

## Glymfatický systém a jeho vztah k neurodegenerativním chorobám

Dynamika výměny živin a metabolických produktů mezi mozkomíšním mokem (CSF) a mozkovým parenchymem je dlouhodobě předmětem debat. Tradiční modely předpokládaly, že výměna těchto látek probíhá především difuzí poháněnou gradienty koncentrace rozpuštěných látek. V roce 2013 se objevila první publikace zmiňující „**glymfatický systém**“ (kombinace slov glie a lymfatický). Byl popsán jako síť pro odstraňování odpadních produktů z mozku, jejíž funkce závisí na gliových buňkách, přesněji astrocytech.

Tento systém má tři základní prvky - paraarteriální cestu přítoku CSF, paravenózní cestu odvádění intersticiální tekutiny (ISF) a intracelulární transastrocytární cestu, která spojuje dvě extracelulární paravaskulární cesty. CSF konkrétně prochází paraarteriálním prostorem, který obklopuje tepny; prostor je ohraničen zevním povrchem cévy a apikálními výběžky astrocytů. Vtok CSF do intersticiálního prostoru závisí na akvaporinových kanálech tvořených specifickým proteinem (akvaporin 4, AQP4), které jsou lokalizované na „koncových nožkách“ astrocytů. V intersticiálním prostoru dochází k výměně CSF s ISF a vektorové konvekční toky odvádějí odpadní produkty z tepen směrem k žilám. ISF a jeho složky poté vstupují do paravenózního prostoru, který je drénován do menigeálních lymfatických cév. Jejich objev v roce 2015 přispěl k objasnění další cesty odpadních produktů z mozku. Mozkové lymfatické cévy ve finále ústí do hlubokých krčních uzlin.

Objev glymfatického systému je důležitým mezníkem v oblasti neurověd a v poslední době je mu věnována řada odborných publikací. Glymfatický systém je klíčový pro odstraňování amyloidu beta, tau proteinů a dalších metabolických zplodin a bylo potvrzeno, že jeho abnormální funkce úzce souvisí s patologickými mechanismy různých onemocnění spojených s kognitivním postižením.

Fyziologická funkce tohoto systému je ovlivněna řadou faktorů. **Dýchání** a **arteriální pulzace** jsou v současnosti považovány za hlavní hnací síly proudění tekutin v glymfatickém systému. **Arteriální pulzace** podporuje vtok CSF do mozkového parenchymu, **dýchací pohyby** naopak působí jako nasávání ISF a podporují odtok z mozkového parenchymu.

**Spánek** byl identifikován jako další klíčový faktor ovlivňující čistící funkci glymfatického systému. Během spánku se zvětšuje objem intersticiálního prostoru až o 60 %, což souvisí se zvýšeným přílivem CSF do mozkové tkáně. Výzkumy ukázaly, že látky rozpuštěné v ISF se během spánku odstraňují dvakrát rychleji, zatímco spánková deprivace významně snižuje glymfatickou aktivitu. Tento náález je v souladu s tradiční teorií, že spánek pomáhá eliminovat metabolický odpad a udržovat homeostázu.

Funkci glymfatického/lymfatického systému mohou významně ovlivnit **anestetika**, vzhledem k tomu, že k jejich nežádoucím účinkům patří potlačení dýchacích, oběhových a termoregulačních mechanismů. Nejsou ale u všech anestetik stejné. Např. dlouhodobá expozice isofluranu byla prokázána jako potenciálně neurotoxická. Může způsobit depolarizaci aquaporinových (AQP4) kanálů s následnou poruchou proudění CSF a ISF. Některá anestetika ale naopak mohou funkci glymfatického systému zlepšit (dexmedetomidin).

Je zajímavé, že funkci glymfatického systému ovlivňuje také **poloha těla**. Dynamická magnetická rezonance (MRI) a dynamická simulace s kontrastem odhalily, že efektivita transportu glymfatického systému je vyšší v pozici na boku než v polohách na zádech a břiše.

V posledních letech stále více studií dokumentuje možnou souvislost mezi glymfatickou dysfunkcí a kognitivním postižením u **Alzheimerovy choroby, cévní kognitivní poruchy i Parkinsonovy choroby**. Patrně se podílí také na **stárnutím podmíněném kognitivním deficitu a perioperační neurokognitivní poruše**.

