

# Aju glümfaatileine süsteem, uni ja kognitiivne võimekus: narratiivne lühiülevaade

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Aju kaal on umbes 2% inimese kehakaalust, kuid aju kasutab ca 20% kogu organismi ainevahetuseks vajalikust hapnikust ja glükoosist. Sellise kõrge metaboolse aktiivsuse korral peab rakkude homeostaasi tagamiseks olema efektiivne rakkudest ainevahetuse jääkproduktide eemaldamise tee, kuid lümfisüsteem, mis täidab seda ülesannet organismi teistes kudedes, ajus puudub (1). Viimaste kümnendite jooksul avaldatud uurimustes on kirjeldatud ajust ainevahetuse jääkproduktide eemaldamise teena glümfaatilist süsteemi, mis täidab lümfisüsteemi ülesannet ajus. Glümfaatileine süsteem toimib aktiivselt sügava une faasis ja seega on uni vajalik aju n-ö puhastamiseks ainevahetuse jääkproduktidest. Glümfaatilise süsteemi häired on oluliseks komponendiks kognitiivsete häirete ja dementsuse patogeneesis

## AJU GLÜMFAATILINE SÜSTEEM

Tänapäevaste arusaamade kohaselt siseneb liikvor subarahnoidaalruumist penetreeruvaid artereid, arterioole ja kapillaare ümbritsevasse perivaskulaarsesse ruumi (Virchow-Robini ruum) ning seguneb astrotsüütide pinna-valgu akvaporiini 4 vahendusel aju interstitsiaalse vedelikuga, kuhu kogunevad rakkude ainevahetuse jääkproduktid. Edasi väljutatakse segunenud liikvor veenuleid ja veene ümbritseva perivaskulaarse ruumi kaudu süsteemsesse venoosesse ringesse (2). Kirjeldatud on ka lümfisooni aju kõvakelmele ning kraniaalnärvide tuppel. Ilmselt eemaldatakse segunenud liikvor osaliselt ka otseselt kaela pindmis-

tesse ja süvadesse lümfisõlmedesse (3).

Glümfaatilist süsteemi kirjeldas esimest korda USA Rochesteri ülikooli rahvusvaheline uurimisgrupp hiirtel. Fluorestseeruva märkaine subarahnoidaalsesse ruumi süstimise järel oli kahefoonilise ergastusmikroskoopia abil võimalik jälgida liikvori liikumist perivaskulaarses arteriaalses ja venoosses ruumis ning aju parenhüümis (4). Liikvori voolu tagavad arterite pulsatsioonid, venoosse rõhu muutused seoses sisse- ja väljahingamisega ning see vool sõltub ka pea asendist. Uuringutega näidati, et aju parenhüümi väljutatud interstitsiaalse ruumi vedelikuga segunenud liikvor eemaldab aju parenhüümi valgulised ning toksilised rakkude ainevahetuse jääkproduktid, sealhulgas beeta-amüloidi. Beeta-amüloidi ladestumist rakkudesse seostatakse Alzheimeri tõve kujunemisega (5). Kuna kirjeldatud süsteemis osalevad gliiarakud ning süsteem funktsioneerib analoogselt lümfisüsteemiga, hakati seda nimetama glümfaatiliseks süsteemiks (gliaalne + lümfiaatileine), nimetuse autor on Rochesteri uurimisgrupi juht, Taani neuroteadlane Maiken Nedergaard (2).

Glümfaatilise süsteemi voolutee, perivaskulaarne ruum, on jälgitav ainult *in vivo* uuringutes. Fikseeritud histoloogilises preparaadis on perivaskulaarne ruum tühi ja kollabeerunud (2). Andmed glümfaatilise süsteemi ehituse ja toimimise kohta on senini saadud peamiselt uuringutega katseloomadel. Glümfaatilisele süsteemile iseloomulikku liikvori perivaskulaarset voolu aju parenhüümis inimesel kirjeldati

2018. aastal. Dünaamilisel magnetomograafilisel (MRT) uuringul oli võimalik jälgida subarahnoidaalruumi viidud kontrastaine gadobutrooli jaotumist ajus tervetel ja dementsusega isikutel. Dementsetel isikutel oli kontrastaine jaotumine ajus tunduvalt aeglasem (6).

## GLÜMFAATILINE SÜSTEEM TOIMIB AKTIIVSELT UNE AJAL

Kolmandiku oma eluajast inimene magab. Unel on fundamentaalne bioloogiline roll, kuid paljud unega seotud organismi funktsioonid on senini ebaselged. Une ajal väheneb aju energiatarve vaid 25% võrra, uni ei ole lihtsalt aju passiivne olek (8). Viimase kümnendi uurimustega on selgunud mitmed une ja aju glümfaatilise süsteemi omavahelised seosed, mis aitavad paremini mõista une funktsioone.

Xie ja kaasautorid uurisid hiirtel aju glümfaatilise süsteemi aktiivsust, jälgides kahefoonilise mikroskoopia abil märkaine tetraemütüülammooniumi difusiooni ajus. Uuringust ilmnes, et anesteesia ja une ajal laienes interstitsiaalne ruum ning liikvori vool ja liikvori segunemine interstitsiaalse vedelikuga kiirenes, samuti kiirenes beeta-amüloidi kliirens interstitsiaalsest ruumist. Autorid järeldasid, et une ajal glümfaatileine süsteem aktiveerub, et eemaldada ajust potentsiaalselt neurotoksilisi ainevahetuseprodukte (8). Mitmete autorite edasiste uuringutega katseloomadel ja inimestel selgitati, et glümfaatileine süsteem on maksimaalselt aktiivne sügava une (mitte-REM-une 3. faasi ehk nREM-3) ajal, mida iseloomustab

sügav aeglane hingamine ja aeglased lained elektroentsefalogrammil (9).

