

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/347325210>

Il sistema g-linfatico cerebrale: istruzioni per l'uso

Article in PNEI REVIEW · November 2020

DOI: 10.3280/PNEI2020-002005

CITATIONS

0

READS

14

2 authors, including:



Attilio Cavezzi

Eurocenter Venalinf, San Benedetto del Tronto, Italy

97 PUBLICATIONS 2,938 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



New perspectives in Phlebology and Lymphology [View project](#)



New Perspectives in Phlebology and Lymphology [View project](#)

Direttore Francesco Bottaccioli

pneireview

Rivista della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia



2

2020

Pandemia. Cambiare per non soccombere

Integrated Care Science

FrancoAngeli

Scienza della Cura Integrata

Il sistema g-linfatico cerebrale: istruzioni per l'uso

G-Lymphatic System In The Brain: Instructions For Use

Paolo Zamboni*, Attilio Cavezzi**

Ricevuto il 7 settembre 2020, accettato il 14 settembre 2020

Il ruolo del drenaggio cerebrale nella patogenesi delle malattie neuroinfiammatorie/neurodegenerative rimane in gran parte sconosciuto. Molto recentemente è stato identificato un vero e proprio sistema linfatico del sistema nervoso centrale (SNC). Una componente rilevante è costituita dal cosiddetto sistema g-linfatico (nomenclatura derivata dal ruolo fondamentale della glia) del cervello, che consente di drenare il liquor cerebro-spinale e l'accumulo di macromolecole e tossine dal parenchima cerebrale rispettivamente al sistema venoso ed ai linfatici meningei e cervicali profondi. Queste recenti scoperte consentono ora di ipotizzare un ruolo cruciale del sistema di drenaggio emo-linfatico del SNC nella neuroinfiammazione e/o nella neurodegenerazione. In questo articolo vengono riportate le conoscenze più attuali che legano la fisiopatologia del sistema g-linfatico del SNC alle patologie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer, sclerosi multipla, ecc.). Vengono infine esposte possibilità e limiti di alcune opzioni terapeutiche, in ottica Pnei, mirate al miglioramento del flusso della linfa cerebro-spinale.

Parole chiave: Sistema g-linfatico, Fluido cerebrospinale, Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Malattie neurodegenerative.

The role of brain drainage in the pathogenesis of neuroinflammatory/neurodegenerative diseases is largely unknown. Recently, in the central nervous system (CNS) the so-called g-lymphatic system (nomenclature derived from the fundamental role of the glia) has been identified. It allows the drainage of the cerebrospinal fluid, peptides and toxins respectively into the venous system and the meningeal and deep cervical lymphatics, as demonstrated in the last few years. Such recent discoveries now allow to hypothesize a crucial role of the hemo-lymphatic drainage system of the CNS in the process of neuroinflammation and/or neurodegeneration. This article reports the most current knowledge that links the pathophysiology of the g-lymphatic system of the CNS to neurodegenerative diseases (Parkinson's, Alzheimer's, multiple sclerosis, etc.). Finally, the possibilities and limits of some therapeutic options, from a Pnei point of view, aimed at improving the flow of the cerebro-spinal lymph are exposed.

Keywords: G-lymphatic system, Cerebrospinal fluid, Alzheimer's, Parkinson's, Multiple sclerosis, Neurodegenerative diseases.

*Centro di riferimento Regione Emilia Romagna per le malattie venose e linfatiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. Mail: zambo@unife.it

**Eurocenter Venalinfia, San Benedetto del Tronto (AP). Mail: info@cavezzi.it

Introduzione

In generale, la scienza è stata considerata una base della conoscenza in continua evoluzione (Know, 2018); questo attiene ancor più probabilmente alla scienza linfologica, vera e propria Cenerentola delle discipline vascolari, e alle malattie neurodegenerative (MND). All'opposto è stato sempre più riconosciuto un ruolo fondamentale del sistema linfatico nella fisiopatologia della stragrande maggioranza delle patologie croniche degenerative, infiammatorie in primis.

Patologie come neurodegenerazione (Alzheimer, Parkinson, sclerosi multipla, demenza vascolare, ecc.), cancro, malattie autoimmuni, disordini metabolici, patologie cardiovascolari, infezioni dipendono anche dalla funzionalità di vasi ed organi linfatici (Cueni and Detmar, 2008; Franceschi and Campisi, 2014; Mortimer and Rockson, 2014; Rockson, 2012). Più in generale, lo stesso inflamming (infiammazione cellulare cronica di basso grado), processo alla radice della senescenza cellulare e dell'invecchiamento, sembra riconoscere nei cambiamenti aging-correlati anatomo-funzionali del sistema linfatico un co-fattore importante (Rockson, 2012).

La psiconeuroendocrinoimmunologia (Pnei) studia l'interazione bidirezionale psico-organica mente-corpo e, in questa visione paradigmatica della salute e della malattia, la rete morfo-funzionale di vasi linfatici, linfonodi e altri organi linfatici gioca un ruolo fondamentale (Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G., 2017).

