



**TURUN
YLIOPISTO**

Aivojen glymfaattinen järjestelmä ja sen toiminnan tehostaminen lääkeaineilla

Elina Suoperä
Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma
Turun yliopisto
Biolääketieteen koulutusohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Biolääketieteen laitos
4.9.2025

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

Kandidutkielma

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä: Elina Suoperä

Otsikko: Aivojen glymfaattinen järjestelmä ja sen toiminnan tehostaminen lääkeaineilla

Ohjaaja: Professori Ullamari Pesonen

Sivumäärä: 29 sivua

Päivämäärä: 4.9.2025

Glymfaattisella järjestelmällä tarkoitetaan aivojen nestekiertoa, jossa aivo-selkäydinneste virtaa aivokudokseen ja kuljettaa pois kudokseen kertyneitä aineenvaihduntatuotteita. Aivoissa syntyvien aineenvaihduntatuotteiden on aiemmin ajateltu poistuvan aivoista diffuusion avulla. Vuonna 2012 kuvattiin ensimmäisen kerran malli, jossa, vastoin aiempaa käsitystä, merkittävä osa aivo-selkäydinnesteestä virtaa aivokudokseen, jossa se sekoittuu aivojen soluvälinesteen kanssa ja edesauttaa aineenvaihduntatuotteiden poistumista aivoista.

Aivojen verisuonia ympäröi perivaskulaarinen tila, jonka kautta aivoja ympäröivä aivo-selkäydinneste pääsee virtaamaan syvälle aivoihin. Perivaskulaarisen tilan ulkopintaa ympäröivät astrozyttien jalkalisäkkeet, jotka säätelevät aivo-selkäydinnesteen pääsyä perivaskulaarisesta tilasta aivokudokseen. Astrozyttien jalkalisäkkeissä ilmennetään akvaporini 4 (AQP4) -vesikanavaproteiinia, joka mahdollistaa nesteen virtauksen perivaskulaarisesta tilasta aivokudokseen.

Noradrenaliini on tärkeä glymfaattisen järjestelmän toimintaa säätelevä hermovälittäjäaine. β -adrenergisten reseptorien aktivaatio suurentaa astrozyttien tilavuutta ja siten pienentää solunulkoisen tilan tilavuutta, jolloin nestevirtauksen vastus aivokudoksessa lisääntyy. Noradrenaliini on myös tärkeä hermovälittäjäaine uni-valverytmin säätelyssä. Nukkuessa noradrenerginen signaalointi vähenee, jolloin solunulkoisen tilan tilavuus kasvaa ja aivojen nestevirtauksen vastus pienenee. Tällöin myös aineenvaihduntatuotteiden puhdistuminen aivoista tehostuu.

Glymfaattisen järjestelmän toiminta heikkenee ikääntyessä. *In vivo* -tutkimuksissa on osoitettu jopa 80–90 % heikkeneminen glymfaattisen järjestelmän toiminnassa verrattaessa nuoria ja ikääntyneitä hiiriä toisiinsa. AQP4-kanavien polarisaatio vähenee ikääntyessä ja sen sijaan, että kanavat ilmenisivät pääasiassa perivaskulaarisia tiloja ympäröivissä jalkalisäkkeissä, niitä on havaittavissa myös astrozyttien soomaosissa sekä aivokudoksen puoleisissa haarakkeissa. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkenemisen uskotaan myös olevan yksi Alzheimerin taudin taustalla olevista patologisista mekanismeista.

Glymfaattisen järjestelmän toimintaa on yritetty tehostaa useilla lääkeaineilla. Esimerkiksi hyperosmolaaristen nesteiden käyttöä glymfaattisen virtauksen tehostamiseksi on tutkittu. Hyperosmolaariset nesteet, kuten hypertoninen suolaliuos ja mannitoli, lisäävät plasman osmolaalisuutta, mikä saa aikaan aivojen solunulkoisen nesteen virtaamisen pois aivokudoksesta. Tällöin aivo-selkäydinnesteen virtaus perivaskulaarisesta tilasta aivokudokseen lisääntyy.

Noradrenaliinin vaikutusta estämällä voidaan vähentää glymfaattisen nestevirtauksen vastusta aivokudoksessa. Useiden adrenergisten salpaajien yhdistelmän sekä $\alpha 2$ -adrenergisen agonistin, deksmedetomidiniin, on useissa *in vivo* -tutkimuksissa havaittu tehostavan glymfaattista virtausta.

Glymfaattisen järjestelmän rakennetta ja toimintaa on tutkittu paljon erityisesti jyrsijöillä, mutta myös kliinisissä tutkimuksissa on saatu järjestelmän olemassaoloa tukevaa näyttöä. Tulevaisuudessa on tärkeää jatkaa tutkimusta, sillä glymfaattisen virtauksen tehostaminen on paitsi potentiaalinen tapa vaikuttaa neurodegeneratiivisten sairauksien patogeneesiin, voidaan sillä myös mahdollisesti parantaa muiden lääkeaineiden pääsyä aivoihin.

Avainsanat: glymfaattinen järjestelmä, astrozytti, akvaporini 4, Alzheimerin tauti

Lyhenneluettelo

5XFAD	5x Familial Alzheimer's Disease, familiaalisen Alzheimerin taudin hiirilinja
ADC	Apparent diffusion coefficient
ALPS	Analysis along the perivascular space
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis, amyotrofinen lateraaliskleroosi
APP/PS1	Amyloid precursor protein/Presenilin-1, amyloidi prekursoriproteiinia ja preseniliini 1:ä ilmentävä hiirilinja
AQP4	Aquaporin 4, akvaporini 4-kanavaproteiini
Aqp4	Aquaporin 4 gene, akvaporini 4:ää koodaava geeni
CBD	Kannabidioli
CUMS	Chronic unpredictable mild stress
DTI-ALPS	Diffusion tensor imaging along the perivascular space
EEG	Elektroenkefalografia
EKG	Elektrokardiografia
fat-1	n-3 fatty acid desaturase gene, <i>C. elegansin</i> rasvahappodesaturaasia ilmentävä hiirilinja
fMRI	Functional magnetic resonance imaging, toiminnallinen magneettikuvaus
GABA	Gamma amino butyric acid, gamma-aminovoihappo
GABA-A	Gamma amino butyric acid receptor type A, gamma-aminovoihapporeseptori tyyppi A
MRI	Magnetic resonance imaging, magneettikuvaus
MS-tauti	Multippeliskleroosi
Snt1	Syntrophin alpha 1, syntrofiini alfa –poistogeeninen hiirilinja
tg-ArcSwe	transgenic Arctic and Swedish, transgeeninen amyloidi prekursoriproteiinin arktista ja ruotsalaista mutaatiota kantava hiirilinja
TBI	Traumatic brain injury, traumaattinen aivovaurio

Sisällys

1. Johdanto.....	5
2. Aivojen glymfaattinen järjestelmä.....	6
2.1 Rakenne.....	6
2.2 Toiminta	9
2.2.1 Noradrenerginen signaali	9
2.2.2 Uni-valverytmin vaikutus	9
2.2.3 Aivovaltimoiden supistuminen	10
2.2.4 Ikääntymisen vaikutus	10
2.2.5 Muita toimintaan vaikuttavia tekijöitä.....	10
3. Glymfaattisen järjestelmän tutkimus ihmisillä ja merkitys neurologisissa sairauksissa	11
3.1 Kliiniset tutkimukset	11
3.2 Merkitys neurologisten sairauksien patogeneesissä	13
4. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostaminen.....	15
4.1 Aivo-selkäydinnesteen perivaskulaarisen virtauksen tehostaminen	15
4.2 APQ4-kanavien moduloiminen.....	16
4.3 Nestevirtauksen tehostaminen aivokudoksessa.....	19
4.3.1 Anesteetit	19
4.3.2 Adrenergiset salpaajat.....	21
5. Yhteenveto ja johtopäätökset.....	21
Viitteet	22

1. Johdanto

Glymfaattinen järjestelmä on aivojen nestekierto, jonka tarkoituksena on poistaa aivoihin kertyneitä aineenvaihduntatuotteita. Glymfaattisen järjestelmän toiminta on riippuvaista uni-valverytmistä, ja järjestelmä toimiikin lähes yksinomaan nukkuessa. Samoin kuin univalverytmää, myös glymfaattisen järjestelmän toimintaa säätelee noradrenaliini. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan on myös havaittu heikkenevän ikääntyessä.

Useissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa, patogeneesissä keskeisessä roolissa on epänormaali aineenvaihduntatuotteiden kertyminen aivoihin. (1) Glymfaattisen järjestelmän löytämisen jälkeen onkin tehty paljon tutkimusta siitä, voisiko neurodegeneratiivisten kertymäsairauksien taustalla olla osasyynä aivojen puhdistumiseen tähtäävän järjestelmän vajaatoiminta. Erityisesti Alzheimerin taudin ja glymfaattisen järjestelmän yhteydestä on tehty runsaasti tutkimusta, ja tutkimustieto sekä *in vivo* eläinmalleilla että ihmisillä osoittaa selvän yhteyden näiden välillä. (2)

Väestön ikääntyessä myös Alzheimerin taudin ilmaantuvuus kasvaa. (3) Alzheimerin taudin nykyhoidoilla ei pystytä parantamaan tautia tai hidastamaan sen etenemistä (1), joten tarve uusille, tehokkaammille lääkehoidoille on ilmeinen. Glymfaattinen järjestelmä voisikin tarjota uusia, potentiaalisia lääkevaikutuskohteita, joiden avulla taudinkulkuun voitaisiin kenties tulevaisuudessa vaikuttaa.

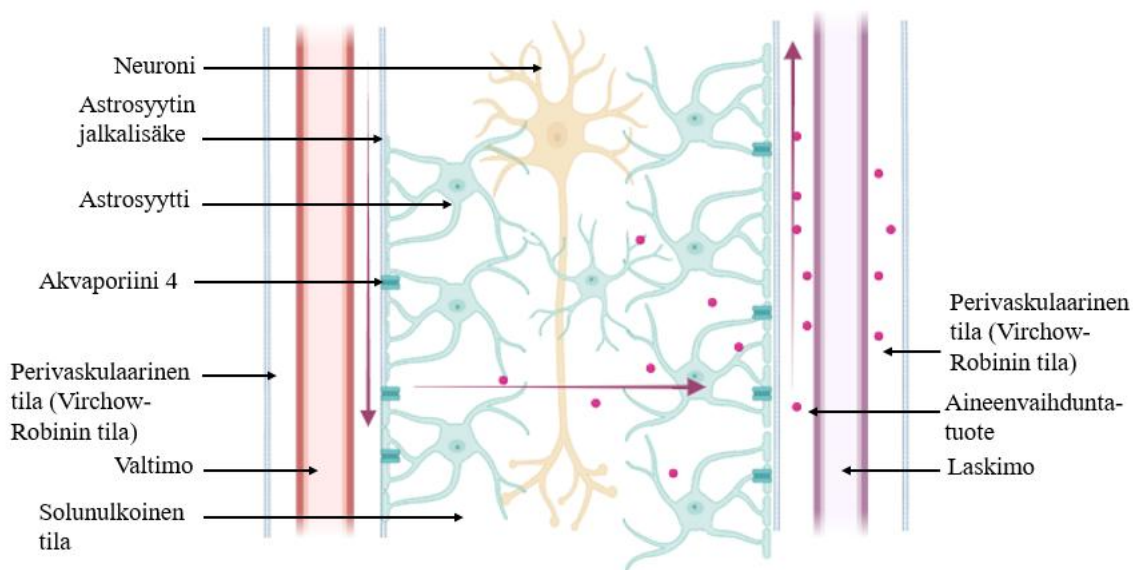
FDA on viime vuosina hyväksynyt Alzheimerin taudin hoitoon myös ensimmäisiä vasta-aineita (1), mutta suurimolekyylisten vasta-aineiden pääsy aivokudokseen voi rajoittaa niiden tehoa. Glymfaattisen järjestelmän toimintaa tehostamalla voidaan kuitenkin potentiaalisesti tehostaa myös vasta-ainelääkkeiden pääsyä aivoihin (4), mikä voi tulevaisuudessa tuoda uusia innovaatioita paitsi Alzheimerin taudin, myös muiden neurologisten sairauksien hoitoon.

Tämän tutkielman tarkoituksena on koota yhteen nykytieto glymfaattisen järjestelmän rakenteesta ja toiminnasta, sekä selvittää, millaisia potentiaalisia lääkevaikutuskohteita glymfaattinen järjestelmä tarjoaa ja millaisilla lääkeaineilla sen toimintaan on tähänastisessa tutkimuksessa pyritty vaikuttamaan.

2. Aivojen glymfaattinen järjestelmä

2.1 Rakenne

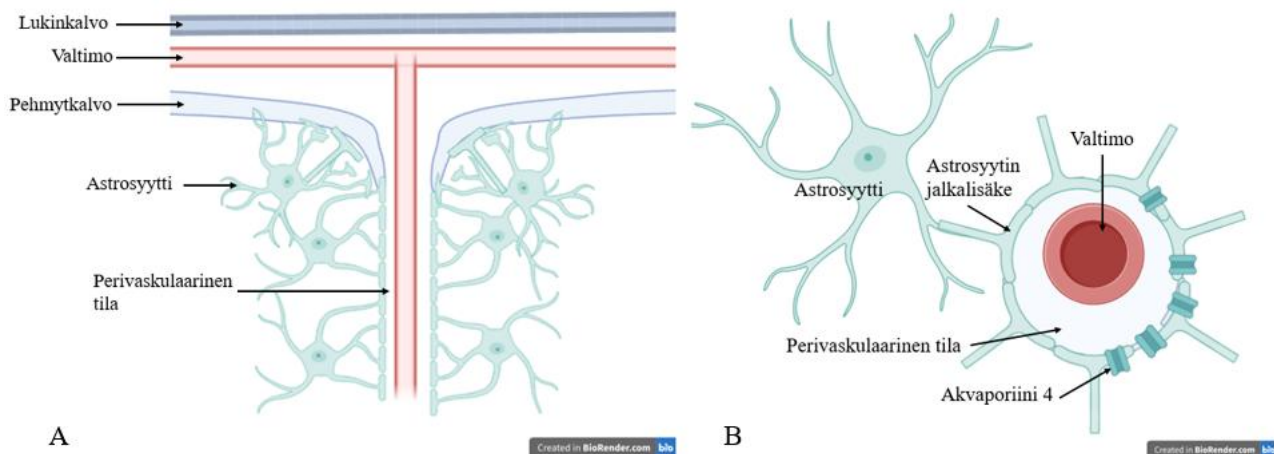
Glymfaattisella järjestelmällä (glia-lymfaattinen järjestelmä, glianestekierto) tarkoitetaan aivojen nestekiertoa, jossa aivo-selkäydinneste virtaa aivokudokseen ja kuljettaa pois aivokudokseen kertyneitä aineenvaihduntatuotteita. Aiemman käsityksen mukaan aivojen puhdistuminen aineenvaihduntatuotteista on tapahtunut aineiden diffundoituessa aivojen soluvälinesteessä ja edelleen siirtyessä aivo-selkäydinnesteeseen. Iliff ym. raportoivat vuonna 2012 tutkimuksestaan, jonka mukaan, vastoin aiempaa käsitystä, merkittävä osa aivo-selkäydinnesteestä virtaa aivokudokseen ja että tämä virtaus vaikuttaisi olevan tärkeä aineenvaihduntatuotteiden poistumiselle aivoista. (5) Tutkijat nimesivät mallin glymfaattiseksi järjestelmäksi, koska järjestelmän tehtävät ovat samankaltaiset kuin imunestekierron (engl. lymphatic system) tehtävät muissa kudoksissa ja järjestelmän toiminta on riippuvainen gliasolujen, tarkemmin astroosyyttien toiminnasta. Sittemmin glymfaattisen järjestelmän toimintaa on tutkittu paljon etenkin jyrsijöillä. Kuvassa 1 on esitetty glymfaattisen järjestelmän rakenne.



