

# Líquido cefalorraquídeo y sistema glinfático, conceptos para no olvidar

## Cerebrospinal fluid and glymphatic system, concepts not to forget

Juan de la Barra<sup>1</sup>, Gabriel Manzano<sup>2</sup>, Pablo Cox<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup> Universidad de Valparaíso.

<sup>3</sup> Universidad de Valparaíso, Hospital Carlos Van Buren.

### Resumen

La teoría hidrodinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) postulada por Weed-Dandy-Cushing en el siglo XX propone la producción, circulación y reabsorción del líquido cefalorraquídeo en un sistema llamado la tercera circulación que simula el sistema circulatorio. Esta teoría muchas veces es insuficiente para explicar ciertos problemas clínicos específicos como la presencia de agenesia del Acueducto de Silvio en ausencia de hidrocefalia, la persistencia de LCR posterior a coagulación de plexos coroides, etc. Se describe la nueva hipótesis propuesta por Bulat Klarika Oreskovic que incluye más factores en la hidrodinámica, entendiendo que este sistema no escapa de las leyes biofísicas que rigen el resto del cuerpo humano, intentando explicar desde otro punto de vista los mismos fenómenos. Asimismo, ciertas patologías como la hidrocefalia normotensiva del adulto, hipertensión endocraneana Idiopática, entre otras, se explican mejor con estas teorías. El sistema glinfático (SG) se describe al margen de estas teorías como una vía por la cual a través del espacio perivascular el cerebro puede desechar ciertas sustancias nocivas que permite mantener la fisiología normal del Sistema Nervioso Central. El presente estudio intenta explicar de una manera sencilla dichas teorías y su relación con el SG y algunas patologías pertinentes.

**Palabras clave:** Sistema glinfático, líquido cefalorraquídeo, hidrodinámica.

### Abstract

The hydrodynamic theory of cerebrospinal fluid postulated (CSF) by Weed-Dandy-Cushing in the 20th century proposes the production, circulation and reabsorption of cerebrospinal fluid in a system called the third circulation that simulates the circulatory system. This theory is often insufficient to explain certain specific clinical problems such as the presence of agenesia of the aqueduct of Sylvius in the absence of hydrocephalus, the persistence of CSF after coagulation of the choroid plexus, etc. The new hypothesis proposed by Bulat Klarika Oreskovic is described, including more factors in hydrodynamics, understanding that this system does not escape from the biophysical laws that govern the rest of the human body, trying to explain from another point of view the same phenomena. Likewise, certain pathologies such as adult normal pressure hydrocephalus, idiopathic endocranial hypertension, among others, are better explained with this theory. The glymphatic system (GS) is described outside of these theories as a pathway through which the brain, through the perivascular space, can discard certain noxious substances that allow maintaining the normal physiology of the Central Nervous System. The present study attempts to explain in a simple way these theories and their relationship with the GS and some relevant pathologies.

**Key words:** Glymphatic system, cerebrospinal fluid, hydrodynamics.

---

#### Correspondencia a:

Juan de la Barra

juandelabarra@uc.cl

## Introducción

El cerebro humano es un órgano único en nuestro cuerpo. Consume 25% de la energía corporal, y produce un estimado de 7-8 g de desechos proteicos tóxicos diariamente<sup>1</sup>. Por mucho tiempo se había creído que el Sistema Nervioso Central (SNC) carece de un sistema de remoción de desechos como lo es el sistema linfático del cuerpo y que la fisiología del líquido cefalorraquídeo (LCR) ya estaba ciertamente descrita. Sin embargo, nuevos experimentos demuestran que el LCR se desplaza al espacio intersticial del parénquima cerebral mediante un mecanismo bidireccional, atravesando el espacio periarterial a través de los pies astrocíticos vía Acuaporinas (principalmente la Acuaporina 4), saliendo finalmente por el espacio perivenoso, pudiendo drenar compuestos tóxicos mediante movimientos osmóticos (ruta paravascular)<sup>2</sup>. Este complejo sistema se ha denominado sistema glinfático (como conjunción de glía y linfa), el cual además ha demostrado que está más activo durante el sueño que en vigilia y que también puede ser afectado por algunos anestésicos<sup>3,4</sup>. Este gran descubrimiento podría dar lugar a nuevas hipótesis fisiopatológicas de ciertas enfermedades cuyos mecanismos no están esclarecidos, como lo son la hidrocefalia normotensiva idiopática, el delirium perioperatorio y algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer<sup>4</sup>.