**Vizualizace a kvantifikace glymfatického systému** může přispět ke včasné diagnóze poruch spojených s glymfatickou dysfunkcí a tím umožnit včasné zahájení léčby ke zlepšení prognózy těchto onemocnění. Může navíc poskytnout prostředek k měření účinnosti léčby. V současnosti jsou nejčastěji používanými zobrazovacími technikami ke studiu glymfatického systému pozitronová emisní tomografie (PET) a magnetická rezonance (MRI). Významným parametrem pro diagnostiku a sledování pacientů s Alzheimerovou chorobou a dalšími neurologickými poruchami je zobrazení perivaskulárních prostorů (PVS). Dilataci PVS pozorovanou na MRI lze považovat za biomarker glymfatické dysfunkce a akumulace amyloidu. Podrobnější zobrazení glymfatického systému umožňuje MRI s intrathekální injekcí kontrastních látek na bázi gadolinia, které ale mohou způsobit závažnou neurotoxicitu.

Neinvasivní metodou bez potřeby kontrastní látky pro detekci glymfatického systému je difúzní tenzorové zobrazování podél perivaskulárního prostoru (DTI-ALPS – Diffusion Tensor Image Analysis Along the Perivascular Space). Studie využívající technologii DTI-ALPS odhalila, že glymfatická aktivita u pacientů s kognitivním postižením byla významně snížena.

#### **Terapeutické cíle pro kognitivní poruchy zaměřené na ovlivnění glymfatického systému.**

Jak již bylo zmíněno výše, glymfatický systém se podílí na patogenezi mnoha neurologických onemocnění. Vědci proto doufají, že se stane terapeutickým cílem pro léčbu těchto chorob onemocnění.

Jako jedna z metod se nabízí **modulace struktury spánku** vzhledem k prokázanému zvýšení clearance amyloidu beta v průběhu nonREM fáze hlubokého spánku.

Dalším terapeutickým cílem by mohly být aquaporinové kanály AQP4. Preklinické studie na myším modelu prokázaly pozitivní efekt **akcelerátoru AQP4 - TGN-073**. Tento přípravek zrychlil obrat značené vody v perivaskulárním prostoru.

Experimentálně se ověřuje také ovlivnění meningeálních lymfatických cév podáváním vaskulárního endoteliálního růstového faktoru **VEGF-C**.

V klinické medicíně se začínají realizovat **ultramikroskopické chirurgické zákroky**, které by měly cestou lymfovenózních anastomóz zlepšovat mozkový lymfatický oběh a podpořit odstraňování metabolitů z mozku s cílem zlepšit kognitivní funkce, zmírnit projevy neurodegenerace a dosáhnout klinického cíle zmírnění nebo dokonce vyléčení Alzheimerovy choroby.

Řada publikací se také věnuje podpoře glymfatické cirkulace a její očistné funkce cestou konzervativních léčebných metod a režimových opatření. Jako zajímavá možnost se jeví využití **cílené manuální lymfodrenáže v oblasti hlavy a krku**.

V souhrnu lze říci - chápání funkce glymfatického systému je staré jen o něco více než deset let, ale otevřelo nové směry pro zkoumání mechanismů kognitivního postižení. Vývoj účinné metody pro zlepšení glymfatické cirkulace je žádoucím terapeutickým cílem. Tato strategie má potenciál otevřít novou kapitolu v diagnostice a léčbě kognitivního postižení. Další intenzivní výzkum

a interdisciplinární spolupráce jsou ovšem nutné k přechodu od "mechanistické analýzy" k "přesné intervenci".

Připraveno podle:

*He Z, Sun J*

**Clearance mechanisms of the glymphatic/lymphatic system in the brain: new therapeutic perspectives for cognitive impairment.**

*Cogn Neurodyn.* 2025 Dec;19(1):111.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41376656/>

*Ding J, Zhao C, Hao X, Jiao H.*

**Glymphatic and meningeal lymphatic dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic perspectives.**

*Alzheimers Dement.* 2025 Oct;21(10):e70709.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41152198/>

*Bartlett MJ, Erickson RP, Frye J, Doyle KP, Pires PW, Witte MH.*

**Manual lymph drainage massage of the head and neck improves cognition and reduces pathological biomarkers in the 5x-FAD mouse model of Alzheimers disease.**

*bioRxiv [Preprint].* 2025 Aug 12:2025.08.08.669361.

*Full-texty prvních dvou článků jsou volně přístupné na PubMed*

*(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) a lze v nich najít obrázky a názorná schémata glymfatického systému.*