Kuva 1. Glymfaattisen järjestelmän rakenne. Aivo-selkäydinnesteen virtaussuunta esitetty violeteilla nuolilla. Aivo-selkäydinneste virtaa syväälle aivoihin valtimoita ympäröivien perivaskulaaristen tilojen (Virchow-Robinin tila) kautta ja siirtyy aivokudokseen akvaporiini 4 -vesikanavaproteiinien kautta. Aivokudoksessa aivo-selkäydinneste kulkee solunulkoisessa tilassa sekoittuen soluvälinesteen kanssa ja huuhtoo mukanaan aivojen aineenvaihduntatuotteita. Lopuksi neste poistuu laskimoita ympäröivien perivaskulaaristen tilojen kautta.

Aivokudoksessa verisuonia ympäröi perivaskulaarinen tila (Virchow-Robinin tila). (6) Perivaskulaarinen tila on kuvattu ensimmäisen kerran jo 1800-luvulla, mutta sen tutkimus on viime vuosikymmeniin saakka ollut vähäistä. Esimerkiksi perivaskulaarisen tilan rakennetta ja yhteyttä lukinkalvon alaiseen tilaan kuvataan eri julkaisuissa eri tavoin. (esimerkiksi 4,7) Perivaskulaarinen tila on pehmytkalvon solujen ympäröimä ja aivo-selkäydinnesteen täyttämä ontelo, joka muodostuu lukinkalvon alaisten valtimoiden ympärille niiden

haarautuessa aivokudokseen. Osa artikkeleista mainitsee, että aivokalvoista muodostuvia kerroksia voi olla perivaskulaarisen tilan ympärillä myös kaksi kerrosta. (8) Syvemmillä aivokudoksessa kapillaarisuonia ympäröivän perivaskulaarisen tilan ympärillä puolestaan ei enää ole aivokalvokerrosta, vaan perivaskulaarinen tila muodostuu verisuonen seinämän ja veri-aivoesteen muodostavien astroosyyttien jalkalisäkkeiden välille. (9) Aivo-selkäydinneste virtaa lukinkalvon alaisesta tilasta valtimoa ympäröivään perivaskulaaritalaan ja siitä edelleen aivokudokseen. (5) Aivokudoksessa aivo-selkäydinneste sekoittuu soluvälinesteen kanssa ja soluvälinesteeseen kertyneet solujen aineenvaihduntatuotteet poistuvat aivokudoksesta laskimoita ympäröiviin perivaskulaaritaloihin. Perivaskulaarisen tilan rakennetta on havainnollistettu kuvassa 2.



Kuva 2. Perivaskulaarisen tilan rakenne. A) Perivaskulaarinen tila muodostuu valtimon ympärille pehmytkalvon soluista ja astroosyyttien jalkalisäkkeistä. B) Astroosyyttien jalkalisäkkeet peittävät tiiviisti perivaskulaarisen tilan pintaa. Jalkalisäkkeissä on runsaasti AQP4-vesikanavaproteiinia.

Astroosyyttien jalkalisäkkeet (engl. endfeet) peittävät aivojen verisuonten ulkopinnan lähes täydellisesti (10), ja toimivat suodattimena, joka säätelee veden ja molekyylien pääsyä aivokudokseen. (5) Eri molekyylikoon merkkiaineet pääsevät perivaskulaaritalaan yhtä tehokkaasti, ja niiden liikkuminen siellä on yhtä nopeaa. (11) Tämä viittaa siihen, että merkkiainemolekyylit liikkuvat perivaskulaaritalassa nestevirtauksen mukana, eikä niiden liike ole riippuvaista diffuusiosta. Sen sijaan merkkiainemolekyylien pääsy perivaskulaaritalasta aivokudokseen on molekyylikoosta riippuvaista (5), mikä kertoo astroosyyttien kyvystä rajoittaa aineiden pääsyä aivokudokseen. Rajoittavana tekijänä toimivat astroosyyttien jalkalisäkkeiden väliset raot, jotka ovat kooltaan noin 20 nm (10). Iloff ym. tutkivat ensimmäisessä glymfaattisen järjestelmän kuvanneessa tutkimuksessaan erikokoisten merkkiaineiden kulkua aivoissa. (5) Tutkimuksessaan he annostelivat erikokoisia fluoresoivia merkkiaineita hiirten cisterna magnaan ja tutkivat merkkiaineiden leviämistä *ex vivo* aivoleikkeiltä. Merkkiaineista suurin konsentroitui perivaskulaariseen tilaan, eikä päässyt sieltä aivokudokseen, keskikokoisella merkkiaineella tapahtui myös perivaskulaariseen tilaan konsentroitumista, mutta osa merkkiaineesta pääsi myös aivokudokseen. Pienin tutkittu merkkiaine siirtyi vapaasti aivokudokseen, eikä konsentroitumista perivaskulaariseen tilaan tapahtunut. Iloff ym. toistivat myöhemmässä tutkimuksessaan tuloksensa *in vivo* MRI-kuvantamisella (engl. Magnetic resonance imaging, magneettikuvaus), jossa havaittiin sama, molekyylikoon rajoittava vaikutus merkkiaineen pääsyssä

aivokudokseen. (11) Aivokudoksessa merkkiaineiden liikkuminen on riippuvaista molekyylikoosta, isomman molekyylikoon merkkiaineet etenivät hitaammin aivokudoksessa (5,11) ja syvemmällä aivoissa sijaitsevilla alueilla havaittiin suuremman molekyylikoon merkkiainetta vähemmän kuin pienemmän molekyylikoon merkkiainetta (11). Glymfaattisen järjestelmän toimintaa voidaankin siis paremmin mallintaa pienemmän molekyylikoon merkkiaineilla.