## Metodología

El presente es un trabajo de revisión bibliográfica, se buscó en base de datos de Medline bajo los términos de “Sistema Glinfático”, “Hidrodinamia Líquido Cefalorraquídeo” “Hidrocefalia + Sistema Glinfático” y se tomaron estudios relevantes de cada búsqueda, se analizaron y sintetizaron en el presente trabajo.

## Inicios de la teoría hidrodinámica

Por mucho tiempo ha existido un único modelo ampliamente difundido de la fisiología del LCR basada en los experimentos de Weed, Dandy y Cushing. Esta teoría, que llamaremos teoría clásica, consiste en que el LCR es producido en el plexo coroideo (PC) y que, por un mecanismo de bomba, fluye unidireccionalmente por el sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo, donde será reabsorbido para desembocar en los grandes senos venosos del cerebro<sup>5</sup>.

Las primeras hipótesis de que el LCR sería originado en el PC datan de 1854 con Faivre y Luschka<sup>6</sup>. Sin embargo, pasaron varios años para que esta hipótesis fuera respaldada. En la década de 1920, Walter Dandy, investigando sobre la hidrocefalia obstruyó intencionalmente en un perro ambos agujeros de Monro, extirpando el PC de uno de los ventrículos laterales provocando una dilatación ventricular en el lado con PC y un colapso ventricular en el lado contralateral, definiendo como prueba definitiva e irrefutable de que el LCR se produce en el PC<sup>7</sup>.

Paralelamente, la circulación de LCR en el espacio subaracnoideo fue una interrogante que no logró justificarse en su época, puesto que no explica cómo se origina su movimiento ni la mecánica de este fluido. En respuesta a esto, Weed y

Cushing propusieron que, una vez originado el LCR en el plexo coroideo, este fluye de manera unidireccional hacia los agujeros de Luschka y Magendie como conexión al espacio subaracnoideo, distribuyéndose por todo el cerebro y la médula espinal, denominándose así la “Tercera Circulación”<sup>8</sup>.

Por último, la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas fue descrita por Lewis Weed en 1914, mediante una aislación manual del espacio subaracnoideo en un cerebro de perro, impidiendo así el paso de LCR por ningún medio hacia los senos venosos, deduciendo así que es en este lugar donde se produce la reabsorción de LCR en el sistema cerebroespinal<sup>7</sup>.

## Cuestionamiento a la teoría clásica

Numerosos estudios se han llevado a cabo intentando explicar del todo la misma teoría clásica mencionada anteriormente, y sin embargo, sus resultados no han sido siempre consistentes o tal vez la interpretación de los mismos se ha visto sesgada por este “conocimiento previo” que ya tenemos interiorizado.

Es difícil imaginar que un proceso fisiopatológico como el balance del LCR dentro del SNC no dependa de múltiples factores como la osmolaridad, su gradiente entre el intravascular e intersticial encefálico, la presión hidrostática de ambos compartimentos, la presión arterial sistémica, y/o las particularidades de la barrera hematoencefálica (BHE). A su vez este medio se ve afectado por la actividad celular, con oferta y demanda que varía constantemente, que además es regulada por otros factores externos como la respiración, concentración de gases intravascular e intersticial y, a su vez, por las modificaciones locales que se producen en respuesta a la actividad neuronal, conocida como autorregulación cerebral local. Todo esto sin mencionar que cada uno de estos factores varía a su vez si estamos hablando de procesos fisiológicos o fisiopatológicos puntuales.