nREM-3 moodustab ca 10–25% terve noore inimese uneajast ning see esineb enamasti õhtupoole ööd, harvemini päevase une ajal (10). nREM-3 tüüpi aeglase lainetega une võivad katseloomadel tekitada ka mõned anesteetikumid, näiteks deksmedetomidin, samas isofluraan ja ketamiin aeglase lainetega und ei tekita (9, 10). Seega on erinevatel anesteetikumidel erinev mõju glümfaatilise süsteemi aktiivsusele. Neuromodulaator noradrenaliin on seotud ärkvelolekuga ja pärsib glümfaatilise süsteemi aktiivsust ning ka liikvori produktsiooni, mõjutades glümfaatilise süsteemi aktiivsust aeglase lainetega unega võrreldes vastupidises suunas (9).

Hinnanguliselt eemaldatakse 60% valgulistest ja teistest vees lahustuvatest aju ainevahetuse jääkidest ajast glümfaatilise süsteemi kaudu. Oluline on, et sel teel eemaldatakse beeta-amüloidi ja tau-valgu lahustunud vormid, mis on neurotoksilised ning mille ladestumist aju rakkudes seostatakse Alzheimeri tõve kujunemisega (11).

Mittepiisava pikkusega ja häiritud uni soodustab ainevahetuse jääproduktide kogunemist ajukoos. Uuringus 20 terve täiskasvanud vabatahtlikuga ilmnes, et ühe magamata öö järel oli paremas hipokampus ja talamuses beeta-amüloidi hulk oluliselt suurem võrreldes selle hulga neis struktuurides tavaliselt magatud öö järel (12). Sarnaseid tulemusi on saadud ka eksperimentides katseloomadega. Need tulemused kinnitavad juba 1982. aastal esitatud hüpoteesi, et une tarve ja uinumine on mõjutatud ühelt poolt ööpäevasest rütmist

ning teiselt poolt aju homeostaasi säilitamiseks vajalikest protsessidest. Lühidalt – magamatus tingib vajaduse uinuda (13).

## GLÜMFAATILISE SÜSTEEMI AKTIIVSUST MÕJUTAVAD TEGURID

Vananedes väheneb glümfaatilise süsteemi aktiivsus märgatavalt. Uneaeg lüheneb, uni on katkendlik ja nREM 3. faasi une aeg lüheneb. Vanusega seoses väheneb ka liikvori produktsioon ja ajuarterite elastsus ning nende pulsatsioonid muutuvad pindmisteks. Seetõttu halveneb liikvoringe perivaskulaarses ruumis ning akvaporin-4 hulk ja selle polarisatsioon väheneb. Vanemas eas halvenevad kognitiivsed võimed ning kujuneb sagedamini dementsus ja teised neurodegeneratiivsed häired (13, 14). Glümfaatilise süsteemi kontseptsiooni kohaselt on selle põhjus süsteemi võimetuses eemaldada ajast neurotoksilisi ainevahetuseprodukte. Glümfaatilise süsteemi häirega seostatakse ka kognitiivse võimekuse halvenemist ajutrauma, insuldi, obstruktiivse uneapnoe, arteriaalse hüpertensiooni, 2. tüüpi diabeedi ning mitmesuguste neurodegeneratiivsete haiguste korral. Oluline osa glümfaatilise süsteemi häirete tekkel on akvopotiin-4 depolarisatsioonil, unehäiretel, ajuveresoonte elastsuse vähenemisel ja liikvoringe häiretel (13).

Aju glümfaatilise süsteemi kontseptsioon avab uued vaatenurgad une bioloogilise tähenduse, aju metabolismi produktide evakuatsiooni ning kognitiivsete häirete patogeneesi uurimiseks ja mõistmiseks. Glümfaatilise süsteemi funktsioneerimist on senini uuritud enamasti katseloomadel, kuid inimestel

tehtud uuringud kinnitavad, et metabolismi jääproduktide eemaldamine liikvori ja interstitsiaalse vedeliku segunemise teel ning selle ajast eemaldamine perivaskulaarse tee kaudu funktsioneerivad samadel põhimõtetel, nagu katseloomadel leitud. Magamata öö järel kuhjuvad inimajus metabolismi valgulised jääproduktid nagu beeta-amüloid ja tau-valk sarnaselt katseloomadel leitud. See kinnitab öise une olulisust aju glümfaatilise kliirensi ja ilmselt ka kognitiivse võimekuse säilitamisel inimesel (13).

## KIRJANDUS

- Zhang L, Chopp M, Jiang Q, Zhang Z. Role of the glymphatic system in ageing and diabetes mellitus impaired cognitive function. *Stroke Vascuol Neuro* 2019;4:e000203.
- Natale G, Limanaqi F, Busceti C, et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS. *Front Neurosci* 2021;15:639140.
- Aspelund A, Antila S, Pronlux ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212:991–9.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012;4:147ra111.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013;33:18190–9.
- Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *J Clin Insight* 2018;3:e121532.
- Jessen NA, Finmann Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res* 2015;40:2583–99.
- Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342:373–7.
- Hauglund NL, Pavan C, Nedergaard M. Cleaning the sleeping brain – the potential restorative function of the glymphatic system. *Curr Opin Physiol* 2020;15:1–6.
- Reddy OC, van der Werf YD. The sleeping brain: harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci* 2020;10:868.
- Komaroff AL. Does Sleep Flush Wastes From the Brain? *JAMA* 2021;325:2153–5.
- Shori-Kajori E, Wang GJ, Wiers CE, et al.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:483–8.
- Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science* 2020;370:50–6.
- Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurol Res Pract* 2021;3:5.