Akvaporiini 4 (AQP4) on astrosyyttien vesikanavaproteiini, jonka ilmentyminen on polarisoitunut erityisesti aivojen verisuonia ympäröiviin jalkalisäkkeisiin. (12) AQP4-kanavat mahdollistavat aivo-selkäydinnesteen tehokkaan virtaamisen perivaskulaarisesta tilasta aivokudokseen. Iliff ym. havaitsivat tutkimuksessaan, että *Aqp4*-poistogeenisillä hiirillä merkkiaineen puhdistuma aivoista väheni jopa 70 % verrattuna kontrollihiiriin. (5) Sittemmin AQP4:n merkitystä on tutkittu useissa muissakin tutkimuksissa *Aqp4*-geenin poistogeenisillä malleilla. (13–20) Tutkimuksissa injektoitiin merkkiainetta lukinkalvon alaisiin nestesammioihin, esimerkiksi cisterna magnaan, ja seurattiin merkkiaineen leviämistä aivokudokseen aivo-selkäydinnesteen virtauksen mukana. Lähes kaikissa näissä tutkimuksissa on osoitettu merkittävä lasku aivo-selkäydinnesteen virtauksessa aivokudokseen ja merkkiaineen puhdistuman heikkeneminen *Aqp4*-poistogeenisillä hiirillä verrattuna kontrollihiiriin. Smith ym. (14) saivat tutkimuksessaan muista poikkeavia tuloksia, eivätkä havainneet eroa glymfaattisessa virtauksessa poistogeenimallin ja kontrollin välillä. Heidän tutkimuksessaan merkkiaine annosteltiin kuitenkin kalloon poratun reiän kautta suoraan aivokudokseen, ja koska aiemmin on todettu trauman vähentävän glymfaattista virtausta (21), ei heidän tutkimusasetelmänsä ole luotettavin havaitsemaan AQP4-kanavan puuttumisesta aiheutuvia eroja glymfaattisessa virtauksessa. Smith ym. tutkimuksessa (14) käytetyn anesteetin on myös myöhemmin havaittu inhiboivan glymfaattisen järjestelmän toimintaa. (22)

AQP4-kanavien ilmentymisen polarisoituminen astrosyyttien perivaskulaarisia tiloja ympäröiviin jalkalisäkkeisiin on tärkeää glymfaattisen järjestelmän toiminnalle. Hiirillä AQP4-kanavien on todettu polarisoituvan 5–10-kertaisesti perivaskulaarisia tiloja ympäröiviin jalkalisäkkeisiin, kun verrataan kanavien määrää perivaskulaaristen tilojen ympärillä ja astrosyyttien aivokudoksen puoleisilla pinoilla. (23) AQP4:n sijaintia astrosyyttien solukalvolla säätelee α -syntropiini. (24) α -syntropiinin *Sntal*-geenin suhteen poistogeenisillä hiirillä AQP4:n ilmentyminen on määrältään normaalia, mutta AQP4-kanavat polarisoituvat jalkalisäkkeiden sijaan astrosyyttien aivokudoksen puoleisten haarakkeiden (engl. neuropil) puoleiselle solukalvolle. *Sntal*-poistogeenisillä familiaalisen Alzheimerin taudin hiirilinjalla (5XFAD), jolle kehittyy β -amyloidiplakkeja jo nuoresta iästä alkaen, on osoitettu aivoihin kertyvien β -amyloidiplakkien olevan kooltaan suurempia kuin tavallisilla 5XFAD-hiirillä. (25) β -amyloidiplakkien koon suureneminen on havaittu myös *Aqp4*-poistogeenisillä 5XFAD-hiirillä, mutta *Aqp4*-geenin poistogeenisyyden vaikutus oli pienempi kuin *Sntal*-geenillä. AQP4:n ilmentyminen väärässä sijainnissa vaikuttaisi siis estävän glymfaattisen järjestelmän toimintaa jopa enemmän kuin AQP4:n puuttuminen kokonaan. AQP4:n polarisaation puutteen on todettu heikentävän etenkin suurimolekyylisten aineiden puhdistumaa. (20) Tutkittaessa glymfaattisen järjestelmän

toimintaa ja mahdollista yhteyttä erilaisiin sairauksiin onkin siis olennaista selvittää paitsi AQP4-kanavien määrä, myös niiden sijainti astroosyyttien solukalvolla.

2.2 Toiminta

2.2.1 Noradrenerginen signalointi

Aivojen locus coeruleus -tumakkeen noradrenergisen signaloinnin uskotaan olevan merkittävä aivojen solunulkoisen tilan tilavuutta säätelevä tekijä. (26) Noradrenaliini aktivoi astroosyyttien β -adrenergisia reseptoreita, mikä lisää astroosyyttien haarakkeisuutta (27) ja haarakkeiden tilavuutta. (28) Hiiren *ex vivo* aivoleikkeen käsittelyn noradrenaliinilla on todettu lisäävän astroosyyttien tilavuutta noin 18 %. Sama vaikutus on havaittu myös tutkittaessa adrenergista agonistia, isoprenaliinia. (28,29) Isoprenaliinin on todettu rotan *ex vivo* aivoleikkeellä muuttavan astroosyyttien haarakkeiden rakennetta ja lisäävän astroosyyttien tilavuutta. (29) Astroosyyttien tilavuuden kasvaminen johti 3,6 %:n pienenemiseen solunulkoisen tilan tilavuudessa. Näin ollen, muutokset astroosyyttien rakenteessa säätelevät solunulkoisen tilan tilavuutta.

2.2.2 Uni-valverytmin vaikutus

Noradrenaliini on merkittävä uni-valverytmin säätelyyn ja valvetilan ylläpitoon vaikuttava hermovälittäjäaine, jonka erityis on suurempaa valveilla ollessa. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan on havaittu tehostuvan nukkuessa (26) ja noradrenaliinin arvellaankin olevan myös pääasiallinen glymfaattisen järjestelmän toimintaa säätelevä hermovälittäjäaine. Noradrenergisen signaloinnin väheneminen nukkuessa suurentaa solunulkoista tilavuutta ja vähentää siten nestevirtauksen vastusta aivokudoksessa. Nukkuessa aivokudoksen solunulkoisen tilavuuden on havaittu suurenevan jopa 60 %. (26) Tämän takia nestevirtaus perivaskulaaritulassa ja aivokudoksessa on jopa 95 % pienempi valveilla ollessa kuin nukkuessa. Valveillaolo käytännössä siis estää glymfaattisen järjestelmän toiminnan lähes täysin, ja uni on tärkeää glymfaattisen järjestelmän normaalille toiminnalle. Noradrenaliinia kuitenkin eritetään locus coeruleus -tumakkeesta myös nukkuessa. (30) Perusunessa (engl. non-rapid eye movement sleep, NREM) noradrenaliinin erityis on aaltoilevaa, kun taas vilkeunen (engl. rapid eye movement sleep, REM) aikana noradrenaliinin erityis puolestaan on vähäistä. Noradrenaliinin aaltoileva erityis johtaa aivoverisuonien rytmiseen supistumiseen, mikä puolestaan lisää aivo-selkäydinnesteen virtausta aivokudokseen. (31)

Myös anestesian aikana on havaittu solunulkoisen tilan suureneminen ja nestevirtauksen lisääntyminen. (26) β -amyloidin puhdistuma aivoista oli yli kaksi kertaa nopeampaa nukkuessa tai anestesiassa kuin valveilla ollessa. Hiirimalleilla on myös todettu univajeen heikentävän glymfaattisen järjestelmän toimintaa. (17,18)

2.2.3 Aivovaltimoiden supistuminen

Aivovaltimoiden rytmisen supistuminen ja laajeneminen (engl. pulsation) on merkittävä glymfaattista virtausta edistävä tekijä. (32–34) Aivo-selkäydinnesteen virtausnopeudessa on havaittavissa hetkellinen huippunopeus aina lyhyen ajan päästä sydämen lyönnistä. (33) Aivovaltimoiden halkaisija suurenee äkillisesti sydämen supistumisen aikana ja supistuu hitaasti sydämen lepovaiheessa, ja aivo-selkäydinnesteen virtauksen huippunopeuspiikkien ajankohta korreloi näiden aivovaltimoiden halkaisijan muutosten kanssa.