A raíz de estas problemáticas surgen ciertas dudas como:

¿Si el PC es una bomba inagotable que produce LCR, cómo es posible que ante un aumento de presión intracraneana por aumento de la cantidad de LCR en los ventrículos (como ocurre en una hidrocefalia aguda), este ritmo de producción no varíe en lo absoluto, como sí ocurre en un riñón que ante una obstrucción distal del sistema de drenaje termina en una insuficiencia renal postrenal que culmina en un cese de la filtración renal?

¿Si sólo se genera el LCR en los PC, por las particularidades de la ausencia de BHE en este punto, cómo es posible que, al retirarlo, o al ligar las arterias coroideas o al generar una mutación que elimine las moléculas de Acuaporina 1 (con un rol fundamental en la producción de LCR a nivel de PC), no se genere un “colapso del sistema ventricular” sino que al contrario, este mantiene su forma y su fisiología?, ¿acaso no es el único sitio donde se “produce” LCR?

¿Si en LCR indudablemente “circula”, cómo es posible que en pacientes con atresia del acueducto de Silvio congénita, no presenten ni ventriculomegalia, ni signos clínicos de hidrocefalia, sino que puede observarse sólo como hallazgo una RM realizada por otras causas o incluso post mortem?

De igual manera, en cuanto a la circulación unidireccional,

¿Cómo es posible que en pacientes que presentan raquies-tenosis severa de manera crónica, no existe una alteración importante o evidente en el LCR de localización cefálico o caudal a esta estenosis?

### Rompiendo el paradigma

A raíz de todas estas interrogantes planteadas, surgen en los últimos años muchas hipótesis que proponen dar una mejor explicación a cómo funciona la hidrodinámica del LCR en nuestro cerebro. A modo de ejemplo, Bulat, Klarica y Oreskovic proponen una nueva hipótesis respecto al desarrollo de hidrocefalia basándose en nuevos conceptos fisiopatológicos sobre la hidrodinamia del LCR y el Sistema Glinfático<sup>9</sup>.

Esta hipótesis abandona la idea clásica de la Tercera Circulación e incluye parámetros hidrodinámicos, basándose en el precepto de que el LCR está compuesto por 99% agua y que el líquido no circula, sino que es intercambiado de manera indistinta a lo largo de todo el cerebro y médula espinal en una comunicación estrecha entre el LCR, espacio perivascular y líquido intersticial. Los grandes reguladores de este intercambio son la presión hidrostática y osmótica que se producen entre estos dos compartimentos<sup>5</sup>. La hipótesis mencionada anteriormente ha podido ser respaldada por varios experimentos, por ejemplo, usando agua radiomarcada en distintos modelos animales y humanos y luego estudiando su distribución para ver hacia dónde se dirigía en el SNC<sup>10</sup>. En estos experimentos se mostró que el agua difundía rápidamente hacia todas direcciones sin una alteración en el volumen del LCR. La difusión por sí sola no explica la libre difusión de agua (tardaría mucho en moverse el agua radiomarcada entre dos puntos), pero teniendo en cuenta que en modelos biológicos a los que se le asocian otras variables, como la respiración, el pulso, y ciertas posiciones del cuerpo, se logra explicar con mayor claridad el libre y rápido desplazamiento posible de moléculas entre dos puntos<sup>11</sup>. Los movimientos LCR son de carácter pulsátil, en “vaivén”, sin un flujo neto unidireccional, como ocurre con el sistema circulatorio<sup>12</sup>.