Il sistema nervoso centrale (SNC) rappresenta un ambito ove il ruolo del sistema veno-linfatico sembra di primaria importanza. Ne scaturisce una visione innovativa della fisiopatologia delle MND, che include fra i possibili fattori concausali un'insufficienza del drenaggio emo-linfatico, con accumulo di composti tossici tissutali.

Fondamentalmente, la ricerca scientifica ha dimostrato che il sistema linfatico da un lato drena macromolecole, fluidi, prodotti di degradazione dal SNC verso il torrente venoso, ma dall'altro veicola dentro e fuori il SNC cellule immunitarie, neuropeptidi e fattori biochimici di comunicazione con il resto dell'organismo.

Oltre 200 anni fa Mascagni descrisse la presenza del sistema linfatico nello spazio subaracnoideo (Sandrone *et al.*, 2019), ma è stato poi il lavoro del gruppo di Kipnis che ha confermato la presenza e la rilevanza clinica del sistema linfatico nel SNC (Louveau *et al.*, 2015, 2018). Va ricordato che già Földi, eminente linfologo, all'inizio degli anni '80 aveva comunque postulato la presenza di una "encefalopatia ed oftalmopatia linfostatica" (Földi, 1975, 1996). Negli ultimissimi anni varie pubblicazioni hanno poi meglio precisato il possibile ruolo del deficit di drenaggio linfo-venoso nel ristagno di macromolecole tossiche tissutali in corso di MND (Benveniste *et al.*, 2019; Simka, 2015; Sun *et al.*, 2018; Zamboni, 2015).

Fluidi e barriere nel cervello

I fluidi nel cervello sono costituiti da liquido intracellulare (60-70%), liquido interstiziale o extracellulare (10-20%), sangue (10%) e fluido cerebrospinale (FCS) (10%) (Thrane *et al.*, 2014). Il sangue viene separato dai fluidi interstiziali e dal liquido cerebrospinale rispettivamente dalla barriera ematoencefalica e dalla barriera emato-liquido cerebrospinale. I fluidi possono pertanto diffondere nei tessuti cerebrali praticamente solo dagli spazi perivascolari, noti come spazi di Virchow-Robin, a loro volta suddivisi in spazi periarteriolari e perivenulari (Zamboni, 2015). Entrambi gli spazi perivascolari sono riempiti con FCS e delimitati da uno strato di cellule leptomeningee. Gli spazi perivascolari si trovano tra le cellule endoteliali ed i piedi degli astrociti (Figura 1) (Zamboni *et al.*, 2018). Diversamente dall'unità microcircolatoria classica, nel SNC tutte le arteriole, i capillari e le venule sono circondate da estremità vascolari astrocitarie che creano la parete esterna dello spazio perivascolare con i caratteristici canali dell'acqua, che esprimono una proteina denominata acquaporina-4 (AQ4) (Figura 1). I canali AQ4 permettono la diffusione del FCS dagli spazi perivascolari di Virchow-Robin all'interstizio del parenchima cerebrale.

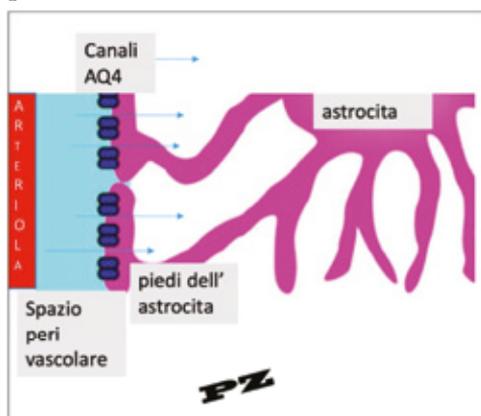


Figura 1. Spazi perivascolari, piedi degli astrociti, e canali dell'acquaporina-4

Il FCS viene ultrafiltrato nel capillare fenestrato del plesso corioideo nello spazio subaracnoideo; dallo spazio subaracnoideo, il FCS viene condotto negli spazi perivascolari di Virchow-Robin mediante: a) la pulsatilità arteriosa delle adiacenti arteriole, b) la respirazione e c) i gradienti di pressione fra il FCS e le venule adiacenti agli spazi perivascolari. Minore la pressione idrostatica nelle venule, maggiore sarà il liquido riassorbito dall'interstizio e dal FCS verso il sistema venoso (Oresković and Klarica, 2010). Quindi, secondo questa nuova visione viene modificato il vecchio concetto che prevedeva un rigido circuito del FCS, con inizio nei plessi corioidei, un traguardo finale nelle granulazioni di Pacchioni, ed un riassorbimento del FCS nel seno venoso sagittale della dura madre. In realtà il FCS e il liquido interstiziale interagiscono continu-

amente lungo l'intero percorso, in dipendenza dalle forze idrostatiche e osmotiche vigenti nei diversi compartimenti dell'encefalo.