Kun valtimoiden supistelua vähennetään valtimon sitomisella, aivo-selkäydinnesteeseen injektoidun merkkiaineen virtaus aivokudokseen ja aivokudoksessa vähenee. (32) Valtimoiden supistelun vähentäminen hidastaa aivoselkäydinnesteen virtausta erityisesti perivaskulaarisissa tiloissa. Valtimoiden supistumisen lisääminen β -adrenergisellä agonistilla puolestaan lisää merkkiaineen virtausta aivokudokseen. Vertailtaessa rottia, joilla oli adrenaliinin annostelun vuoksi korkeampi syke ja verenpaine rottiin, joilla verenpainetta oli madallettu pienentämällä veritilavuutta, havaittiin korkean sykkeen ryhmässä merkkiaineen laajempi leviäminen aivoihin. (35)

2.2.4 Ikääntymisen vaikutus

Glymfaattisen järjestelmän toiminta heikkenee ikääntyessä. Hiiritutkimuksissa on osoitettu jopa 80–90 %:n heikkeneminen glymfaattisen järjestelmän toiminnassa, kun verrataan nuoria sekä ikääntyneitä hiiriä. Heikkeneminen on havaittavissa sekä aivo-selkäydinnesteen virtaamisessa aivokudokseen (36,37) että radioleimatun β -amyloidin puhdistumassa. (36) AQP4-kanavaproteiinien sijainti muuttuu iän myötä, eivätkä kanavat ole enää yhtä voimakkaasti polarisoituneet astrosyyttien jalkalisäkkeisiin, vaan ilmenevät myös aivokudoksen puoleisissa haarakkeissa. (36) Tämä saattaa olla yhtenä syynä glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkenemiseen ikääntyessä. Muita vaikuttavia tekijöitä uskotaan olevan aivo-selkäydinnesteen tuotannon väheneminen sekä aivo-selkäydinnesteen paineen väheneminen. Ikääntymisen on myös todettu vähentävän glymfaattisen järjestelmän toiminnalle olennaista aivovaltimoiden supistumista hiirillä. (36) Syynä tähän voi olla valtimoiden seinämien jäykistyminen iän myötä.

2.2.5 Muita toimintaan vaikuttavia tekijöitä

Noradrenaliinin lisäksi myös GABA (gamma-aminovoihappo) vaikuttaisi säätelevän glymfaattisen järjestelmän toimintaa GABA-A-reseptorin aktivaation välityksellä. (38) Verrattaessa GABAn ja GABA-A-reseptorin antagonistin vaikutuksia glymfaattisen järjestelmän toimintaan hiirillä, havaittiin, että merkkiaine levisi aivoissa laajemmalle GABA-ryhmällä verrattuna antagonistiryhmään tai kontrolliryhmään. GABA-A-reseptorien aktivaatiolla vaikuttaisi siis olevan glymfaattisen järjestelmän toimintaa tehostava vaikutus. Samaa

vaikutusta ei kuitenkaan havaittu, kun GABAa annosteltiin *Aqp4*-poistogeenisille hiirille. GABA-A-reseptorin vaikutus glymfaattisen järjestelmän toimintaan vaikuttaisi siis liittyvän AQP4-kanavien säätelyyn. GABA-A-reseptorin aktivaation onkin todettu lisäävän AQP4:n ilmentymistä *in vitro* ja *in vivo*. (39)

Myös kehon asento saattaa vaikuttaa glymfaattisen virtauksen tehokkuuteen. (40) Rotilla on *in vivo* havaittu merkkiaineen huonompi leviäminen aivoissa, kun rotat oli anestesiassa asetettu vatsalleen verrattuna selälleen tai kyljelleen asetettuihin rottiin. Kyljellään makaavilla rotilla merkkiaineen leviäminen on yhtä tehokasta kuin selällään makaavilla rotilla. Lundgaard ym. tutkimuksessa kehon asento puolestaan vaikutti merkkiaineen puhdistumaan. (18) Yksi tutkittavista hiiriryhmistä oli asetettu kaltevalle tasolle 45° kulmaan pää alaspäin, ja tällä ryhmällä merkkiaineen puhdistuma oli huonompaa kuin vatsalleen asetetulla kontrolliryhmällä. Lundgaard ym. eivät kuitenkaan artikkelissaan raportoineet muuta hiirien asennosta tai tutkineet laajemmin asennon vaikutusta.

Fyysisellä aktiivisuudella vaikuttaisi olevan glymfaattisen järjestelmän toimintaa parantava vaikutus. (41) He ym. tutkivat glymfaattisen järjestelmän toimintaa ikääntyneillä hiirillä, joista osalla oli häkeissään juoksupyörä. Hiirillä, joilla oli ollut mahdollisuus juoksupyörän käyttöön, todettiin glymfaattisen virtauksen tehostuneen verrattuna kontrolliryhmään, jolla mahdollisuutta juoksupyörän käyttöön ei ollut. Juoksupyöräryhmän hiirillä myös todettiin *ex vivo*, että suurempi osa AQP4-kanavista oli polarisoitunut normaalisti astrosyyttien jalkalisäkkeisiin verrattuna kontrolliryhmään.

3. Glymfaattisen järjestelmän tutkimus ihmisillä ja merkitys neurologisissa sairauksissa

3.1 Kliiniset tutkimukset

Glymfaattista järjestelmää ja sen toimintaa on tutkittu enemmän jrsijöillä kuin ihmisillä. Kuitenkin myös kliinisiä tutkimuksia on julkaistu enenevässä määrin, ja saadut tutkimustulokset viittaavat glymfaattisen järjestelmän olemassaoloon myös ihmisillä. Jrsijöillä tehdyt tutkimukset ovat suurelta osin perustuneet fluoresoivan tai radioaktiivisen merkkiaineen annosteluun cisterna magnaan, ja merkkiaineen leviämistä on tutkittu *ex vivo* aivoleikkeistä. (5,13) Sama tutkimusmenetelmä on hankalammin hyödynnettävissä ihmisillä tehtävissä glymfaattisen järjestelmän tutkimuksissa. *Ex vivo* -tutkimuksia on kuitenkin tehty myös ihmisillä hyödyntäen *post mortem* aivokudosta tai aivokirurgian yhteydessä poistettua kudosta.

Kirurgisesti poistettua ihmisen aivokudosta tutkittaessa on havaittu, että myös ihmisillä AQP4-kanavat ovat polarisoituneet astrosyyttien jalkalisäkkeisiin. (23) Ihmisillä AQP4-kanavien polarisaatio ei kuitenkaan vaikuttaisi olevan yhtä suurta kuin hiirillä. Ihmisten aivokudosnäytteissä todettiin AQP4-kanavien määrän

olevan perivaskulaarisia tiloja ympäröivien jalkalisäkkeiden ympärillä vain 2–3-kertainen verrattuna aivokudoksen puolella ilmentyviin AQP4-kanaviin. Ero johtui aivokudoksen puoleisten AQP4-kanavien suuremmasta määrästä ihmisillä. Tutkimuksessa tuloksiin on kuitenkin voinut vaikuttaa osallistujien terveydentila, sillä kudoksenäytteet olivat neurologisesti sairailta potilailta.

AQP4:n ilmentyminen muuttuu iän myötä myös ihmisillä. (42) Ihmisen *post mortem* -aivonäytteissä havaittiin AQP4:n kokonaismäärän olevan suurempi iäkkäämmillä. AQP4:n polarisaation ei kuitenkaan havaittu korreloivan iän kanssa tilastollisesti merkittävästi, mikä eroaa jyrsijöillä saaduista tutkimustuloksista.