Pongamos un ejemplo teórico: si en la cisterna magna ponemos una sustancia como azul de metileno y luego de unos minutos u horas tomamos una muestra de LCR en la cisterna lumbar, podríamos encontrar restos de esta sustancia. Para que por simple proceso de difusión el azul de metileno llegue hasta dicho punto necesitaríamos esperar muchas horas o incluso días, pero esto en realidad ocurre en muy corto tiempo, es por esto que en un principio se interpretó como que el azul de metileno “circulaba” junto con el LCR. Sin embargo, en un modelo biológico se asocia el mencionado movimiento de “vaivén” de las moléculas de agua, lo cual aumenta exponencialmente la velocidad de difusión de solutos y sustancias dentro de este espacio, explicando cómo en poco tiempo difunde de un punto a otro.

Llevado a la vida cotidiana: si en una taza de agua ponemos una cucharada de azúcar, en un principio habría mucha concentración de esta en el fondo (precipitada) y poca en la superficie de la taza y tardaría muchas horas en alcanzar un punto de equilibrio con igual concentración de azúcar en toda la taza, pero al remover el agua con una cuchara, sin generar un flujo o circulación, sólo movimientos de “vaivén”,

reducimos a pocos minutos el tiempo que se tarda en llegar a este equilibrio.

El LCR es agua (principalmente) que puede difundir (casi de manera libre) entre el espacio intravascular, intersticial, e incluso intracelular, y que no “circula” realmente, sino que por movimientos de vaivén, permite el desplazamiento de solutos en este (explicando como una infección inicialmente intracraneal puede afectar el LCR que tomamos en una muestra en la cisterna lumbar). Esto no es del todo extrapolable a macromoléculas que obedecen otras leyes y no difunden libremente entre membranas.

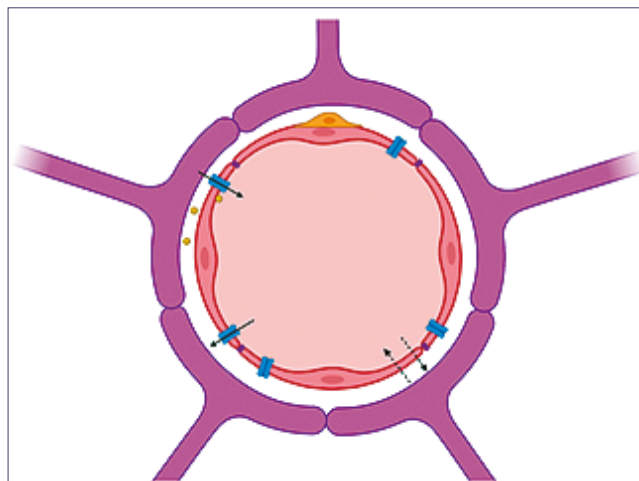
Junto a estas nuevas ideas se postula la existencia del sistema glinfático, el cual estaría encargado del movimiento de LCR a lo largo del SNC para la remoción de desechos del cerebro. Este sistema, recientemente descrito, describe el desplazamiento de LCR desde el espacio perivascular (el cual rodea al capilar cerebral y delimitado por los pies astrocíticos) hasta el intersticio cerebral mediante movimientos osmóticos y a través de acuaporinas específicas representados en la Figura 1.

Este traspaso de LCR, permitiría una salida a los desechos neuronales y evitar así una acumulación tóxica en el parénquima cerebral<sup>1</sup>.

### El sistema glinfático

El concepto glinfático fue acuñado por Maiken Nedergard el año 2013<sup>12</sup> aunque fue descrito como la ruta linfática asociada a la glía por Iliff el 2012<sup>4</sup>. Es una conjunción entre glía y sistema linfático, considerando los canales de agua presentes en la glía y por cumplir una función de limpieza de desechos, como lo hace el sistema linfático periférico.