Il sistema g-linfatico del cervello

Il trasporto del FCS presente negli spazi perivascolari adiacenti al polo arteriolare nell'interstizio del parenchima cerebrale è facilitato dai canali dell'acqua AQ4, espressi in un'area altamente polarizzata nelle estremità astrocitarie che foderano il sistema vascolare cerebrale (Figura 1) (Iliff and Nedergaard, 2013; Iliff *et al.*, 2012). Il FCS diffonde nel parenchima cerebrale come un fiume che lentamente tracima in un terreno declive, entrando nell'interstizio e procedendo all'interno del tessuto in direzione degli spazi peri-venulari (Figura 2). Il liquido interstiziale viene raccolto nello spazio peri-venoso da dove defluisce dal cervello verso il sistema linfatico cervicale (Murtha *et al.*, 2014), ma anche (secondo il gradiente di pressione) al sistema venoso cerebrale (Zamboni *et al.*, 2018). Il flusso dei vasi linfatici e linfonodi cervicali profondi e superficiali confluisce infine nel dotto toracico a sinistra, e nei conduttori linfatici maggiori a destra, rientrando così definitivamente nel sistema ematico venoso cardiopeto.

Questo sistema di flussi convettivi attraverso canali gliali AQ4 all'interno del parenchima cerebrale, con scambio rapido di FCS e liquido interstiziale, è stato definito sistema g-linfatico, in virtù sia della sua equivalenza funzionale con il sistema linfatico nel resto del corpo, che della sua costituzione cellulare, tipica della glia (Figura 2).

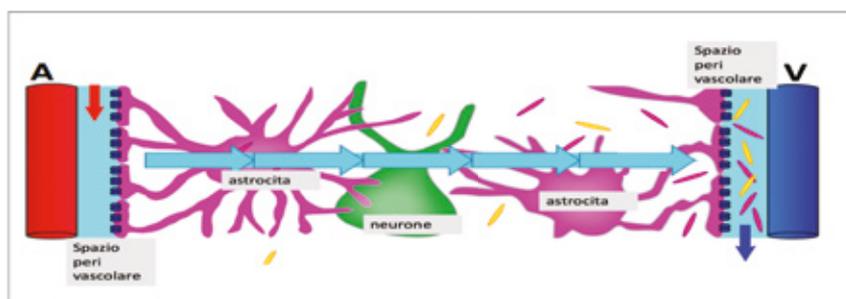


Figura 2. Sistema g-linfatico cerebrale. Il FCS viene spinto nel parenchima cerebrale dalla pulsabilità del polo arteriolare, adiacente allo spazio perivascolare. Nell'interstizio si mescola al liquido interstiziale ed a peptidi ed alle macromolecole di scarto metabolico (barrette colorate). Il flusso convettivo drena verso il polo venoso dello spazio vascolare per motivi osmotici, di gradiente pressorio favorevole per la ridotta pressione venosa, ed infine per l'incremento della negatività pressoria endotoracica operato ritmicamente dal respiro. Legenda: A = polo arteriolare dello spazio perivascolare. V = polo venulare dello spazio perivascolare. I "bastoncini" colorati nell'interstizio simboleggiano le macromolecole che possono essere drenate verso il polo venulare (modificato con permesso Elsevier da Zamboni *et al.*, 2018).

Nel 2012, la dinamica del sistema g-linfatico è stata caratterizzata per la prima volta in vivo nei topi, seguendo il FCS con traccianti fluorescenti iniettati nella cisterna magna. Gli autori evidenziarono come i traccianti del FCS entrassero nel parenchima attraverso gli spazi Virchow-Robin, paralleli alle arteriole penetranti. Ugualmente, fu dimostrato che il drenaggio dei traccianti avveniva rapidamente dal cervello, principalmente lungo le vene centrali profonde e le vene rinali caudali laterale-ventrale (Iloff *et al.*, 2012).

Ulteriori modelli sperimentali hanno di recente confermato questi dati, nonché la connessione fra il sistema g-linfatico ed i vasi linfatici meningei, a loro volta riccamente anastomizzati con vie di drenaggio linfatico extracraniche (Da Mesquita *et al.*, 2018).

Fisiopatologia del drenaggio venoso e linfatico e connessioni con il sistema immunitario

Negli ultimi 10 anni è stato descritto un quadro noto come insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI), dove le vene cerebrali ad alta portata, giugulari interne ed azygos, risultano compresse, e/o ipoplasiche, e/o con valvole difettose ostacolanti il flusso venoso (Zivadinov *et al.*, 2014). L'ovvia compromissione della portata di flusso ematico in uscita dal SNC, per quanto vicariata da circoli collaterali, determina significativi aumenti di pressione endovenosa (Zamboni *et al.*, 2020). Numerosi modelli matematici del circolo cerebrale, oltre che studi clinici, dimostrano come un leggero aumento di pressione nelle vene cerebrali possa determinare un allargamento degli spazi peri-venosi e una ridotta dinamica del FCS (Gadda *et al.*, 2015). Si comprende così come la diffusione del FCS nel parenchima cerebrale, tra lo spazio peri-arterioso e quello peri-venoso, possa essere compromessa dall'innalzamento della pressione venosa. Nella sindrome JEDI è stata per la prima volta registrata nell'uomo la dipendenza della pressione e del segnale dell'onda intracranica del FCS con il flusso e la pressione giugulare (De Bonis *et al.*, 2019). Di fatto, uno squilibrio fra queste componenti microcircolatorie venolinfatiche mina i delicati meccanismi fisiologici della funzione glinfatica in toto, con accumulo interstiziale di macromolecole peptidiche o vari prodotti di degradazione metabolica. Quest'ultimo processo rappresenta di per sé un forte stimolo infiammatorio e innesca l'infiltrazione di macrofagi, linfociti e cellule del processo immuno-infiammatorio. Dati di letteratura dimostrano come pazienti affetti da CCSVI possano essere più facilmente soggetti a sclerosi multipla, Alzheimer, Parkinson e malattia di Meniere (Zamboni *et al.*, 2018; Zivadinov *et al.*, 2014).

Sostanzialmente, il ruolo centrale del drenaggio linfovenoso delle macromolecole (peptidiche e di altro genere) dall'interstizio cerebrale, appare sempre più evidente in diverse MND. Gli aggregati macromolecolari proteici residuali, i "detrimenti" metabolici, virali/batterici o tossici (metalli, ecc.), vengono tipicamente drenati esclusivamente dal sistema di clearance g-linfatico. Analogamente l'interscambio di cellule e macromolecole immunitarie tra SNC e resto del corpo è mediato in primis dal sistema g-linfatico. Un'insufficienza congenita o acquisita di questo sistema potrebbe rientrare, per esempio, nella fisiopatologia alla base degli accumuli proteici neurotossici della β -amiloide (quindi non solo iperprodotta, ma anche ipo-smaltita) nell'Alzheimer, così come in altre MND. Lo studio di Mawuenyega *et al.* (2010) è divenuto, da questo punto di vista, paradigmatico. Infatti, i ricercatori hanno utilizzato la spettroscopia di massa per misurare: a) il livello di β -amiloide nel FCS, b) il tasso di clearance, c) il tasso di produzione della proteina, sia in pazienti con malattia di Alzheimer che in un gruppo di soggetti sani. Il gruppo di pazienti con Alzheimer mostravano una clearance ridotta del 30% rispetto ai controlli, mentre non c'erano differenze sul tasso di produzione tra i due gruppi. Molte altre evidenze scientifiche, prevalentemente attraverso studi su animali, mostrano la stretta correlazione tra funzionalità del sistema g-linfatico e l'insorgenza e/o il decorso di MND. Nei prossimi anni è lecito attendersi un crescente interesse della comunità scientifica verso questa nuova visione anatomico-fisiopatologica del SNC, nell'ottica di una migliore comprensione delle stesse MND.

Possibilità terapeutiche in ambito Pnei mirate al sistema g-linfatico del SNC

Un approccio terapeutico Pnei ed integrato, mirato in primis alle possibili alterazioni del sistema g-linfatico del SNC, può prevedere una serie di opzioni che hanno una maggiore o minore evidenza scientifica.

Tra gli obiettivi terapeutici possibili nell'ambito delle MND, sussiste il miglioramento del drenaggio linfatico e quindi dell'interscambio cellulo-umorale immunitario, dello stato infiammatorio cronico tissutale e della funzionalità di clearance di composti tossici e prodotti di degradazione metabolica cerebro-spinali.

In campo linfologico è stato evidenziato sempre più nel corso degli anni il ruolo del sistema nervoso autonomo (SNA) (Amiya *et al.*, 2014; Ryan, 2019). Il SNA è notoriamente composto da una branca ortosimpatica, una parasimpatica (nervo vago in primis), unitamente a quella del sistema neurale enterico. Questa rete nervosa interdi-

pendente è coinvolta in una varietà estremamente ampia di funzioni degli organi. Il sistema parasimpatico ha una comprovata e notevole azione antinfiammatoria (Bonaz *et al.*, 2016; De Couck *et al.*, 2012), il che può tradursi in un effetto benefico sull'eventuale edema linfostatico in qualunque distretto corporeo e sui processi infiammatori delle MND.

La nutrizione rappresenta un noto fattore modulante di qualsivoglia patologia infiammatoria e della funzione del sistema linfatico (Cavezzi and Mosti, 2019). Più in dettaglio una nutrizione ipercalorica, con eccessivo introito di carboidrati (soprattutto semplici e raffinati) e relativo dismetabolismo insulinico, sembra rappresentare un fattore importante pro-infiammatorio e favorente lo stress ossidativo (Chang and Yang, 2016). Una recente narrative review della letteratura (Cavezzi and Mosti, 2019) ha evidenziato alcuni possibili benefici sulle patologie linfostatiche derivanti da una nutrizione ipocalorica e low-carb. Analogamente, l'assunzione di "grassi buoni", come gli acidi grassi omega-3 (dal comprovato effetto antinfiammatorio), o grassi generanti corpi chetonici (butirrato in primis) appare modulare positivamente la linfostasi in generale.

Un aumentato apporto di polifenoli è stato associato ad un documentato effetto antinfiammatorio di possibile utilità nella stasi linfatica (Cavezzi and Mosti, 2019). I polifenoli sono composti antiossidanti che esercitano le loro azioni epigenetiche soprattutto modulando l'attivazione di Nrf2 ed altri percorsi biochimici virtuosi, tutti di rilevanza terapeutica nell'ambito delle MND (Scapagnini *et al.*, 2011).

Tra i polifenoli, la curcumina, derivata dalla curcuma, è stata testata in diverse MND in virtù delle sue proprietà antinfiammatorie (Aggarwal and Harikumar, 2009; Chainani-Wu, 2003; Jurenka, 2009).

Recentemente la letteratura scientifica ha dimostrato come la linfangiogenesi e la neoformazione di valvole linfatiche sembrano essere sotto l'influenza della curcumina, la quale riduce la via di segnalazione della kinasi Rho, quindi ottimizzando l'attività delle proteine integrine α sulla neoformazione di strutture linfatiche (Bazigou *et al.*, 2009; Lawson and Burrige, 2014; Liu *et al.*, 2017). Altri polifenoli, ad alto potere antiossidante e comprovato potere antinfiammatorio (Cavezzi *et al.*, 2019; Joseph *et al.*, 2016; Khurana *et al.*, 2013), sono rappresentati da: delphinidine (significativamente più elevate nella bacca di maqui), idrossitirosolo, tannini, polidatina, sulforafano, epigallocatechingallato. Infine va ricordata la letteratura a favore della cumarina, uno dei polifenoli più utilizzati nel trattamento della linfostasi sotto forma di linfedema degli arti (Casley-Smith *et al.*, 1993).

Fra i regimi nutrizionali, negli ultimi decenni il digiuno intermittente (DI) ha acquisito sempre maggior evidenza scientifica positiva. Questo

approccio è basato su 14-16 ore di digiuno in un giorno, includendo le ore notturne, per alcuni giorni in un mese, o in una settimana. Attraverso numerosi studi scientifici sono stati attribuiti al DI i seguenti effetti benefici clinici, metabolici e biochimici: minor rischio cardiovascolare e di neurodegenerazione, miglioramento della funzione cognitiva, attività epigenetiche sui geni antinfiammatori e pro-longevità, aumento della sensibilità all'insulina, produzione di chetoni (basata sul ricorso ai grassi nel metabolismo), diminuzione dei radicali liberi (Cavezzi and Mosti, 2019).

Un altro possibile approccio favorente la stasi linfatica e il microcircolo più in generale è rappresentato dal trattamento con ozono, che notoriamente aumenta il livello cellulare di Nrf2, come risposta allo stress ossidativo indotto di basso livello. In ambito di MND, dopo ozonoterapia si è documentata da un lato una riduzione dei marker infiammatori e dei radicali liberi (Cavezzi *et al.*, 2020), mentre uno studio istologico ha dimostrato più in generale come l'ozonoterapia possa indurre una ridotta senescenza dei linfonodi (Gorchakova, 2013).

La fotobiomodulazione rappresenta un'altra terapia fisica potenzialmente benefica nel sistema linfatico (Cavezzi *et al.*, 2020), nonché favorente la biogenesi e funzionalità mitocondriale; quest'ultimo aspetto riveste importanza nell'ottica dell'elevatissimo consumo di ATP da parte dei tessuti cerebrali (il 20% dell'intero organismo a fronte del 2% del peso corporeo totale).

Un'altra modalità favorente il drenaggio linfatico cardiopeto, con specifiche evidenze di letteratura, è la respirazione lenta diaframmatica. Vari studi hanno dimostrato che l'attivazione dei muscoli respiratori (diaframma in primis) è il fattore più rilevante nella modulazione del flusso centripeto venoso e linfatico (Cavezzi *et al.*, 2020; Zamboni *et al.*, 2012). Fondamentalmente, i pazienti possono beneficiare di una migliore attività diaframmatica, sia dal punto di vista emolinfodinamico, che dal punto di vista del SNA e dell'attività antinfiammatoria (Cavezzi *et al.*, 2020). Dalla letteratura scientifica si evince inoltre che la velocità del flusso linfatico è correlata all'attività del SNA, avendo un tono parasimpatico più elevato un effetto complessivamente positivo (Cavezzi *et al.*, 2020).

Diversi studi scientifici hanno dimostrato che il drenaggio linfatico manuale (DLM), cardine terapeutico del trattamento del linfedema degli arti e periferico, può fornire effetti benefici anche in alcuni disturbi non vascolari; questi effetti dipendono certamente dalla capacità di migliorare il flusso linfatico e la "pulizia" dei tessuti ingorgati dalle macromolecole stagnanti; allo steso tempo questa tecnica ha mostrato alcune proprietà interessanti sul SNA (Cavezzi *et al.*, 2020). L'applicazione del DLM nella sclerosi sistemica sembra comportare miglioramenti funzionali (Willems *et al.*, 2015).

In virtù delle possibilità del DLM di drenare l'edema dei tessuti superficiali cervicali e cranici, principalmente mediante stimolazione dei linfonodi loco-regionali, alcuni autori hanno già pubblicato esperienze preliminari sull'influenza del DLM cranio-cervicale sulla pressione intracranica e in condizioni cliniche come l'autismo (Antonucci *et al.*, 2019; Roth *et al.*, 2016).

Va ricordato che l'attivazione parasimpatica esercitata dal DLM (Cavezzi *et al.*, 2020), può giustificare anche gli effetti di tipo biochimico (principalmente antinfiammatori) di questo approccio fisioterapico potenzialmente utile nelle MND.

Molti altri studi dovrebbero e saranno probabilmente condotti, prima di corroborare i risultati preliminari del DLM sul sistema g-linfatico del SNC, ma il razionale fisiopatologico potrebbe spingere ad esplorare questa opzione terapeutica sicura, economica e facilmente accessibile, in un ambito dove peraltro la medicina tradizionale mostra risultati molto limitati.

Qualunque sia il meccanismo biochimico alla base della neurodegenerazione, in queste condizioni patologiche cerebro-spinali è stato sistematicamente dimostrato un accumulo di metaboliti tossici specifici e macromolecole in eccesso (α -sinucleina, amiloide, ferritina, ecc.), il che può indurre a favorire un trattamento mirato ad un miglioramento del drenaggio linfovenoso dei tessuti.

Il sistema linfatico, di fatto, è considerato un sistema di purificazione unico e fondamentale di tutti i tessuti del corpo; quando lo stesso si scompensa, su base morfologica e/o funzionale, possono verificarsi alterazioni degenerative dei tessuti.

Una recente review ha riassunto le evidenze e le possibilità della medicina translazionale in linfologia, quindi anche nelle MND (Cavezzi *et al.*, 2020). Tra gli aspetti innovativi riportati, viene citata l'importanza del microbiota, altro fattore epigenetico di rilievo nella stasi linfatica.

Il significato del microbiota in medicina è sempre più indagato e promosso attraverso diverse pubblicazioni negli ultimi anni; varie MCD sembrano essere legate alla disbiosi intestinale, quindi un riequilibrio del microbioma e del microbiota intestinale (principalmente), mediante una corretta alimentazione e vari nutraceutici, è stato proposto in diversi ambiti medici (Vaiserman *et al.*, 2017).

D'altra parte, i linfatici sembrano interagire con il microbiota intestinale e con il SNC e la neurodegenerazione (Tsunoda, 2018), il che conferisce ancora più interesse agli studi sulla interazione tra microbiota, MND e sistema g-linfatico.

Conclusioni

Il sistema g-linfatico gioca un ruolo fondamentale in diversi processi biochimici coinvolti in molteplici patologie del SNC, tra cui m. di Alzheimer e Parkinson, sclerosi multipla e laterale amiotrofica, demenza senile, alcune forme di neoplasia, ecc. (Cavezzi *et al.*, 2019; Oliver *et al.*, 2020).

Una migliore conoscenza del ruolo del sistema linfatico potrebbe giovare all'approccio diagnostico-terapeutico di molteplici patologie degenerative cerebro-spinali, altresì oggi ancora incerto e sin qui foriero di risultati piuttosto deludenti.

Più in generale, il riduzionismo dell'attuale cultura biomedica, fortemente basata su farmaci e tecnologia, già da tempo criticato da Engel e da molti altri eminenti autori successivamente (Cavezzi *et al.*, 2019), potrebbe lasciare spazio a nuove opportunità basate su un approccio più comprensivo e funzionale. Un miglioramento di stile di vita, alimentazione e l'utilizzo di varie metodiche in ambito Pnei (respirazione, nutraceutici, gestione dello stress, ecc.) o fisioterapico-riabilitativo appaiono, in questi pazienti con MND, percorsi terapeutici accessibili, di basso costo e dalle interessanti potenzialità.

A fronte dell'insostenibilità e degli scarsi risultati di farmaci e tecnologie di avanguardia utilizzati nell'Alzheimer, Parkinson ed altre MND, potrebbe trovare spazio una scienza biomedica interdisciplinare, basata anche sul ruolo del sistema g-linfatico in queste patologie del SNC.

Le recenti ricerche dimostranti un invecchiamento dei vasi linfatici (Baranwal and Rutkowski, 2019), correlano la riduzione della clearance del fluido linfatico alla disfunzione del sistema immunitario e più in generale ad una minore reattività verso i processi infiammatori. Di conseguenza, il ruolo del sistema g-linfatico è probabilmente destinato a divenire sempre più oggetto di studio nell'ambito delle MND.

Riferimenti bibliografici

Bottaccioli F. e Bottaccioli A.G. (2017). *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della medicina integrata. Il manuale*. Milano: Edra.

Aggarwal B.B. and Harikumar K.B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 41(1): 40-59. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.06.010

Amiya E., Watanabe M. and Komuro I. (2014). The Relationship between Vascular Function and the Autonomic Nervous System. *Ann. Vasc. Dis.*, 7(2): 109-119. DOI: 10.3400/avd.ra.14-00048

Antonucci N., Pacini S. and Ruggiero M. (2019). Clinical Experience of Integrative Autism Treatment with Manual Lymphatic Drainage. *EC Neurology*, 11.1: 21-28.

Baranwal G. and Rutkowski J.M. (2019). Reduced lymphatic function contributes to age-related disease. *Aging* (Albany NY), 11(22): 9969-9970. DOI: 10.18632/aging.102503

Bazigou E., Xie S., Chen C., Weston A., Miura N., Sorokin L., Adams R., Muro A.F., Sheppard D. and Mäkinen T. (2009). Integrin- α 9 is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Dev. Cell.*, 17(2): 175-186. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.017

Benveniste H., Liu X., Koundal S., Sanggaard S., Lee H. and Wardlaw J. (2019). The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*, 65(2): 106-119. DOI: 10.1159/000490349

Bonaz B., Sinniger V. and Pellissier S. (2016). Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J. Physiol.*, 594(20): 5781-5790. DOI: 10.1113/JP271539

Casley-Smith J.R., Wang C.T., Casley-Smith J.R. and Zi-hai C. (1993). Treatment of filarial lymphoedema and elephantiasis with 5,6-benzo- α -pyrone (coumarin). *BMJ*, 307: 1037-1041. DOI: 10.1136/bmj.307.6911.1037

Cavezzi A., Ambrosini L., Colucci R., Di Ionna G. and Urso S.U. (2019). Aging in the Perspective of Integrative Medicine, Psychoneuroendocrineimmunology and Hormesis – A Narrative Review. *Curr. Aging Sci.* [Epub ahead of print] DOI: 10.2174/1874609812666191129095417

Cavezzi A., Colucci R., Paccasassi S. and Piergentili M. (2020). Lymphology and translational medicine. *Int. Angiol.* [Epub ahead of print] DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04333-3

Cavezzi A. and Mosti G. (2019). Lymphedema and nutrition: a review. *Veins and Lymphatics*, 8(1): 8220. DOI: 10.4081/vl.2019.8220

Chainani-Wu N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma Longa*). *J. Alt. Compl. Med.*, 9(1): 161-168 DOI: 10.1089/107555303321223035

Chang S.C. and Yang W.C.V. (2016). Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit. Rev. Oncol/Hematol.*, 108: 146-153. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.003

Cueni L.N. and Detmar M. (2008). The Lymphatic System in Health and Disease. *Lymphat. Res. Biol.*, 6(3-4): 109-122. DOI: 10.1089/lrb.2008.1008

Da Mesquita S., Fu Z. and Kipnis J. (2018). The Meningeal Lymphatic System: A New Player in Neurophysiology. *Neuron*, 100(2): 375-388. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.022

De Bonis P., Menegatti E., Cavallo M.A., Sisini F., Trapella G., Scerrati A. and Zamboni P. (2019). JEDI (jugular entrapment, dilated ventricles, intracranial hypertension) syndrome: a new clinical entity? A case report. *Acta Neurochir. (Wien)*, 161(7): 1367-1370. DOI: 10.1007/s00701-019-03908-2

De Couck M., Mravec B. and Gidron Y. (2012). You may need the vagus nerve to understand pathophysiology and to treat diseases. *Clin. Sci. (Lond)*, 122(7): 323-328. DOI: 10.1042/CS20110299

Földi M. (1975). Letter: Lymphatic drainage of the brain. *Lancet*, 2(7941): 930. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)92171-6

- Földi M.** (1996). The brain and the lymphatic system (II). *Lymphology*, 29(1): 10-14.
- Franceschi C. and Campisi J.** (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 69 Suppl 1: S4-S9. DOI: 10.1093/gerona/glu057
- Gadda G., Taibi A., Sisini F., Gambaccini M., Zamboni P. and Ursino M.** (2015). A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 308(3): H217-H231. DOI: 10.1152/ajp-heart.00469.2014
- Gorchakova O.V.** (2013). The ozone therapy as prevention of ageing of the lymph node. *Arch. Euromed.*, 3(1): 16-18.
- Iliff J.J. and Nedergaard M.** (2013). Is there a cerebral lymphatic system?. *Stroke*, 44: S93-S95. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.678698
- Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A. and Nedergaard M.** (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.*, 4(147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748
- Joseph S.V., Edirisinghe I. and Burton-Freeman B.M.** (2016). Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 56(3): 419-444. DOI: 10.1080/10408398.2013.767221
- Jurenka J.** (2009). Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alt. Med. Rev. Res.*, 14(2): 141-153.
- Khurana S., Piche M., Hollingsworth A., Venkataraman K. and Tai T.C.** (2013). Oxidative stress and cardiovascular health: therapeutic potential of polyphenols. *Can. J. Phys. Pharm.*, 91(3): 198-212. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0252
- Know L.** (2018). *Mitochondria and the future of medicine*. White River Junction, VT: Chelsea Green Publishing.
- Lawson C.D. and Burridge K.** (2014). The on-off relationship of Rho and Rac during integrin-mediated adhesion and cell migration. *Small GTPases*, 5: e27958. DOI: 10.4161/sgtp.27958
- Liu K., Chen H., You Q.S., Ye Q., Wang F., Wang S., Zhang S.L., Yu K.J. and Lu Q.** (2017). Curcumin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Oncotarget*, 8(67): 112051-112059. DOI: 10.18632/oncotarget.23002
- Louveau A., Herz J., Alme M.N., Salvador A.F., Dong M.Q., Viar K., Herod S.G., Knopp J., Setliff J.C., Lupi A.L., Da Mesquita S., Frost E.L., Gaultier A., Harris T.H., Cao R., Hu S., Lukens J.R., Smirnov I., Overall C.C., Oliver G. and Kipnis J.** (2018). CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat. Neurosci.*, 21: 1380-1391. DOI: 10.1038/s41593-018-0227-9
- Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H. and Kipnis J.** (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523(7560): 337-341. DOI: 10.1038/nature14432
- Mawuenyega K.G., Sigurdson W., Ovod V., Munsell L., Kasten T., Morris J.C., Yarasheski K.E. and Bateman R.J.** (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, 330(6012): 1774. DOI: 10.1126/science.1197623

Mortimer P.S. and Rockson S.G. (2014). New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J. Clin. Invest.*, 124(3): 915-921. DOI: 10.1172/JCI71608

Murtha L.A., Yang Q., Parsons M.W., Levi C.R., Beard D. J., Spratt N.J. and McLeod D.D. (2014). Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats. *Fluids Barriers CNS*, 11: 12. DOI: 10.1186/2045-8118-11-12

Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J. and Harvey N.L. (2020). The Lymphatic Vasculature in the 21st Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease. *Cell*, 182(2): 270-296. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.039

Oresković D. and Klarica M. (2010). The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res. Rev.*, 64(2): 241-262. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006

Rockson S.G. (2012). The Lymphatic Biology of Aging. *Lymphat. Res. Biol.*, 10(2): 45. DOI: 10.1089/lrb.2012.1021

Roth C., Stitz H., Roth C., Ferbert A., Deinsberger W., Pahl R., Engel H. and Kleffmann J. (2016). Craniocervical manual lymphatic drainage and its impact on intracranial pressure – a pilot study. *Eur. J. Neurol.*, 23(9): 1441-1446.

Ryan T. (2019). The nature of care in the management of lymphoedema; not without laughter!. *J. Lymphoedema*. 14(1): 62-63.

Sandrone S., Moreno-Zambrano D., Kipnis J. and van Gijn J. (2019). A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat. Med.*, 25(4): 538-540. DOI: 10.1038/s41591-019-0417-3

Scapagnini G., Vasto S., Abraham, N.A., Caruso C., Zella D. and Fabio G. (2011). Modulation of Nrf2/ARE Pathway by Food Polyphenols: A Nutritional Neuroprotective Strategy for Cognitive and Neurodegenerative Disorders. *Mol. Neurobiol.*, 44(2): 192-201. DOI: 10.1007/s12035-011-8181-5

Simka M. (2015). Recent advances in understanding the lymphatic and glymphatic systems of the brain. *Phleb. Rev.*, 3: 69-71. DOI: 10.5114/pr.2015.57465

Sun B., Wang L., Yang T., Sun J., Mao L., Yang M., Yuan H., Colvin R.A. and Yang X.Y. (2018). Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases. *Prog. Neurol.*, 163-164: 118-143. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.007

Thrane A.S., Rangroo Thrane V. and Nedergaard M. (2014). Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.*, 37(11): 620-628. DOI: 10.1016/j.tins.2014.08.010

Tsunoda I. (2018). Lymphatic system and gut microbes affect immunopathology of neuro-inflammatory diseases, including multiple sclerosis, neuromyelitis and Alzheimers disease. *Clin. Exper. Neuroimmun.*, 8(3): 177-179. DOI: 10.1111/cen3.12405

Vaiserman A.M., Koliada A.K. and Marotta F. (2017). Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res. Rev.*, 35: 36-45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001

Willems L.M., Vriezekolk J.E., Schouffoer A.A., Poole J.L., Stamm A.A., Boström C., Kwakkenbos L., Vliet Vlieland T.P.M. and van den Ende C.H.M. (2015). Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.*, 67(10): 1426-1439. DOI: 10.1002/acr.22595

Zamboni P. (2015). The Discovery of the Brain Lymphatic System. *Veins and Lymphatics*, 4(2): 5360. DOI: 10.4081/vl.2015.5360

Zamboni P. (2018). The Contribution of Extra Cranial Venous Drainage to Neuro-Inflammation in Multiple Sclerosis. In: Minagar A., editor, *Neuroinflammation. Second edition. London: Elsevier.*

Zamboni P., Galeotti R., Salvi F., Giaquinta A., Setacci C., Alborino S., Guzzardi G., Sclafani S.J., Maietti E., Veroux P. and Brave Dreams Research Group. (2020). Effects of Venous Angioplasty on Cerebral Lesions in Multiple Sclerosis: Expanded Analysis of the Brave Dreams Double-Blind, Sham-Controlled Randomized Trial. *J. Endov. Ther.*, 27(1): 9-17. DOI: 10.1177/152660281989011

Zamboni P., Menegatti E., Pomidori L., Morovic S., Taibi A., Malagoni A.M., Cogo A.L. and Gambaccini M. (2012). Does thoracic pump influence the cerebral venous return?. *J. Appl. Physiol.* (1985), 112(5): 904-910. DOI: 10.1152/jappphysiol.00712.2011

Zivadinov R., Bastianello S., Dake M.D., Ferral H., Haacke E.M., Haskal Z.J., Hubbard D., Liasis N., Mandato K., Sclafani S., Siddiqui A.H., Simka M., Zamboni P. and International Society for Neurovascular Disease. (2014). Recommendations for Multimodal Noninvasive and Invasive Screening for Detection of Extracranial Venous Abnormalities Indicative of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency: A Position Statement of the International Society for Neurovascular Disease. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 25(11): 1785-94.e17. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.07.02