Glymfaattisen järjestelmän *in vivo* -tutkimuksissa on hyödynnetty esimerkiksi varjoainetehostettua MRI-kuvantamista, joka on myös kliinisiin tutkimuksiin soveltuva menetelmä. Kliinisissä, varjoainetehostettua MRI-kuvantamista hyödyntävissä tutkimuksissa on havaittu intratekaalisesti annostelun varjoaineen leviäminen aivokudokseen aivo-selkäydinnesteen ja soluvälinesteen välityksellä, mikä tukee jyrsijöillä saatuja tutkimustuloksia glymfaattisesta järjestelmästä. (43) MRI:ta ja varjoainetta hyödyntäen on myös voitu todentaa varjoaineen leviäminen glymfaattisen virtauksen mukana lähes kaikille aivojen alueille. (44) Intratekaalisesti annosteltu varjoaine gadobutroli on MRI-kuvantamisessa havaittavissa cisterna magnaassa 1–3 h kuluttua annostelusta, ja aivokudoksessa sen huippupitoisuus nähdään aivoalueesta riippuen 10–26 h kuluttua. (45) MRI-tutkimusta suunniteltaessa onkin tiedettävä tarkasti varjoaineen leviämisen ajoitus tutkittavalle aivoalueelle, ja useiden eri aivoalueiden tutkiminen samaa aikaa voi olla haastavaa.

Vaikka varjoainetehosteinen MRI-kuvantaminen onkin kliinisiin tutkimuksiin soveltuva menetelmä, on varjoaineen intratekaalinen annostelu invasiivinen toimenpide, mikä rajoittaa menetelmän käyttöä. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan arvioimista varten onkin kehitetty myös ei-invasiivisia menetelmiä, kuten DTI-ALPS (engl. Diffusion Tensor Imaging Along Perivascular Space). DTI-ALPS on varjoaineettomaan MRI-kuvantamiseen perustuva menetelmä, jossa mitataan vesimolekyylien liikettä perivaskulaarisissa tiloissa. (46) Korkea ALPS-arvo kertoo glymfaattisen järjestelmän tehokkaammasta toiminnasta. DTI-ALPS-menetelmää ja ALPS-arvon määrittämistä onkin menetelmän kehittämisen jälkeen hyödynnetty paljon glymfaattisen järjestelmän tutkimuksissa ihmisillä.

Unen vaikutusta glymfaattisen järjestelmän toimintaan on tutkittu laajasti myös ihmisillä. (47–50) Esimerkiksi ALPS-arvon määrittämistä on hyödynnetty unen ja glymfaattisen järjestelmän toiminnan yhteyden selvittämiseen. (47,49,50) Esimerkiksi perusunen N2-vaiheen unen (kevyt uni) määrän on todettu olevan yhteydessä korkeampaan ALPS-arvoon. (47) Samaa trendiä on havaittu myös N3-vaiheen unella (syvä uni), mutta tutkimustulokset eivät siinä olleen tilastollisesti merkitseviä. Kaiken kaikkiaan tulokset kuitenkin vahvistavat käsitystä siitä, että glymfaattinen järjestelmä toimii tehokkaasti juuri perusunen aikana.

Vesimolekyylien liikettä aivoissa voidaan kuvata myös MRI-kuvantamisen avulla määritettävän ADC-arvon (engl. Apparent diffusion coefficient) avulla. Myös ADC-arvoa mittaamalla on havaittu glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostuminen nukkuessa. (48) Unenaikainen ADC-arvon suureneminen ja siten glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostuminen on yhteydessä aivo-selkäydinnesteen tilavuuden suurenemiseen. Myös unen laadulla näyttäisi olevan vaikutusta glymfaattisen järjestelmän toimintaan; useissa tutkimuksissa on havaittu glymfaattisen järjestelmän heikentyneen toiminnan olevan yhteydessä huonompaan unen laatuun. (47–50) Tutkimuksissa unen laatua on arvioitu muun muassa PSQI-indeksin (Pittsburgh Sleep Quality Index), unenaikaisten hengityskatkosten määrällä ja unenaikaisten havahtumisten määrällä.

Unen lisäksi myös ikääntymisen vaikutusta glymfaattisen järjestelmän toimintaan on tutkittu ihmisillä. Esimerkiksi ALPS-arvoa mittaamalla on havaittu glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkeneminen ikääntyessä. (47) Myös varjoainetehostettua MRI-kuvantamista hyödyntäen on todettu glymfaattisen virtauksen heikentyneen ikääntyneillä. (51) Ikääntymisen on todettu myös suurentavan perivaskulaaristen tilojen tilavuutta (52), mikä puolestaan heikentää glymfaattisen virtauksen tehokkuutta (53).

Tutkimusnäyttöä glymfaattisen järjestelmän olemassaolosta myös ihmisillä alkaa olemaan varsin laajasti. Erilaisia tutkimusmenetelmiä glymfaattisen järjestelmän kliinistä tutkimusta varten on kehitetty runsaasti, ja etenkin MRI-kuvantamiseen pohjautuvia menetelmiä on useita. Kuitenkin erilaiset tutkimusmenetelmät hankaloittavat eri tutkimusten tuloksien vertaamista keskenään. Tällä hetkellä DTI-ALPS vaikuttaisi olevan vakiintumassa suosituimmaksi tavaksi arvioida glymfaattisen järjestelmän toimintaa ihmisillä.

Kaikkia jyrksijöillä tehtyjä havaintoja glymfaattisen järjestelmän toiminnasta ei ole pystytty toistamaan kliinisissä tutkimuksissa. Esimerkiksi erot AQP4-kanavien ilmentymisessä ja polarisaatiossa ihmisten ja jyrksijöiden välillä ovat mielenkiintoisia. AQP4:n polarisaation vähenemistä iän myötä on todettu ainoastaan jyrksijöillä. Ihmisillä vastaavaa ilmiötä ei ole todettu, vaikka glymfaattisen järjestelmän toiminnan onkin todettu heikkenevän iän myötä. Aiheesta on kuitenkin tehty vasta vähän tutkimusta, ja lisätutkimus olisi tarpeen. Myös jyrksijöillä todetuista kehonasennon ja fyysisen aktiivisuuden vaikutuksista glymfaattisen järjestelmän toimintaan olisi mielenkiintoista nähdä, onko vaikutus todettavissa myös ihmisillä, ja voitaisiinko nukkumisasennolla ja fyysisellä aktiivisuudella potentiaalisesti hidastaa tai estää glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkeneminen.

3.2 Merkitys neurologisten sairauksien patogeneesissä

Glymfaattisen järjestelmän yhteyttä eri neurologisiin sairauksiin on tutkittu runsaasti. Näyttöä glymfaattisen järjestelmän toiminnan häiriöistä on ainakin Parkinsonin taudissa (54), epilepsiassa (55), migreenissä (56), amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS) (57) ja multippeliskleroosissa (MS-tauti) (58). Erityisesti

Alzheimerin taudin osalta on paljon tutkimusnäyttöä glymfaattisen järjestelmän toiminnan vajauksen yhteydestä taudin patogeneesiin sekä eläinmalleilla että ihmisillä.