Este sistema presenta varios problemas para su estudio, lo que podría explicar su tardía descripción. Al utilizar técnicas de fijación en tejidos estudiados, este espacio no se



**Figura 1.** Ultraestructura del espacio perivascular. En la imagen se representa un corte transversal del espacio perivascular y la Barrera Hemato Encefálica (BHE). El espacio perivascular se extiende desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral. Este se compone de endotelio, membrana basal y pericitos que están envueltos por los pies de los astrocitos, los cuales permiten el paso de algunos solutos y de agua hacia el parénquima cerebral y las neuronas por distintos mecanismos.

encuentra ya que el espacio perivascular se pierde cuando fallece el espécimen de estudio. Hay una serie de fenómenos que enmascaran su identificación como las bajas velocidades que presentan los flujos en los distintos compartimentos, la interferencia de los movimientos de la respiración y la pulsatilidad de los vasos, el efecto de estados fisiológicos como el sueño y la vigilia, por nombrar algunos.

Históricamente, se ha considerado que el Sistema Nervioso Central no cuenta con sistema linfático, sin embargo, Louveau el 2015<sup>14</sup> comunica la demostración del hallazgo de vasos linfáticos meníngeos cercanos a los senos derales que pueden transportar líquido y células. A través de estos drenaría también LCR dirigiéndose hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos.

La pulsatilidad arterial dirige el flujo de LCR en el espacio perivascular tanto en las arterias piales como en las penetrantes, llevándolo hacia la profundidad del parénquima cerebral. Ahí pasa al espacio intersticial principalmente a través de canales de Acuaporina-4 (AQP4) que se encuentran en una mayor concentración en los pies de los astrocitos (Figura 2). Existe una sobreposición entre los pies de los astrocitos con una brecha de aproximadamente 20 nm. Esta brecha también permite el paso de flujo, pero con menor facilidad que a través de los canales de AQP4. Los pies de los astrocitos con su alta carga de canales de AQP4 rodean los capilares y venas, por lo cual tenemos un flujo facilitado desde el espacio periarterial al intersticio y de este al espacio perivascular venoso<sup>4</sup>. Por convección el líquido se desplazaría a través del parénquima. El movimiento de convección incluye tanto la difusión como el de "vaivén". En este último, a diferencia del de difusión (que no requiere de energía) es un proceso activo y que tiene la particularidad de que el tamaño de la molécula no influye en la velocidad del flujo, sino que depen-

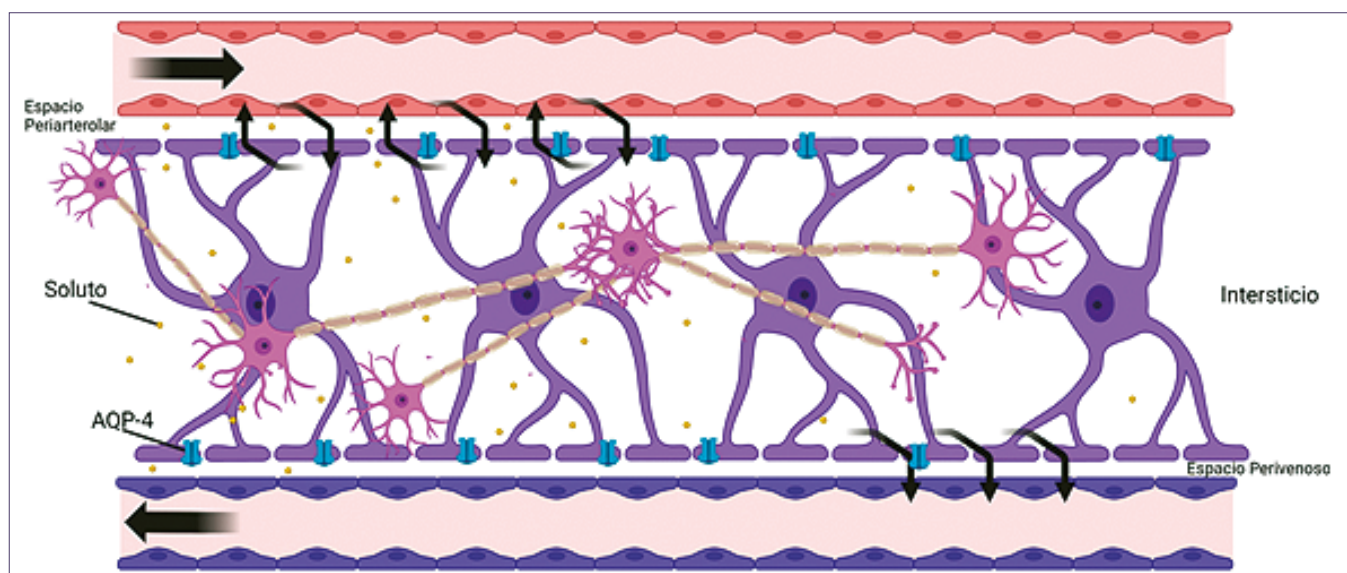
de de la velocidad del fluido<sup>15</sup>. En el espacio perivenoso el LCR sigue hacia el subaracnoideo y de ahí pasaría a través de las granulaciones aracnoideas hacia los senos venosos. Sin embargo, también puede emerger a través del espacio perineural de los nervios craneanos. Especial consideración lo tienen los bulbos olfatorios llevándolo al sistema linfático de la mucosa olfatoria<sup>16,17</sup>.

