

**NIEKURZAK, Karolina, JĘDRAK, Maciej, KANIA, Krzysztof, JÓZEFIK, Maciej, SOBKIEWICZ, Piotr and KANIA, Joanna.** The role of glymphatic system in neurological diseases - literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;19(1):129-140. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.19.01.013>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45689>  
<https://zenodo.org/record/8348583>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność do dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 13.07.2023. Revised: 24.08.2023. Accepted: 06.09.2023. Published: 19.09.2023.

## **The role of glymphatic system in neurological diseases – literature review**

**Karolina Niekurzak**

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0009-5205-2236>

[karolina.niekurzak71@gmail.com](mailto:karolina.niekurzak71@gmail.com)

**Maciej Jędrak**

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-4557-0099>

[mjedrak2014@gmail.com](mailto:mjedrak2014@gmail.com)

**Krzysztof Kania**

Medical University of Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-0708-7661>

[krzysztof.kania.m@gmail.com](mailto:krzysztof.kania.m@gmail.com)

**Piotr Sobkiewicz**

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6610-440X>

[piotr1999.sob@gmail.com](mailto:piotr1999.sob@gmail.com)

## **Maciej Józefiak**

Wroclaw Medical University, Poland

<https://orcid.org/0009-0000-3585-5031>

[jozefiakmaciej19@gmail.com](mailto:jozefiakmaciej19@gmail.com)

## **Joanna Kania**

Medical University of Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-6156-6192>

[1joanna.kania1@gmail.com](mailto:1joanna.kania1@gmail.com)

## **Abstract**

**Introduction:** The glymphatic system is the equivalent of the lymphatic system in the brain. This system is responsible for the exchange of metabolism waste products between the cerebrospinal fluid and the interstitial fluid. The glymphatic system functions mainly during sleep, and this is when the removal of interstitial metabolism waste products take place. A proper diet and physical activity are also needed for the glymphatic system to work effectively. Abnormal function of the glymphatic system can contribute to the development of diseases of the central nervous system, including neurodegenerative diseases and migraine.

**Aim of the study:** The aim of our study is to review the latest knowledge linking the glymphatic system with the pathogenesis of selected neurological diseases and other lifestyle-related factors such as sleep, diet and physical activity. The study included Alzheimer's disease, Parkinson's disease, migraines and ischemic stroke.

**Materials and methods:** We have reviewed the literature available in the pubmed database using keywords: "glymphatic system"; "aquaporin-4"; "Alzheimer's disease"; "Parkinson's disease"; "migraines"; "sleep"

**Conclusions:** The studies discussed here show a clear correlation between the glymphatic system and neurological diseases. The glymphatic system may definitely be involved in the pathophysiology of neurological disorders. A thorough investigation of this issue will help uncover potentially new strategies for the prevention and treatment of neurological diseases.

**Key words:** glymphatic system; aquaporin-4; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; migraine; sleep

## **Abstrakt**

**Wprowadzenie:** Układ glimfatyczny jest odpowiednikiem układu limfatycznego w mózgu. Układ ten odpowiedzialny jest za wymianę zbędnych substancji między płynem mózgowo-

rdzeniowym a płynem międzykomórkowym. Układ glimfatyczny funkcjonuje głównie podczas snu i to właśnie wtedy dochodzi do usuwania zbędnych produktów przemiany materii. Dla efektywnej pracy układu glimfatycznego potrzebna jest także odpowiednia dieta oraz aktywność fizyczna. Nieprawidłowa funkcja układu glimfatycznego może przyczyniać się do rozwoju chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym chorób neurodegeneracyjnych i migreny.

**Cel pracy:** Celem niniejszej pracy jest przegląd najnowszej wiedzy łączącej układ glimfatyczny z patogenezą wybranych chorób neurologicznych oraz innymi czynnikami związanymi ze stylem życia, takimi jak sen, dieta oraz aktywność fizyczna. Szczegółowej analizie poddane zostały: choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, migrena oraz udar mózgu.

**Materialy i metody:** Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed za pomocą słów kluczy: “układ glimfatyczny”, “akwaporyna 4”, “choroba Alzheimera”, “choroba Parkinsona”, “migrena”, “sen”

**Wnioski:** Omówione badania wskazują na wyraźną korelację między układem glimfatycznym a chorobami neurologicznymi. Układ glimfatyczny może być zdecydowanie zaangażowany w patofizjologię zaburzeń neurologicznych. Dokładne zbadanie tego zagadnienia pomoże odkryć potencjalnie nowe strategie zapobiegania i leczenia chorób neurologicznych.

**Słowa kluczowe:** układ glimfatyczny; akwaporyna 4; choroba Alzheimera; choroba Parkinsona; migrena; sen

## **Wstęp**

Układ glimfatyczny pełni w mózgu rolę układu limfatycznego. Po raz pierwszy został opisany przez profesor Maiken Nedergaard w 2012 roku. Mechanizm działania tego układu polega na detoksykacji wszelkich toksycznych produktów przemiany materii, pomiędzy płynem międzykomórkowym a płynem mózgowo-rdzeniowym [1]. Usuwanie z mózgu zbędnych produktów przemiany materii ma miejsce przede wszystkim podczas snu. Mała ilość snu działa niekorzystnie na funkcjonowanie układu glimfatycznego i może prowadzić do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych poprzez gromadzenie się toksycznych białek w mózgu. Właściwe działanie układu glimfatycznego zależy również od procesu starzenia się organizmu, aktywności fizycznej oraz odpowiedniej diety [2].

## **Mechanizm działania**

Układ glimfatyczny, nowo odkryty system, ma istotne znaczenie w usuwaniu metabolitów z mózgu. Podstawowym elementem tego układu jest płyn mózgowo-rdzeniowy, który przemieszcza się z komór mózgu do przestrzeni podpajęczynówkowej, skąd następnie wzdłuż naczyń tętniczych wnika do miąższu mózgu przez kanał akwaporyny 4 (Aqp4) [2]. Istotną rolę w tym procesie pełnią komórki glejowe (astrocyty), na których wypustkach znajduje się akwaporyna 4. Aqp4 należy do białek błonowych i dzięki swojej funkcji transportowej, umożliwia jednokierunkowy przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego [3]. Następnie w przestrzeni międzykomórkowej zachodzi proces wymiany metabolitów między płynem mózgowo-rdzeniowym a płynem międzykomórkowym. Powstały płyn kierowany jest wzdłuż naczyń żylnych do przestrzeni okołonaczyniowej, następnie transportowany jest do przestrzeni podpajęczynówkowej, skąd trafia do zatok żylnych, gdzie uwalniany jest do naczyń limfatycznych opony twardej i ostatecznie dociera do naczyń limfatycznych szyjnych [2].

## **Co wpływa na działanie układu glimfatycznego?**

### **Sen oraz pozycja snu**

Sen, niezwykle istotny dla zdrowia i funkcjonowania organizmu, odgrywa kluczową rolę w aktywności układu glimfatycznego. Wiele badań wskazuje, że sen pozytywnie wpływa na prawidłowe funkcjonowanie poznawcze i może zapobiegać potencjalnym zaburzeniom neurologicznym. Naukowcy wysunęli hipotezę, że podczas snu układ glimfatyczny osiąga swoją najwyższą aktywność, natomiast podczas czuwania ta aktywność jest znacznie obniżona [4,5]. W badaniu przeprowadzonym przez Xie L. i wsp. (2013) porównano napływ znacznika fluorescencyjnego u obudzonych, znieczulonych i śpiących myszy. Badacze zaobserwowali znacznie wyższy napływ znacznika wzdłuż przestrzeni okołotętniczych podczas znieczulenia oraz naturalnie występującego snu w porównaniu z czuwaniem. Naukowcy wytłumaczyli tę zależność wzrostem przestrzeni międzykomórkowej i zwiększoną produkcją płynu mózgowo-rdzeniowego u znieczulonej oraz śpiącej myszy. Obserwacje te pokazują, że sen odgrywa kluczową rolę w sprawnym funkcjonowaniu układu glimfatycznego [4]. Wpływ snu na układ glimfatyczny ma również znaczenie dla funkcji poznawczych. Badania sugerują, że deprywacja snu może zaburzać pracę układu glimfatycznego, prowadząc do zwiększonego ryzyka uszkodzenia komórek nerwowych i

zaburzeń funkcji mózgu. W rezultacie osoby niewyspane mogą doświadczać problemów z pamięcią, koncentracją i funkcjonowaniem poznawczym [2,4]. Istnieją również doniesienia o związku między przyjmowaną pozycją podczas spania a efektywnym usuwaniem metabolitów przez mózg. Naukowcy wysunęli hipotezę, że sen w pozycji bocznej powoduje zwiększony klirens glimfatyczny. Badania przeprowadzono na 3 grupach myszy: myszy śpiące w pozycji leżącej na plecach, na brzuchu oraz w pozycji bocznej. Gryzonie znieczulono, a następnie wstrzyknięto im znakowany radioaktywnie znacznik A $\beta$ . Okazało się, że myszy przyjmujące pozycję boczną podczas snu wykazywały bardziej wydajny klirens A $\beta$  oraz sprawniej funkcjonujący układ glimfatyczny w porównaniu z myszami śpiącymi w pozycji leżącej na plecach lub na brzuchu [5].

### **Aktywność fizyczna**

Aktywność fizyczna stanowi nieodzowny element zdrowego stylu życia i ma znaczący wpływ na różnorodne aspekty funkcjonowania układu nerwowego. Jednym z obszarów, który zyskuje coraz większą uwagę w kontekście aktywności fizycznej, jest jej korzystny wpływ na funkcję układu glimfatycznego. Badania wskazują, że regularna aktywność fizyczna przyczynia się do poprawy pamięci i funkcji poznawczych, dzięki sprawniejszemu działaniu układu glimfatycznego. Myszy, które wykonywały dobrowolne ćwiczenia biegowe wykazywały zwiększoną ekspresję Aqp4, kluczowego białka związanego z układem glimfatycznym. Ponadto aktywność fizyczna przyczyniła się do zmniejszonej akumulacji amyloidu beta. Naukowcy zwrócili również uwagę na wpływ aktywności fizycznej na redukcję stanów zapalnych. Na podstawie wyniku przeprowadzonego badania można stwierdzić, że ćwiczenia fizyczne poprawiają działanie układu glimfatycznego. Dlatego dbanie o regularną aktywność fizyczną może być istotnym czynnikiem w wspieraniu zdrowia mózgu i optymalnej pracy układu glimfatycznego, co z kolei może wpłynąć na redukcję ryzyka chorób neurologicznych [6,7].

### **Dieta**

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu układu nerwowego. Najważniejsze z 4 rodzajów nienasyconych kwasów są dwie rodziny: omega-3 i omega-6. Pierwszą grupę reprezentują kwasy: eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozaheksaenowy (DHA) oraz kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA). Natomiast do drugiej grupy należą kwas linolowy (LA) oraz arachidonowy. Liczne badania sugerują, że

spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych korzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy, zmniejszając ryzyko miażdżycy [8,10]. Zwraca się uwagę na wiele korzyści płynących z przyjmowania PUFA w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych, między innymi poprawę funkcji poznawczych [9]. Badania przeprowadzone przez Ren H. i wsp. (2017) ujawniły, że spożywanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 znacząco poprawia funkcję układu glimfatycznego. Myszy, którym podawano doustnie olej rybi wykazywały zwiększony napływ znacznika płynu mózgowo-rdzeniowego w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto u mysz zaobserwowano zmniejszoną akumulację amyloidu beta [10]. Wpływ diety na układ glimfatyczny jest interesującym obiektem badań, a uzyskane wyniki pokazują, że to, co spożywamy, może mieć znaczący wpływ na zdrowie mózgu. Zdrowa dieta, bogata w wielonasycone kwasy tłuszczowe, może wspierać procesy oczyszczania mózgu i wykazywać działanie neuroprotekcyjne [9,10].

### **Choroba Alzheimera (AD)**

Choroba Alzheimera należy do chorób neurodegeneracyjnych o charakterze postępującym i jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie. Do typowych objawów choroby należą: postępujące pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia psychiczne oraz behawioralne. Za jedną z przyczyn choroby uznaje się akumulację peptydu  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) w postaci blaszek amyloidowych. Blaszkami amyloidowymi powodują zakłócenie przekazywania sygnału synaptycznego, co może przyczyniać się do obumierania neuronów [11]. Liczne badania wykazały, że coraz większą uwagę skupia się na roli układu glimfatycznego w patogenezie tej choroby [12]. W badaniach Iliff JJ i wsp. (2012) zauważono, że dysfunkcja kanału akwaporyny 4 zaburza pracę układu glimfatycznego i powoduje odkładanie amyloidu beta w mózgu. Naukowcy przeprowadzili badania na myszach, u których usunięto Aqp4 z astrocytów. Zaobserwowano, że u mysz z nokautem Aqp4 klirens  $\beta$ -amyloidu był zmniejszony o połowę, co może sugerować, że układ glimfatyczny bierze udział w usuwaniu  $\beta$ -amyloidu [13]. Inne badania skupiają się na korelacji pomiędzy zaburzeniami snu a chorobą Alzheimera. Badania przeprowadzone na myszach, którym wstrzyknięto znakowany radioaktywnie  $A\beta$  do płynu mózgowo-rdzeniowego, dostarczyły interesujących informacji. Naukowcy zaobserwowali, że proces usuwania  $A\beta$  było 2-krotnie szybsze u śpiących myszy w porównaniu do tych, które były obudzone [4].

## **Choroba Parkinsona (PD)**

Choroba Parkinsona jest drugą pod względem częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną. Charakterystyczną jej cechą jest gromadzenie się białka  $\alpha$ -synukleiny w neuronach dopaminergicznych części zbitęj istoty czarnej w postaci ciałek Lewy'ego. Głównymi objawami motorycznymi choroby są: bradykineza (spowolnienie ruchowe), drżenie spoczynkowe, wzmożone napięcie mięśniowe oraz zaburzenia chodu. W chorobie Parkinsona występują również objawy pozaruchowe, takie jak zaburzenia autonomiczne, zaburzenia emocji oraz problemy ze snem [14]. Ostatnie prace podkreślają znaczenie dysfunkcji kanału Aqp4, jako ważnego elementu układu limfatycznego w kontekście patogenezy choroby Parkinsona [15,16]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Cui H i wsp. (2021) wyraźnie sugerują, że dysfunkcja kanału Aqp4 prowadzi do odkładania się  $\alpha$ -synukleiny. W rezultacie myszy z nokautem Aqp4, którym wstrzyknięto do prądkowia  $\alpha$ -synukleinę wykazywały przyspieszone gromadzenie się tego białka w strukturach mózgu. Ten proces może skutkować uszkodzeniem neuronów dopaminergicznych, przyczyniając się do zaburzeń motorycznych i rozwinięcia choroby Parkinsona [16]. W 2019 Zou W i wsp. opublikowali badanie, którego wyniki sugerują, że układ limfatyczny jest zaangażowany w patomechanizm choroby Parkinsona. Przeprowadzono je na transgenicznym myszach, którym blokowano drenaż limfatyczny poprzez podwiązanie szyjnych węzłów chłonnych. Okazało się, że u gryzoni przepływ znacznika płynu mózgowo-rdzeniowego był zmniejszony, czemu towarzyszyło okołonaczyniowe gromadzenie się  $\alpha$ -synukleiny i upośledzona polaryzacja akwaporyny-4 w istocie czarnej [15].

## **Migrena**

Migrena jest jedną z najczęściej spotykanych chorób układu nerwowego. Do głównych objawów choroby należy silny ból głowy, któremu towarzyszy światłowstręt, fonofobia oraz nudności i wymioty [21]. Choć mechanizm odpowiedzialny za wystąpienie przewlekłej migreny nie jest znany, naukowcy zaobserwowali, że znaczącą rolę odgrywa rozprzestrzeniająca się depresja korowa (CSD). Ostatnie odkrycia w dziedzinie neurobiologii wskazują na rolę układu limfatycznego w patofizjologii migreny [18]. W badaniu przeprowadzonym przez Schain AJ i wsp. (2017) wykazano, że CSD może przyczyniać się do zamknięcia przestrzeni okołonaczyniowych, a to z kolei wpływa na ograniczenie przepływu limfatycznego i może prowadzić do migreny. Nieprawidłowe działanie układu

glimfatycznego w migrenie zaobserwowano również w badaniu Huang W i wsp. (2023). W ramach tego badania myszom podano nitroglicerynę w celu wywołania stanu migrenowego, a następnie obserwowano funkcję glimfatyczną. Myszy w modelu migreny cechowały się zmniejszonym napływem znacznika płynu mózgowo-rdzeniowego i upośledzoną funkcją Aqp4 w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej [23].

### **Udar niedokrwienny mózgu**

Udar mózgu stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonu na świecie oraz jest główną przyczyną niesprawności u osób dorosłych. Wyróżniamy kilka rodzajów udarów mózgu. Najczęstszym z nich jest udar niedokrwienny, który występuje w 80% przypadków [19,20]. Przebyty udar mózgu skutkuje powstaniem wielu powikłań, spośród nich możemy wyróżnić obrzęk mózgu, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz powikłania naczyniowe [20,22]. W 2014 roku Gaberel T i wsp. opublikowali badanie, którego wyniki sugerowały udział układu glimfatycznego w powstaniu obrzęku mózgu po udarze niedokrwiennym mózgu. Zaburzenia w tym układzie mogą prowadzić do opóźnionej eliminacji toksyn z uszkodzonego obszaru mózgu, co z kolei może wpłynąć na proces regeneracji. Badając gryznie, którym podwiązano tętnicę szyjną, zaobserwowano zmniejszony napływ płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu. Badacze również zaobserwowali, że układ wrócił do prawidłowej funkcji po samoistnym udrożnieniu tętnicy [22].

### **Padaczka**

Układ glimfatyczny wzbudził spore zainteresowanie ze względu na jego potencjalny wpływ w różnych chorobach neurologicznych, w tym epilepsji. Padaczka jest złożoną chorobą neurologiczną charakteryzującą się nawracającymi napadami padaczkowymi. Napady padaczkowe wiążą się z nieprawidłową, nadmierną pobudliwością błony komórkowej neuronów [24]. Epizody te mogą powodować liczne objawy, od przejściowych zaburzeń świadomości po drgawki. Jeśli funkcja układu glimfatycznego jest zaburzona, co może mieć miejsce z powodu zaburzeń snu lub innych czynników, zdolność mózgu do usuwania zbędnych produktów przemiany materii może zostać upośledzona. Nagromadzenie toksyn może przyczyniać się do środowiska sprzyjającego napadom padaczkowym. Co więcej,



przewlekły stan zapalny może potencjalnie prowadzić do nadpobudliwości neuronów, charakterystycznej dla padaczki [24].

## **Podsumowanie**

Podsumowując, układ glimfatyczny odgrywa istotną rolę w patofizjologii chorób neurologicznych, jednak większość współczesnej wiedzy o tym układzie pochodzi z badań na modelach zwierzęcych. Dalsze badania nad tym układem mogą być niezwykle cenne dla lepszego zrozumienia patofizjologii niektórych chorób neurologicznych i mogą zapewnić nowe możliwości ich zapobiegania i leczenia.

**Zgoda pacjenta:** nie dotyczy

**Ocena etyczna:** nie dotyczy

**Konflikt interesów:** nie dotyczy

**Finansowanie:** nie dotyczy

**Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej:** nie dotyczy

**Oświadczenie o świadomej zgodzie:** nie dotyczy

**Oświadczenie o dostępności danych:** nie dotyczy

## **Wkład autora:**

- konceptualizacja: Karolina Niekurzak, Maciej Jędrak, Joanna Kania, Krzysztof Kania, Piotr Sobkiewicz, Maciej Józefiak
- metodologia: Karolina Niekurzak, Joanna Kania, Piotr Sobkiewicz
- oprogramowanie: Krzysztof Kania, Maciej Jędrak, Maciej Józefiak
- analiza formalna: Karolina Niekurzak, Maciej Jędrak, Piotr Sobkiewicz
- przechowywanie danych: Karolina Niekurzak, Joanna Kania, Krzysztof Kania
- wizualizacja: Karolina Niekurzak, Maciej Józefiak

- nadzór: Karolina Niekurzak, Maciej Jędrak, Joanna Kania, Krzysztof Kania, Piotr Sobkiewicz, Maciej Józefiak

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

## References:

- [1]Wang DJ, Hua J, Cao D, Ho ML. Neurofluids and the glymphatic system: anatomy, physiology, and imaging. *Br J Radiol.* 2023 Jun 1;20230016. doi: 10.1259/bjr.20230016. Epub ahead of print. PMID: 37191063.
- [2]Hablitz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. *J Neurosci.* 2021 Sep 15;41(37):7698-7711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021. PMID: 34526407; PMCID: PMC8603752.
- [3]Peng S, Liu J, Liang C, Yang L, Wang G. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol Dis.* 2023 Apr;179:106035. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106035. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36796590.
- [4]Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970; PMCID: PMC3880190.
- [5]Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *J Neurosci.* 2015 Aug 5;35(31):11034-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015. PMID: 26245965; PMCID: PMC4524974.
- [6]He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, Pei Z, Xu GQ, Lan Y. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Front Mol Neurosci.* 2017 May 19;10:144. doi: 10.3389/fnmol.2017.00144. PMID: 28579942; PMCID: PMC5437122.
- [7]Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci.* 2020 Nov 17;10(11):868. doi: 10.3390/brainsci10110868. PMID: 33212927; PMCID: PMC7698404.
- [8]Stavrinou PS, Andreou E, Aphas G, Pantzaris M, Ioannou M, Patrikios IS, Giannaki CD. The Effects of a 6-Month High Dose Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Antioxidant Vitamins Supplementation on Cognitive Function and Functional Capacity in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Nutrients.* 2020 Jan 26;12(2):325. doi: 10.3390/nu12020325. PMID: 31991898; PMCID: PMC7071310.
- [9]Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: findings from animal and clinical studies. *Neuropharmacology.* 2013 Jan;64:550-65. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.019. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22841917
- [10]Ren H, Luo C, Feng Y, Yao X, Shi Z, Liang F, Kang JX, Wan JB, Pei Z, Su H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- $\beta$  clearance from the brain through mediating

the function of the glymphatic system. *FASEB J.* 2017 Jan;31(1):282-293. doi: 10.1096/fj.201600896. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27789520

[11]Buccellato FR, D'Anca M, Serpente M, Arighi A, Galimberti D. The Role of Glymphatic System in Alzheimer's and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Biomedicines.* 2022 Sep 13;10(9):2261. doi: 10.3390/biomedicines10092261. PMID: 36140362; PMCID: PMC9496080.

[12]Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurol Res Pract.* 2021 Jan 19;3(1):5. doi: 10.1186/s42466-021-00102-7. PMID: 33499944; PMCID: PMC7816372.

[13]Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675; PMCID: PMC3551275.

[14]Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021 May;20(5):385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2. PMID: 33894193; PMCID: PMC8185633.

[15]Zou W, Pu T, Feng W, Lu M, Zheng Y, Du R, Xiao M, Hu G. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated  $\alpha$ -synuclein. *Transl Neurodegener.* 2019 Mar 1;8:7. doi: 10.1186/s40035-019-0147-y. PMID: 30867902; PMCID: PMC6396507.

[16]Cui H, Wang W, Zheng X, Xia D, Liu H, Qin C, Tian H, Teng J. Decreased AQP4 Expression Aggravates  $\alpha$ -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease Mice, Possibly via Impaired Glymphatic Clearance. *J Mol Neurosci.* 2021 Dec;71(12):2500-2513. doi: 10.1007/s12031-021-01836-4. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33772424.

[17]Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. *J Neurosci.* 2017 Mar 15;37(11):2904-2915. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28193695; PMCID: PMC5354333.

[18]Yi T, Gao P, Zhu T, Yin H, Jin S. Glymphatic System Dysfunction: A Novel Mediator of Sleep Disorders and Headaches. *Front Neurol.* 2022 May 19;13:885020. doi: 10.3389/fneur.2022.885020. PMID: 35665055; PMCID: PMC9160458.

[19]Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. Sémantique, épidémiologie et sémiologie des accidents vasculaires cérébraux [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins.* 2018 Sep;63(828):24-27. French. doi: 10.1016/j.soin.2018.06.008. PMID: 30213310.

[20]Ji C, Yu X, Xu W, Lenahan C, Tu S, Shao A. The role of glymphatic system in the cerebral edema formation after ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2021 Jun;340:113685. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113685. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33676917.

[21]Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, Almandil NB, Almohazey D, AbdulAzeez S, Borgio JF. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111557. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111557. Epub 2021 May 17. PMID: 34243621.

- [22] Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De Lizarrondo S, Hanouz JL, Emery E, Touze E, Vivien D, Gauberti M. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke*. 2014 Oct;45(10):3092-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25190438.
- [23] Huang W, Zhang Y, Zhou Y, Zong J, Qiu T, Hu L, Pan S, Xiao Z. Glymphatic Dysfunction in Migraine Mice Model. *Neuroscience*. 2023 Jul 28:S0306-4522(23)00336-6. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.07.027. Epub ahead of print. PMID: 37516436.
- [24] Liu K, Zhu J, Chang Y, Lin Z, Shi Z, Li X, Chen X, Lin C, Pan S, Huang K. Attenuation of cerebral edema facilitates recovery of glymphatic system function after status epilepticus. *JCI Insight*. 2021 Sep 8;6(17):e151835. doi: 10.1172/jci.insight.151835. PMID: 34494549; PMCID: PMC8492308.