Alzheimerin taudissa β -amyloidin puhdistuma aivoista on hidastunut (59) ja glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkenemisen uskotaankin olevan yksi Alzheimerin tautiin johtavista patologisista mekanismeista. Alzheimerin taudin hiirilinjalalla (APP/PS1) on havaittu *ex vivo* -aivoleikkeistä merkkiaineiden pääsyn aivoihin heikentyneen verrattuna kontrollihiiriin (37), mikä kertoo glymfaattisen virtauksen heikkenemisestä. Glymfaattisen virtauksen havaittiin heikentyneen enemmän vanhoilla APP/PS1-hiirillä, joilla aivoihin oli jo kerääntynyt β -amyloidiplakkeja, mutta heikkenemistä havaittiin myös nuoremmilla APP/PS1-hiirillä, joilla merkittäviä plakkeja ei vielä ollut. Myös merkkiaineiden puhdistuma aivoista oli APP/PS1-hiirillä heikompa kontrolliryhmään verrattuna. AQP4-kanavat vaikuttaisivat olevan tärkeässä roolissa β -amyloidin puhdistumassa aivoista, sillä *Aqp4*-poistogeenisillä APP/PS1-hiirillä havaittiin β -amyloidiplakkien lisääntynyt kertyminen aivoihin verrattuna tavallisiin APP/PS1-hiiriin. (60)

β -amyloidin on havaittu vähentävän AQP4-kanavien polarisaatiota astrozyttien jalkalisäkkeisiin *in vivo*. (61,62) AQP4:n polarisaation muutos on havaittu sekä Alzheimerin taudin hiirilinjoilla (APP/PS1 ja tg-ArcSwe) (60,62) että terveillä hiirillä, joille β -amyloidia injektoidiin suoraan aivoihin (61). Yang ym. tutkimuksessa muutos AQP4:n polarisaatiossa havaittiin *ex vivo* aivoleikkeistä kahdeksan, kahdentoista ja kuudentoista kuukauden ikäisillä hiirillä. (62) Muutoksia havaittiin alueilla, joilla oli myös havaittavissa β -amyloidiplakkeja, kun taas muilla aivoalueilla AQP4 ilmeni normaalisti astrozyttien jalkalisäkkeissä. Vastaavasti myös Xu ym. tutkimuksessa 6,5 ja 12 kuukauden ikäisillä hiirillä AQP4:n ilmentyminen lisääntyi astrozyttien aivokudoksen puoleisissa haarakkeissa. (60) Nuoremmilla hiirillä, joilla β -amyloidiplakkien määrä oli vähäinen, AQP4:n polarisaatiossa ei ollut havaittavissa muutoksia. (60,62) AQP4:n polarisaatio väheni tg-ArcSwe-hiirillä iän myötä, mutta sen kokonaismäärä oli tg-ArcSwe-hiirillä suurempi kuin kontrollihiirillä. (62) AQP4:ää ilmenettiin siis enemmän sairailta hiirillä terveisiin verrokkeihin nähden, mutta sen polarisaatio oli muuttunut.

Alzheimerin taudin on havaittu vaikuttavan AQP4:n ilmentymiseen myös ihmisillä. (42,63) AQP4:n määrän on todettu olevan suurempi Alzheimerin tautia sairastaneilla potilailla verrattuna kognitiivisesti terveisiin verrokkeihin sekä *post mortem* aivoleikkeissä (42) että selkäydinnestenäytteissä (63). Kuitenkin AQP4:n polarisaatio perivaskulaarituloja ympäröiviin jalkalisäkkeisiin on Alzheimerin tautia sairastaneilla vähäisempi. (42,64) AQP4:n määrän ja vähentyneen polarisaation on todettu myös olevan yhteydessä suurempaan havaittujen β -amyloidiplakkien määrään.

Kliinisessä tutkimuksessa on havaittu Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla kognitiivisesti normaaleja verrokkeja merkittävämpi perivaskulaarisen tilan tilavuuden suureneminen. (52,53) Perivaskulaarisen tilan

tilavuuden on todettu olevan suurempi potilailla, joiden selvädydinnestenäytteestä oli todettavissa β -amyloidia (52) ja potilailla, joilla oli diagnosoitu Alzheimerin tauti (53) verrattuna terveisiin verrokkeihin.

Myös ALPS-arvoa mittaamalla on tutkittu glymfaattisen järjestelmän toiminnan ja Alzheimerin taudin välistä yhteyttä. (53,65) ALPS-arvon todettiin olevan matalampi potilailla, joilla on diagnosoitu Alzheimerin tauti, verrattuna kognitiivisesti normaaleihin potilaisiin. Toisessa tutkimuksessa myös potilailla, joiden kognitio oli lievästi alentunut, havaittiin tervettä kontrolliryhmää matalammat ALPS-arvot (65), kun taas toisessa tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu (53). Huang ym. tutkimuksessa kognitiivisesti normaalit potilaat jaoteltiin ryhmiin sen mukaan, löytyikö heidän selkäydinnestenäytteestään β -amyloidia. ALPS-arvon todettiin olevan alhaisempi potilailla, joilta β -amyloidia löytyi. Glymfaattisen järjestelmän toiminta vaikuttaisi siis olevan heikentynyt jo ennen Alzheimerin taudin oireita ja diagnosointia.

Alzheimerin taudin on havaittu olevan selvästi yhteydessä uniongelmiin. Noin 39 % Alzheimerin tautia sairastavista potilaista kärsii myös unihäiriöistä. (66) Esimerkiksi syvän unen määrän on todettu vähentyneen Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin verrokkeihin. (67) Unihäiriöt myös lisäävät riskiä sairastua Alzheimerin tautiin. (68) Koska glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkeneminen näyttäisi olevan selvästi yhteydessä Alzheimerin tautiin, ja toisaalta glymfaattisen järjestelmän toiminta on vahvasti riippuvaista unesta, voisi glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkeneminen ainakin osaltaan selittää Alzheimerin taudin ja unihäiriöiden yhteyttä.

4. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostaminen

4.1 Aivo-selkäydinnesteen perivaskulaarisen virtauksen tehostaminen

Aivo-selkäydinnesteen virtausta perivaskulaariseen tilaan ja sitä kautta aivoihin voidaan tehostaa hyperosmolaarisilla nesteillä, kuten hypertonisella suolaliuksella tai mannitolilla. Hyperosmolaaristen nesteiden annostelu saa aikaan plasman hyperosmolaalisuuden, mikä lisää glymfaattista virtausta aivoissa. (69,70) Hypertoniseen suolaliuksen tai mannitolin intraperitoneaalinen annostelu hiirille lisäsivät cisterna magnaan injisoidun merkkiaineen leviämistä aivokudokseen jopa viisi kertaa suuremmalle alueelle verrattuna kontrolliryhmään. (69) Myös merkkiaineen leviämisenopeus oli suurempi. Sama vaikutus havaittiin sekä nukutetuilla että hereillä olevilla hiirillä, eli plasman hyperosmolaalisuus kumosi valvetilan inhiboivan vaikutuksen glymfaattisen järjestelmän toimintaan.

Glymfaattista virtausta lisäävän vaikutuksen arvellaan aiheutuvan osmoottisten nesteiden kallonsisäistä painetta vähentävästä vaikutuksesta. Tällöin aivokudoksen solunulkoisen neste virtaa veri-aivoesteen läpi pois aivoista, mikä puolestaan saa aikaan aivo-selkäydinnesteen tehostuneen virtauksen aivokudokseen. Rotilla

tehdyssä tutkimuksessa hypertonisen suolaliuoksen annostelu lisäsi aivo-selkäydinnesteen tilavuutta pienentäen samalla aivokudoksen tilavuutta vastaavan määrän. (70)

Plasman hyperosmolaalisuuden vaikutusta lääkeaineiden kulkeutumiseen aivoihin on myös tutkittu. (69) Tg-ArcSwe-hiirille, joilla glymfaattinen virtaus on heikentynyt, annosteltiin intraperitoneaalisesti hypertonista suolaliuosta sekä cisterna magnaan anti- β -amyloidi-vasta-ainetta. Vasta-aineen todettiin leviävän paremmin aivokudokseen verrattuna kontrolliryhmään, joille annosteltu suolaliuos oli isotonista. Hyperosmolaaristen nesteiden annostelu myös intratekaalisella infuusiolla lisää suurimolekyylisten aineiden pääsyä perivaskulaariseen tilaan. (4) Mannitolin infusointi rotille cisterna magnaan yhdessä IgG-vasta-aineen kanssa lisäsi perivaskulaariseen tilaan pääsevän vasta-aineen määrää. Vasta-aineen pääsyä perivaskulaariseen tilaan tutkittiin kahdella eri mannitolin konsentraatiolla, ja tässä havaittiin annosvasteisuus. Plasman osmolaalisuutta säätelemällä ei kuitenkaan voida vaikuttaa aineiden puhdistumaan aivoista. (70)

Hyperosmolaaristen nesteiden annostelu yhdessä lääkeaineiden kanssa vaikuttaisi tähänastisen tutkimuksen perusteella olevan potentiaalinen keino parantaa lääkeaineiden pääsyä aivoihin, mikä puolestaan voi edistää neurologisten sairauksien hoitoa. Eläinkokeissa hypertonisten nesteiden annostelulla ei ole havaittu merkittäviä haittavaikutuksia, ja molempia tutkittuja nesteitä käytetään jo ihmisillä muissa käyttötarkoituksissa. Nesteiden annostelu laskimonsisäisesti ja intratekaalisesti ovat kuitenkin invasiivisia toimenpiteitä, mikä voi rajoittaa niiden käyttöä glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostajina.