### Correlación del sistema glinfático con patologías "no muy bien comprendidas"

#### Hidrocefalia normotensiva idiopática (HNI)

La HNI es un trastorno neurocognitivo descrito inicialmente por Hakim y colaboradores en 1965<sup>18</sup>, el que consiste en la triada clásica de trastorno de la marcha, incontinencia urinaria y alteración cognitiva, que en estudio imagenológico se evidencia aumento de talla ventricular y a la medición de presión intracraneana esta resulta normal. El hecho de que no logremos identificar un factor común desencadenante o etiológico de esta patología demuestra que no la conocemos del todo bien. Durante los últimos años se han propuesto posibles alteraciones en relación con su génesis: alteraciones dinámicas (del flujo) y de la absorción de sustancias.

Diversos estudios han intentado correlacionar la fisiopatología de la HNI con el sistema glinfático, como por ejemplo, introducir medios de contraste en el espacio subaracnoideo y seguir su aclaramiento, observando una marcada reducción en pacientes con HNI<sup>19</sup>. Como se mencionó anteriormente, el pulso arterial es la principal fuerza motriz para el movimiento del LCR en el sistema glinfático, lo que concuerda con diversos estudios que demuestran que la actividad cardíaca res-



**Figura 2.** Representación gráfica del Sistema Glifático. En la parte superior de la imagen se ve parte de la Barrera Hematoencefálica, por donde solutos pasan desde el espacio intracapilar hacia el perivascular, compuesto por los pies de los astrocitos. El flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) es influido por ciertas variables como la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, posición, entre otras que determinará la llegada del LCR hasta este espacio. El traspaso de líquido cefalorraquídeo (LCR) desde este espacio hacia el intersticio celular es dado principalmente por el traspaso bidireccional de LCR mediado por Acuaporinas 4 (AQP4) que permitirán un flujo libre entre las diferentes estructuras del parénquima cerebral. Finalmente, el traslado de agua y solutos llegará hacia el espacio perivenoso, quien permitirá la remoción de desechos llevándolo a los senos venosos.

tringida que lleva a restricción de la pulsación arterial genera disminución de flujo glinfático<sup>20,21</sup>.

Se ha observado que en los pacientes con HNI existe una importante reducción de la expresión de Acuaporinas-4 en los astrocitos, lo cual generaría una disminución de paso de agua hacia el espacio perivascular<sup>22</sup>, lo cual a su vez se relaciona con una disminución de 70% del tamaño del espacio perivascular<sup>23</sup>, esto secundariamente genera una alteración del metabolismo de desechos y sustancias neurotóxicas, como el beta amiloide, cuya presencia se ha evidenciado relacionada con pacientes añosos que presentan HNI<sup>24</sup>.

