eliminado por el flujo de volumen a lo largo del sistema de eliminación gliovascular más que el que localmente atraviesa la unidad neurovascular. El β A soluble esta presente en el LCR, puede ser eliminado por transporte a través de los plexos coroideos²⁸, así como por el volumen de retorno del LCR²². En ratones nulos de AQP-4 el volumen de flujo de β A marcado fue significativamente reducido comparado con el tipo salvaje, estos datos sugieren que el β A soluble intersticial es eliminado a lo largo de la vía gliovascular, una porción de β A dentro del compartimiento de LCR puede recircular a través del cerebro a lo largo de esta misma ruta.

La eliminación de β A esta deteriorada en la presentación temprana y tardía de la EA. Iliff, et al¹², han sugerido que el flujo de volumen de LIT facilitado por los canales de AQP-4 astroglial y denominado sistema glinfático, contribuye en una gran proporción a la eliminación de β A soluble, mayor al que previamente se pensaba^{29,30}. El descubrimiento de vasos linfáticos meníngeos sugiere otra ruta potencial en la eliminación de β A soluble³¹.

Con base a su dependencia en el flujo de agua glial y su función linfática en la eliminación de solutos intersticiales se propone que este sistema sea llamado la vía glinfática. Este reconocido modelo de drenaje inicialmente conduce al concepto de que el LCR tiene una función linfática a través de su recambio con el líquido intersticial cerebral a lo largo de espacios paravasculares⁷. En conclusión la eliminación o aclaramiento perivascular incluye dos grandes vías:

1. Vía de drenaje perivascular (para-arterial y para-venosa).
2. Vía de drenaje glinfático.

La vía de drenaje perivascular mueve sustancias de desecho dentro del espacio peri-arterial (localizado a lo largo de las células de músculo liso y la membrana basal capilar) y hacia el espacio

subaracnoideo en dirección opuesta al flujo sanguíneo. La vía glinfática elimina estas sustancias de desecho del EIT a través del parénquima cerebral y comprende tres unidades funcionales³²:

- a. El flujo de LCR, unidireccionalmente con el flujo sanguíneo, dentro del propio espacio-peri-arterial (entre la membrana basal de las células de músculo liso y la pia madre) donde los componentes de desecho del LCR cruzan los canales de AQP-4 astroglial que entran al parénquima cerebral. Los solutos de LCR serán eliminados en los canales o transportadores astrogliales, o pueden pasar a través de las hendiduras de los pies astrocíticos.
- b. El recambio LCR-LIT con el parénquima cerebral.
- c. Movimiento de LCR-LIT dentro del espacio perivascular de las venas de drenaje profundo. El flujo de desechos puede recircular con el LCR o eventualmente ser absorbido dentro del sistema linfático.

Postura corporal y transporte glinfático

El transporte a través de esta vía se ve influenciado por el nivel de conciencia, ya que durante el sueño o la anestesia, se expande el volumen del LIT cerebral (comparado con el estado de vigilia), resultando una eliminación de desechos más rápida³³.

En los humanos, como en otras especies, muestran diferentes posturas corporales durante el sueño, lo cual puede afectar el aclaramiento de solutos y sustancias neurotóxicas. En un modelo experimental con roedores anestesiados, utilizando un modelo dinámico para cuantificar el índice de eficiencia de recambio de LCR-LIT, llevado a cabo en posición supina, prona y lateral.

Su análisis mostro que el transporte glinfático fue más eficiente en la posición lateral comparado con la supina o prona. Los investigadores proponen que la postura más popular durante el sueño (lateral) esta involucrada con óptima eliminación de productos de desecho durante el sueño.

Referencias

1. Iloff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Deane, Rashid. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33(46): 18190-99.
2. Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran. 2000, 45: 50-60.
3. Ichimura T, Fraser PA, Cserr HF. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. *Brain Res* 1991; 545: 103-13.
4. Yamada S, DePasquale M, Patlak CS, Cserr HF. Albumin outflow into deep cervical lymph from different regions of rabbit. *Am J Physiol* 1991; 261: 1197-1204.
5. Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 2004; 45: 545-52.
6. 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; 326: 47- 63.
7. Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol* 1990; 52: 431- 9.
8. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008; 18: 253-66.
9. Hawkes CA, Hartig W, Kacza J, Schliebs R, Weller RO, Nicoll JA, et al. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 431- 43.
10. Nedergaard Maiken. Garbage Truck of the Brain. *Science* 2013; 340: 1529-30.
11. Walker LC, Diamond MI, Duff KE, Hyman BT. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. *J Am Med Assoc Neurol* 2013; 70: 304-10.
12. Jeffrey, Liff, Minghuan Wang, Yonghong Liao, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012; 4(147): 1-22.
13. Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, Patlak CS. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *Am J Physiol* 1981; 240: F319-28.
14. Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev* 2008; 88: 1277-1340.
15. Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73: 1-78.
16. Ball KK, Cruz NF, Mrak RE, Dienel GA. Trafficking of glucose, lactate, and amyloid- β from the inferior colliculus through perivascular routes. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 162-76.
17. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: Is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res* 2005; 2: 6.
18. Bradbury MW, Westrop RJ. Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *J Physiol* 1983; 339: 519-34.
19. Boulton M, Young A, Hay J, Armstrong D, Flessner M, Schwartz M, et al. Drainage of CSF through lymphatic pathways and arachnoid villi in sheep: Measurement of 125 I-albumin clearance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22: 325-33.
20. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 2004; 1: 2.
21. Flexner LB. Some problems of the origin, circulation and absorption of the cerebrospinal fluid. *Q Rev Biol* 1933; 8: 397-422.
22. Weed LH. The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Am J Anat* 1923; 31: 191- 221.

23. Szentistványi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol* 1984; 246: F835-44.
24. Hadaczek P, Yamashita Y, Mirek H, Tamas L, Bohn MC, Noble C, et al. The "perivascular pump" driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther* 2006; 14: 69-78.
25. Mathiesen TM, Lehre KP, Danbolt NC, Ottersen OP. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia* 2010; 58: 1094-1103.
26. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17: 171-80.
27. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011; 14: 750-6.
28. Crossgrove JS, Li GJ, Zheng W. The choroid plexus removes β -amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp Biol Med*. 2005; 230: 771-6.
29. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Traffic and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: 1-25.
30. Holmes C. Long-term effects of AB42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-23.
31. Gicobini E, Gold G. Alzheimer's disease therapy-moving from amyloid B to tau. *Nature Rev Neurol* 2013; 9: 677-89.
32. Frank L, Heppner, Richard M, Ransohoff, Burkhard Becher. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Rev Neurosci* 2015; 16: 358-72.
33. Hedok Lee, Lulu Xi, Mei Y. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci* 2015; 35 (31): 11034-44.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias