

přehledový článek

Glymfatický systém a sclerosis multiplex

The glymphatic system and multiple sclerosis

Monika Daňová^{1,2}, Anna Cvengrošová³, Eleonóra Klímová⁴, Peter Dragula¹

¹ProMagnet s.r.o., Magnetická rezonancia Prešov, SR

²Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra medicínsko-technických odborov, SR

³Neurologické oddelenie FNsP J. A. Reimana Prešov, SR

⁴Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra fyzioterapie, SR

Hlavné stanovisko práce

Článok sa zameriava na význam glymfatického systému pri sclerosis multiplex a na možnosti MR v diagnostike a monitorovaní zmien v tomto systéme, čo môže prispieť k lepšiemu pochopeniu patofyziológie ochorenia a zlepšeniu diagnostických postupov.

SÚHRN

Daňová M, Cvengrošová A, Dragula P. Glymfatický systém a sclerosis multiplex

Glymfatický systém sa podieľa na odstraňovaní toxických látok a odpadových produktov z mozgu. V súčasnosti je predmetom intenzívneho výskumu. Pomocou pokročilých MR techník môžeme identifikovať abnormality v štruktúre mozgu a sledovať zmeny, ktoré následne indikujú poruchy v glymfatickom systéme. Nedostatočná funkcia glymfatického systému môže byť spojená s rôznymi neurodegeneratívnymi ochoreniami, ako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, ďalej s idiopatickým normotenzným hydrocefalom a existuje niekoľko teórií, ako môže glymfatický systém súvisieť s rozvojom a progresiou autoimunitného ochorenia, akým je sclerosis multiplex.

Kľúčové slová: glymfatický systém, sclerosis multiplex, choroidálny plexus, perivaskulárny priestor.

Major statement

This article explores the role of the glymphatic system in multiple sclerosis and the potential of MRI in diagnosing and monitoring changes within this system. Gaining a deeper understanding of these mechanisms may enhance diagnostic procedures and provide further insights into the disease.

SUMMARY

Daňová M, Cvengrošová A, Dragula P. The glymphatic system and multiple sclerosis

The glymphatic system plays a crucial role in clearing toxic substances and metabolic waste from the brain and is currently a subject of intensive research. Advanced MRI techniques enable the identification of structural abnormalities in the brain and the monitoring of changes that may indicate glymphatic dysfunction. Its impaired function has been associated with various neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and idiopathic normal pressure hydrocephalus. Furthermore, several theories propose a potential link between the glymphatic system and the development and progression of autoimmune diseases, such as multiple sclerosis.

Key words: glymphatic system, multiple sclerosis, choroid plexus, perivascular space.

Přijato: 31. 8. 2025

Korespondenční adresa:

MUDr. Monika Daňová, PhD.
Pro Magnet s.r.o., pracovisko magnetickej rezonancie
FNsP J. A. Reimana Prešov
Hollého 14, 081 81 Prešov, SR
e-mail: danova.mr@gmail.com

Konflikt zájmu: žádný.

DEFINÍCIA

Glymfatický je kombináciou dvoch slov, a to „glia“ – podporné bunky v mozgu a „lymfatický“ – súvisiaci so systémom, ktorý v tele odstraňuje odpad a podporuje imunitu. Glymfatický systém (GS) je fyziologický systém odstraňovania odpadu z centrálnej nervovej sústavy (CNS). Jeho objav sa pripisuje

neurovedkyni dr. Maiken Nedergaard z University of Rochester v USA, ktorá spolupracovala s rádiológmi. V roku 2012 bol zverejnený priekopnícky objav špecifického systému na odstraňovanie odpadových produktov, pričom predtým sa predpokladalo, že mozog nemá lymfatický systém, ktorý by fungoval podobne ako v ostatných častiach tela na odstraňovanie odpadových látok (1).

GLYMFATICKÝ SYSTÉM A „BRAIN WASTE CLEARENS“ PROCES

GS je novoobjavený transportný systém v CNS, ktorý hrá kľúčovú úlohu pri udržiavaní homeostázy tým, že uľahčuje odstraňovanie metabolického odpadu a transport tekutín. GS zahŕňa choroidálny plexus, perivaskulárny priestor (PVS), kanály aquaporínu 4 (AQP4) a meningeálny lymfatický systém. Choroidálny plexus (CHP) je vysoko vaskularizovaná štruktúra v oblasti postranných komôr a stropu III. a IV. komory, ktorej hlavnou úlohou je tvorba cerebrospinálnej tekutiny (CSF). Samotný systém perivaskulárneho transportu tekutiny v mozgu – „brain waste clearans“ proces predstavuje vtok likvoru zo subarachnoidálneho priestoru do peri-arteriálneho (Virchow-Robin), ďalej výmenu CSF a intersticiálnej tekutiny (ISF) v mozgovom parenchýme a odtok intersticiálnych zložiek (odpadu) do perivenózneho priestoru. Tok CSF je závislý od vodných kanálov aquaporínu-4 (AQP4) lokalizovaných na konci „nožičiek“ astrocytov, tvoriacich vonkajšiu hranicu hematoencefalickej bariéry (BBB). Následne z oblasti meningeálnych lymfatických ciev a/alebo arachnoidálnych granulácií a/alebo pozdĺž kraniaľných a spinálnych nervov pokračuje transport odpadu do hlbokých lymfatických uzlín krku. Pohyb CSF je zosilnený určitými faktormi najmä počas spánku, kedy GS funguje najefektívnejšie (2).

ZOBRAZENIE GLYMFATICKÉHO SYSTÉMU V RÁDIOLÓGII

Na sledovanie GS sa používajú pokročilé zobrazovacie techniky, ktoré umožňujú vizualizáciu toku CSF a procesov čistenia mozgu. Dominantne využívané je zobrazenie magnetickou rezonanciou (MR), obzvlášť jej pokročilé techniky, ako je funkčná MRI (fMRI) alebo difúzne tenzorové zobrazovanie (DTI), ktoré umožňujú sledovať pohyb tekutín v mozgu a sledovať štruktúry, ktoré súvisia s GS, akými sú choroidálny plexus a perivaskulárne priestory.

Funkčná MRI (fMRI) zachytí aktivitu mozgu počas rôznych fáz, vrátane

spánku, keď GS najintenzívnejšie pracuje.

Neinvazívnou technikou na detekciu GS je zobrazovanie DTI pozdĺž perivaskulárneho priestoru (DTI-ALPS – Diffusion Tensor Image Analysis Along the Perivascular Space), pričom sa hodnotí difúzita vody v smere perivaskulárnych priestorov. Tento koncept (DTI-ALPS) metódy nevyžaduje kontrastnú látku a umožňuje zber údajov v rámci niekoľkých minút. Koeficient difúzie (ALPS-index) bol navrhnutý ako vyhodnotenie pomeru difúzity pozdĺž PVS (smer X je v rovine tela postranných komôr v smere medulárnych tepien a žíl) a difúzity kolmej na hlavný zväzok vlákien a PVS (3).

Vysoký ALPS index je indikátorom prevládajúceho ľavo-právého Brownovho pohybu vody v rovine na úrovni postranných komôr. Keď je poškodený GS, zníži sa difúzita vody pozdĺž PVS. Podľa autorov Taoka et al. je správnejšie používať pojmy vysoký/nízky alebo zvýšený/znížený ALPS-index, a nie „glymfatická dysfunkcia“ pri nízkom indexe. Funkčnosť GS by mala byť predmetom komplexnejšieho hodnotenia (4).

Koncept DTI-ALPS metódy sa využíva a skúma u pacientov s Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou a inými degeneratívnymi ochoreniami, napr. „cerebral small vessel disease“ (SVD), idiopatickým normotenzným hydrocefalom, pri traumatickom poškodení mozgu, demyelinizačných ochoreniach, ale aj počas spánku.

Rovnako ako pri iných aplikáciách hodnotiacich GS aj difúzne vážená MR má svoje výzvy týkajúce sa kvality a presnosti obrazov. Malé perivaskulárne priestory (menej ako 2 mm) a zložitost prúdenia CSF vyžadujú veľmi jemné a precízne skeny s viacerými hodnotami b (od 0 do 1000 s/mm²), čo si pravdepodobne bude vyžadovať dlhé skenovací časy (5).

MR s kontrastnou látkou (MRI w GBCEA) využíva buď jej intratekálne podanie a v T1 V0 zobrazenie povrchu mozgu a následne vtoku k.l. do parenchýmu mozgu s dlhším časovým odstupom (uvádza sa od 4 hodín, ale aj 24–48 hodín), alebo menej invazívne intravenózne podanie s následným obrazom meningeálnych lymfatických ciev s ideálnym skenovaním po 33 minútach od podania (6).

Boli publikované a skúmajú sa aj ďalšie MR techniky na zobrazenie GS ako

intravenózne podanie H₂¹⁷O, elastografia, „BOLD-CSF coupling“ či ASL s dlhým T1, nakoľko sa predpokladá, že neexistuje jediná metóda, ktorá by dokázala pokryť celý GS systém (4).

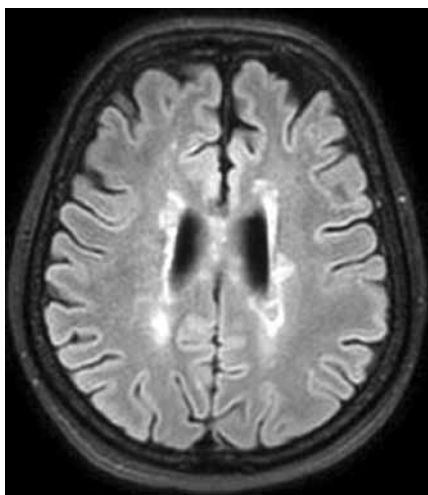
GYMFATICKÝ SYSTÉM A ZVÄČŠENÉ VIRCHOWOVE- -ROBINOVE PRIESTORY

Spektrum MR nálezov asociovaných s vekom okrem atrofie, bielošmotných lézií, tichých infarktov a mikrokrvácaní, zahŕňa aj rozšírené perivaskulárne priestory (EPVS). Ich rozšírenie je pozorované u starnúcich pacientov, ale aj u pacientov s rôznymi ochoreniami, vrátane SM, kde sa zistila asociácia medzi väčším počtom EPVS a zhoršením kognitívnych funkcií i únavou. Nové McDonalldove kritéria 2024 sú rozšírené o odporúčania pre diagnostiku Late onset multiple sclerosis, a to pre pacientov vo veku nad 50 rokov a/alebo s vaskulárnym rizikom a/alebo s migrénou, keďže až 20 % pacientov má prvý SM symptóm vo vyššom veku. V diagnostike a diferenciálnej diagnostike sa vyžaduje prítomnosť lézie v mieche, pozitívita CSF alebo šesť lézií s prítomnou centrálnou vénou (CVS).

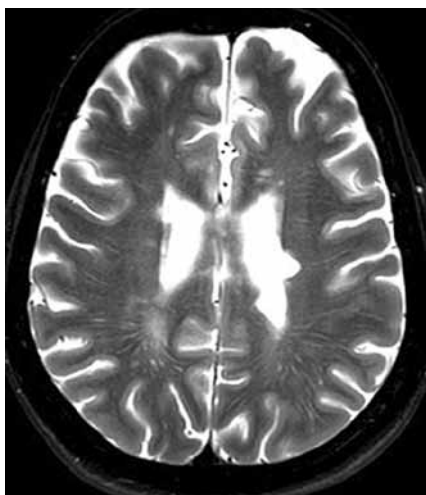
Zobrazovací protokol pre rozšírené PVS by mal zahŕňať T1- aj T2-váženú sekvenciu a nemal by ich kvantifikovať len v celom mozgu, ale aj v rôznych oblastiach mozgu (napr. centrum semiovale, bazálne gangliá). Bolo navrhnutých aj niekoľko sľubných automatizovaných metód na kvantifikáciu EPVS. Zvyšovanie počtu EPVS môže lepšie odrážať prebiehajúcu atrofiu mozgu, kým meranie ich priemeru je lepším biomarkerom prebiehajúcej SM (7).

Rozšírenie PVS môže byť užitočné v diferenciálnej diagnostike medzi SM (lézie uložené perivenulárne) a NMOSD – aquaporinopathia spôsobená autoprotolátkami proti aquaporínu-4. Kým u SM môže byť rozšírenie PVS difúzne (obr. 1), u NMOSD je často lokalizované a viac zamerané na špecifické oblasti mozgu, a to najmä v okolí veľkých ciev bohatých na aquaporín-4. V tomto kontexte je dôležité posúdiť nielen samotnú prítomnosť EPVS, ale aj ich distribúciu a súvislosť s ďalšími klinickými nálezmi, ako sú typické demyelinizačné lézie pri SM alebo zápalové zmeny pri NMOSD (8).

1a



1b



1 (a) FLAIR: periventrikulárne a v corpus callosum uložené lézie u pacienta s RRSM; (b) T2 vo: difúzne obojstranne rozšírené perivaskulárne priestory
(a) FLAIR: periventricular and corpus callosum lesions in a patient with RRSM; (b) T2 vo: diffuse bilaterally enlarged perivascular spaces

GLYMFATICKÝ SYSTÉM A ZVÄČSENÝ CHOROIDÁLNY PLEXUS

Objavujú sa nové dôkazy, ktoré zdôrazňujú dôležitosť meraní choroidálneho plexu (CHP) *in vivo* pre pochopenie patogenézy SM. CHP bol významne rozšírený na MR mozgu pacientov s MS v porovnaní so zdravými jedincami, čo naznačuje jeho zapojenie do autoimunitných zápalových procesov pri SM (9). Početné štúdie potvrdzujú, že objem CHP bol väčší u pacientov s RRSM v porovnaní so zdravými, pričom tento koreloval aj s klinickými relapsmi. Objem CHP koreloval s progresiou a predikoval vývoj EDSS v nasledujúcich 4 rokoch viac ako konvenčné markery, ako počet T2 alebo sýtiacich sa lézií na začiatku ochorenia. U SM pacientov po klinickom relapse bolo zaznamenané výrazné sýtenie v oblasti CHP. Je potrebné vykonať rozsiahlejšie štúdie, aby sa správne posúdila prognostická hodnota širšieho CHP u pacientov s SM a jeho úloha ako MR biomarkera aktivity ochorenia (10–12).

Kvantitatívne analýzy pri MR zobrazení CHP naznačujú, že nekонтрастné T1 sekvencie sú v porovnaní s FLAIR sekvenciami lepšie použiteľné pre výpočty objemu CHP. Je to dôsledok jeho nadhodnotenia pri využití FLAIR sekvencií. Pri segmentácii CHP však môžu byť použité T1 sekvencie aj FLAIR v prednej časti temporálneho rohu laterálnych

komôr. Pri výpočtoch by mala byť braná do úvahy aj vysoká variabilita CHP v jeho jednotlivých častiach (13).

Výrazné zväčšenie choroidálneho plexu sa popisuje už od ranného štádia SM a je spojené s vyššou zápalovou aktivitou, väčším objemom T2-lézií a závažnejšou progresiou ochorenia. U pacientov s SM bolo tiež pozorované zvýšené vychytávanie 18-kDa translokátorového proteínu (TSP0) na PET v porovnaní so zdravými jedincami. Zväčšený objem CHP a PET-TSP0 pozitívita korelujú s aktivitou ochorenia, počtom PRL (paramagnetic rim lesions) a atrofiou sivej hmoty. Zväčšený CHP však nie je špecifický pre SM, jeho rozšírenie sa pozorovalo aj u pacientov s inými neurologickými chorobami vrátane SLE, Alzheimerovej choroby, depresie a schizofrénie, ale nezistilo sa u pacientov s NMOSD a migrénou (9).

JE SCLEROSIS MULTIPLEX „GLYMFATIKOPATIA“?

Skleróza multiplex je chronická imunitná porucha CNS charakterizovaná zápalom a demyelinizáciou, ktoré sú spôsobené interakciou narušenia BBB, lokálnou infiltráciou leukocytov, mikrogliálnou aktiváciou a uvoľnením zápalových cytokínov. Vzhľadom na to, že toxický odpad je príčinou poškodenia tkaniva, je nevyhnutné, aby mal mozog systém na odstraňovanie tohto odpadu.

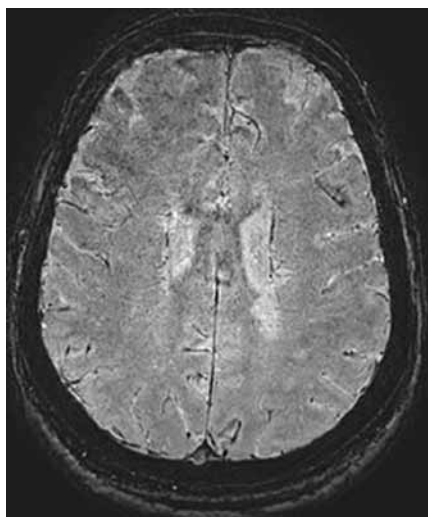
Existuje niekoľko spôsobov, ako môže GS súvisieť s rozvojom a progresiou SM. Jedným z nich je, že hromadiace sa toxické produkty pri neefektívnom GS v mozgu podporia zápalové procesy a spôsobia ďalšie poškodenie myelínu. Ďalšou možnosťou je ovplyvnenie schopnosti mozgu porušeným GS spracovávať imunitné odpovede, čo by mohlo podporovať ďalšiu autoimunitnú aktivitu, ako je tomu pri SM (14, 15).

Diskusie o ochorení SM ako o možnej „glymfatikopatii“ sú podporované aj skutočnosťou, že súčasti GS (PVS aj CHP) a ich zmeny/rozšírenie sú možnými prejavmi SM ochorenia. Technika DTI-ALPS u pacientov so SM (s RR aj progresívnou formou) potvrdila celkovo nižší index ALPS v porovnaní so zdravými jedincami. U pacientov s SM bol nižší ALPS-index spojený zároveň s ťažším klinickým postihnutím a dlhším trvaním ochorenia (16).

Aj u pacientov s poruchou myelínových oligodendrocytových glykoproteínových protilátok (MOGAD) sa zistil významne nižší priemerný index ALPS oproti zdravým, pričom bol spojený s horším EDSS (Expanded Disability Status Scale) (17).

SCLEROSIS MULTIPLEX A NOVÉ VÝZVY PRE MR

Potenciálna úloha MR v diagnostike, predikcii a monitoringu progresie SM výrazne vzrástla s rozvojom nových metód v snahe nájsť špecifické elementy patológie SM, ktoré nie sú zahrnuté vo výstupoch konvenčných MR meraní (ako je nárast počtu lézií, ich zväčšenie či sýtiace sa lézie). Vedú sa diskusie a uvažuje sa o zaradení cenných rádiologických biomarkerov aktivity tlejúceho ochorenia SM do hodnotiacich kritérií (vrátane nových McDonald 2024) – biomarkerov ako chronické aktívne lézie (CAL), na MR detegované ako „paramagnetic rim lesions“ (PRL) a „slowly expanding lesions“ (SEL), atrofia celého mozgu, kortexu a hlbokéj sivej hmoty, atrofia miechy, poškodenie traktov bielej hmoty na MR, leptomeningeálny enhancement (obr. 2). V súvislosti s GS sa do popredia dostáva aj otázka vyhodnotenia zmien choroidálneho plexu, rozšírenia PVS a ich využitia ako možných rádiologických MR biomarkerov SM. Pokročilé MR techniky sa môžu podieľať



2 **3D EPI SWI: CVS: lézia periventrikulárne**
vľavo s centrálnou vénou

3D EPI SWI: CVS: lesion periventricular in
the left with central vein sign

na predikcii dlhodobých výstupov už v najskorších fázach SM. Ich implementácia v klinickej praxi je však náročná z rôznych dôvodov, ako sú napr. kompenzačné mechanizmy, neuroplasticita, remyelinizácia, starnutie. Avšak, až čas ukáže, ktoré nové MR merania/techniky budú mať najväčší klinický dopad a budú použiteľné aj v klinickej praxi.

ZÁVER

Glymfatický systém, ako neoddeliteľná súčasť mozgových funkcií a udržiavania homeostázy zohráva kľúčovú úlohu pri odstraňovaní toxických produktov

a metabolitov z mozgu. V posledných rokoch sa ukazuje, že jeho dysfunkcia môže byť spojená s rôznymi neurodegeneratívnymi ochoreniami, vrátane sclerosis multiplex. V tejto súvislosti sa MR a jej pokročilé techniky ukazujú ako neoceniteľný nástroj na zobrazenie štruktúr GS (perivaskulárny priestor, choroidálny plexus, meningeálny lymfatický systém), na odhalenie zmien v toku mozgovomiechového moku a iných patológií, ktoré môžu naznačovať jeho poruchy. Spolupráca rádiológov, neurológov a ďalších odborníkov je nevyhnutná pre lepšie pochopenie tejto problematiky a možný vývoj efektívnych terapeutických stratégií v budúcnosti. ●

LITERATÚRA

1. 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 β . *Science Translational Medicine* 2012; 4(147): 147ra111.
2. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015; 212: 991–999.
3. Taoka T, Ito R, Nakamichi R, et al. Reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTIALPS) for evaluating interstitial fluid diffusivity and glymphatic function: Changes in Alps index on Multiple condition acqUisition eXperiment (CHAMONIX) study. *Jpn J Radiol*. 2024; 40: 147–158.
4. Taoka T, Ito R, Nakamichi R, et al. Diffusion Tensor Image Analysis ALong the Perivascular Space (DTI-ALPS): Revisiting the Meaning and Significance of the Method. *Magn Reson Med Sci*. 2024; 23(3): 268–290.
5. Boyd ED, Kaur J, Ding G, et al. Clinical magnetic resonance imaging evaluation of glymphatic function. *NMR in Biomedicine* 2024; 37(8): e5132.
6. Gabr RE, Lincoln JA, Hasan KM, Kramer LA. Functional assessment of the dural lymphatic vessels using dynamic contrast MRI in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2023; 13(7): e3042.
7. Granberg T, Moridi T, Brand JS, et al. Enlarged perivascular spaces in multiple sclerosis on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020; 267: 3199–3212. Dostupné na: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09971-5>
8. Zhang J, Liu S, Wu Y, et al. Enlarged perivascular space and index for diffusivity along the perivascular space as emerging neuroimaging biomarkers of neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2024; 44: 14.
9. Müller J, Sinnecker T, Wendebourg MJ, et al. Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis vs Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective, Cross-sectional Analysis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 9(3): e1147.
10. Kim H, Lim YM, Kim G, et al. Choroid plexus changes on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2020; 415: 116904.
11. Ricigliano VAG, Morena E, Colombi A, et al. Choroid plexus enlargement in inflammatory multiple sclerosis: 3.0-T MRI and translocator protein PET evaluation. *Radiology* 2021; 301(1): 166–177.
12. Jankowska A, Chwojnicki K, Grzywińska M, et al. Choroid Plexus Volume Change-A Candidate for a New Radiological Marker of MS Progression. *Trzonkowski P, Szurowska E. Diagnostics (Basel)* 2023; 13(16): 2668.
13. Visani V, Pizzini FB, Natale V, et al. Choroid plexus volume in multiple sclerosis can be estimated on structural MRI avoiding contrast injection. *Eur Radiol Exp*. 2024; 8: 33.
14. Alghanimy AA, Giovannoni G, Lechner-Scott J. Is multiple sclerosis a glymphaticopathy? *Mult Scler Relat Disord*. 2023; 80: 105141. doi: 10.1016/j.msard.2023.105141 [Epub 2023 Nov 20]. PMID: 38039696.
15. Du Y, Yan C, Wang Y, et al. The Implication and Application of Brain Glymphatic System in Multiple Diseases. *Adv Therap*. 2024; 7: 2400088. Dostupné na: <https://doi.org/10.1002/adtp.202400088>.
16. Carotenuto A, Cacciaguerra L, Pagani E, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Glymphatic system impairment in multiple sclerosis: Relation with brain damage and disability. *Brain* 2022; 145: 2785–2795.
17. Hagiwara A, Tomizawa Y, Hoshino Y, et al. Glymphatic system dysfunction in myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G antibody-associated disorders: Association with clinical disability. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024; 45: 66–71.