### Hipertensión endocraneana idiopática (HEI)

Por técnicas imagenológicas se ha determinado que en pacientes con HEI existe un aumento de volumen en el espacio perivascular y en el espacio subaracnoideo, lo cual sugiere una congestión del sistema glinfático asociada<sup>25</sup>.

Además del signo de silla turca vacía y el aumento del LCR en la vaina del nervio óptico, que son signos radiológicos clásicos de esta entidad, en más del 90% de los pacientes se evidencia estenosis del seno transversal, la cual usualmente es bilateral y en el punto de unión de la vena de Labbé con el seno transversal<sup>26</sup>. La causa de esta estenosis no está esclarecida, y tampoco está definido si dicha estenosis es causa o consecuencia de la HEI, pero pudiera generar un aumento retrógrado en la presión venosa, lo cual a su vez disminuye el flujo de salida de LCR desde el sistema glinfático, concordando con el aumento de volumen mencionado anteriormente. Se desconoce el subtipo de acuaporina que media el transporte de agua entre el sistema glinfático y el seno venoso, sin embargo, todos los factores relacionados con la HEI (obesidad, sexo femenino, uso de ácido retinoico, etc.) también se han asociado con alteración de la expresión de diversos subtipos de acuaporina, lo cual pudiera jugar un rol importante en la patogénesis de la enfermedad<sup>27</sup>.

### Trastorno neurocognitivo postoperatorio

Ciertos trastornos neurocognitivos pueden ocurrir en pacientes ancianos como una complicación postoperatoria severa, y se caracterizan por disminución de la función cognitiva y alteración de funciones cerebrales superiores. Tomando en cuenta que las principales fuerzas que facilitan el flujo en el sistema glinfático son la pulsación arterial, fuerzas respiratorias y la regulación del ciclo cardíaco, es de esperar que, en procedimientos invasivos como la anestesia general para cirugía mayor, pudiera tener algún rol en alteraciones de este sistema. Se piensa que en pacientes susceptibles a presentar esta complicación, existe previamente una disfunción glinfática compensada que es trastornada por efectos anestésicos<sup>28</sup>.

Otro factor a considerar es la posición del paciente durante la cirugía ya que esta también puede alterar la función del sistema glinfático, según estudios previos, el transporte de LCR es más efectivo en posición lateral, menos efectivo en posición supina y un poco ineficiente en posición prono<sup>29</sup>.

Así como estas patologías, existen otras condiciones neurológicas previamente no comprendidas, que con el relativamente reciente descubrimiento de esta vía glinfática, se intenta dar una visión distinta para explicar su génesis y

generar conocimientos necesarios para avanzar a una terapia específica.

### Conclusiones

Para conocer mejor la hidrodinamia del LCR y el funcionamiento del sistema glinfático, es necesario realizar estudios que se acerquen más al entorno biológico y biofísico del Sistema Nervioso Central, siendo esto en muchos casos es difícil de obtener y sin embargo, a través de distintas pruebas se ha logrado explicar una teoría que se adapta más a la explicación de problemas previamente no comprendidos. Estas comprensiones están limitadas por el conocimiento actual y las técnicas disponibles (de laboratorio e imagenológicas). Puede que en un futuro se avance aún más para así entender situaciones que hasta ahora no comprendemos o que, por el contrario, creemos comprender bien. La descripción del sistema glinfático nos abre la puerta a comprender otras patologías e incluso intentar localizar un punto distinto para su manejo, que pudiera significar un cambio total en el tratamiento de algunas patologías tal cual se hace hoy en día.

### Referencias

1. Nedergaard M, Goldman SA. BRAIN DRAIN. *Sci Am* 2016; 314:44-9.
2. Naganawa, S., & Taoka, T. (2020). The Glymphatic System: A Review of the Challenges in Visualizing its Structure and Function with MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. <https://doi.org/10.2463/MRMS.REV.2020-0122>
3. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342:373-377.
4. 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.
5. Orešković D, Radoš M, Klarica M. New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 2017;52(6):417-425. doi:10.1159/000452169
6. Dandy, W. E. (1929). Where is cerebrospinal fluid absorbed? *Journal of the American Medical Association*, 92(24), 2012-2014. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1929.02700500024008>
7. Fremont-Smith, F. (1927). The nature of the cerebrospinal fluid. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 17(3), 317-331. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEURPSYC.1927.02200330036003>
8. Milhorat, T. H. (1975). The third circulation revisited. *Journal of Neurosurgery*, 42(6), 628-645. <https://doi.org/10.3171/JNS.1975.42.6.0628>
9. Tomycz, L. D., Hale, A. T., & George, T. M. (2017). Emerging Insights and New Perspectives on the Nature of Hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*, 52(6), 361-368. <https://doi.org/10.1159/000484173>
10. Lee, H., Xie, L., Yu, M., Kang, H., Feng, T., Deane, R., Logan, J., Nedergaard, M., & Benveniste, H. (2015). The effect of body posture on brain glymphatic transport. *Journal of Neuroscience*, 35(31), 11034-11044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015>
11. Nedergaard M. *Neuroscience*. Garbage truck of the brain.

- Science. 2013. Jun 28;340(6140):1529-30. doi: 10.1126/science.1240514. PMID: 23812703; PMCID: PMC3749839.
12. Yamada S, Kelly E. Cerebrospinal Fluid Dynamics and the Pathophysiology of Hydrocephalus: New Concepts. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016 Apr;37(2):84-91. doi: 10.1053/j.sult.2016.01.001. Epub 2016 Jan 7. PMID: 27063658.
  13. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:379-394. doi: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018. PMID: 29195051; PMCID: PMC5803388.
  14. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015 Jul 16;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Nature*. 2016 May 12;533(7602):278. PMID: 26030524; PMCID: PMC4506234.
  15. Bradbury MW, Cole DF. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour. *J Physiol*. 1980;299:353-365. doi:10.1113/jphysiol.1980.sp013129
  16. Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Anatomy, histology and immunological significance*. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993 Dec;19(6):480-8. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00476.x. PMID: 7510047.
  17. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*. 1965;2 (4):307-327.
  18. Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(7):1355-1368.
  19. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*. 2018;3:13.
  20. Brautigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A review of knowledge. *J Clin Neurosci*. 2019;61:10-13.
  21. Qvarlander S, Lundkvist B, Koskinen LO, Malm J, Eklund A. Pulsatility in CSF dynamics: pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):735-741.
  22. Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, Nagelhus EA, Eide PK. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Glia*. 2019;67(1):91-100.
  23. Eide PK, Hansson HA. Astroglial and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(5):474-490.
  24. Leal NS, Dentoni G, Schreiner B, et al. Alterations in mitochondria-endoplasmic reticulum connectivity in human brain biopsies from idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):102.
  25. Alperin N, Ranganathan S, Bagci AM, et al. MRI evidence of impaired CSF homeostasis in obesity-associated idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am Neuroradiol* 2013;34:29-34.
  26. Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 2003;60:1418-1424.
  27. Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, Krings T, Mendes-Pereira V. Idiopathic intracranial hypertension: The veno glymphatic connections. *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):515-522. doi: 10.1212/WNL.00000000000006166. PMID: 30201744.
  28. Ren X, Liu S, Lian C, et al. Dysfunction of the Glymphatic System as a Potential Mechanism of Perioperative Neurocognitive Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:659457. Published 2021 Jun 7. doi:10.3389/fnagi.2021.659457
  29. Lee, H., Xie, L., Yu, M., Kang, H., Feng, T., Deane, R., et al. (2015). The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J. Neurosci*. 35, 11034-11044. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015