4.2 APQ4-kanavien moduloiminen

AQP4:ää on pidetty vaikeana lääkevaikutuskohteena muun muassa muiden akvaporiniinien samankaltaisuuden vuoksi. (71) AQP4:ää potentiaalisena lääkevaikutuskohteena on kuitenkin tutkittu runsaasti eri neurologisten sairauksien *in vivo* eläinmalleilla, ja monissa tutkimuksissa onkin saatu positiivisia tuloksia eri lääkeaineiden vaikutuksista AQP4:ään ja siten glymfaattisen järjestelmän toimintaan. Prekliinistä tutkimusta on tehty useilla lääkeaineilla, jotka ovat jo kliinisessä käytössä muissa käyttöaiheissa. Tähänastinen tutkimusnäyttö antaa viitteitä siitä, että monia jo käytössä olevia lääkeaineita voitaisiin mahdollisesti hyödyntää myös Aqp4-geenin ilmentymisen säätelyssä. Tutkimusnäyttö AQP4:ään vaikuttavista lääkeaineista on kuitenkin vielä hajanaista, sillä käytettyjä eläinmalleja on lukuisia ja monista lääkeaineista on tehty vasta yksittäisiä tutkimuksia. Taulukkoon 1 on koostettu lääkeaineita, joiden on prekliinisissä tutkimuksissa todettu vaikuttavan glymfaattisen järjestelmän toimintaan AQP4:n säätelyn välityksellä. Kliinisiä tutkimuksia AQP4:n säätelystä ei ole vielä julkaistu, ja niiden tekemistä hankaloittanee AQP4:n määrää ja sijaintia mittaavien menetelmien soveltumattomuus kliiniseen tutkimukseen.

Taulukko 1. Akvaporiini 4-kanavan toimintaan vaikuttavia lääkkeitä.

Lääkeaine	Vaikutus AQP4:ään	Käytetty eläinmalli	Viitteet
Omega-3-rasvahapot	Suojaa β -amyloidin aiheuttamalta polarisaation muutokselta, lisää tai vähentää AQP4:n ilmentymistä. Normalisoi astroosyyttien muotoa	fat-1 (tuottaa endogeenisesti omega-3-rasvahappoja), 5XFAD (Alzheimerin tauti), CUMS (masennus)	(61,72,73)
Oksitosiini	Normalisoi AQP4:n polarisaatiota, vähentää tai lisää AQP4:n ilmentymistä	APP/PS1 (Alzheimerin tauti), iskemia	(74,75)
Erytropoietiini	Lisää AQP4:n ilmentymistä.	Hypoksia-iskemia, hydrokefalus, traumaattinen aivovaurio	(76–78)
Kannabidioli	Vähentää AQP4:n polarisaation muutosta	Traumaattinen aivovaurio	(79)
Fingolimodi	Vähentää AQP4:n ilmentymistä	Diffuusi aivovaurio	(80)
Asetatsolamidi	Vähentää AQP4:n ilmentymistä	Aivoinfarkti	(81)
Edaravoni	Normalisoi AQP4:n polarisaatiota, vähentää AQP4:n ilmentymistä	Aivoverenvuoto	(82)
Melatoniini	Vähentää AQP4:n ilmentymistä	Iskemia-reperfuusiovaurio	(83)
Atorvastatiini	Vähentää AQP4:n ilmentymistä	Lukinkalvon alainen verenvuoto, aivoinfarkti	(84,85)
Minosykliini	Suojaa AQP4:n polarisaation muutokselta, vähentää AQP4:n ilmentymistä. Normalisoi astroosyyttien kokoa ja määrää.	Traumaattinen aivovaurio	(86)

Monityydyttymättömien omega-3-sarjan rasvahappojen on havaittu tehostavan glymfaattista virtausta *in vivo*. (61) Sekä endogeenisesti omega-3-rasvahappoja tuottavilla *fat-1*-hiirillä että omega-3-ravintolisää saaneilla villityypin hiirillä merkkiaineen poistuminen aivoista tehostui kontrollihiiriin verrattuna. Myös β -amyloidin puhdistuma aivoista tehostui (61,72) ja hiirillä esiintyi vähemmän β -amyloidin aiheuttamia muistin häiriöitä. (61) Näitä vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu *Aqp4*-poistogeenisillä hiirillä, joille annosteltiin omega-3-rasvahappoja sisältävää ravintolisää, mikä viittaisi siihen, että omega-3-rasvahappojen glymfaattista virtausta tehostava vaikutus välittyisi nimenomaan AQP4-kanavien toiminnan kautta. Tutkimuksessa havaittiin myös, että β -amyloidin injektio aivoihin vähensi AQP4:n polarisaatiota astroosyyttien jalkalisäkkeisiin, mutta omega-3-rasvahapot suojasivat tältä vaikutukselta. Myöhemässä tutkimuksessa 5XFAD-hiirillä, joilla AQP4:n ilmentyminen on normaalia suurempaa, havaittiin kalaöljyä sisältävän ravintolisän vähentävän AQP4:n epänormaalia ilmentymistä. (73) AQP4:n määrä perivaskulaaristen tilojen ympärillä ei kuitenkaan vähentynyt. Omega-3-rasvahapot vaikuttaisivat siis suojaavan AQP4:n polarisaation muutokselta vähentäen samalla sen epänormaalin suurta ilmenemistä.

Omega-3-rasvahappojen vaikutusta AQP4-kanaviin on tutkittu myös masennuksen hiirimallilla (CUMS, engl. Chronic Unpredictable Mild Stress), jolla on niin ikään havaittu glymfaattisen virtauksen väheneminen. (72) Omega-3-rasvahappolisällä hoidetuilla CUMS-hiirillä glymfaattinen virtaus palautui normaaliksi. Myös astrozyttien haarakkeiden pituus oli lyhentynyt ja AQP4-kanavien määrä vähentynyt CUMS-hiirillä, mutta omega-3-rasvahappolisällä hoidetuilla CUMS-hiirillä astrozyttien muoto ja kanavien määrä olivat palautuneet normaaliksi. Omega-3-rasvahapot vaikuttaisivat siis normalisoivan AQP4-kanavien määrää riippumatta siitä, onko kanavia alun perin liikaa vai liian vähän. Tähänastinen tutkimusnäyttö on kuitenkin vielä varsin vähäistä. Kliinisiä tutkimuksia omega-3-rasvahappojen vaikutuksista glymfaattisen järjestelmän toimintaan ei vielä ole, vaikka niillä onkin havaittu olevan muistisairauksilta suojaava vaikutus. (87)

Erytropoietiini on munuaisten tuottama, punasolujen muodostumista lisäävä hormoni, jota käytetään lääkkeellisesti munuaistautien aiheuttaman anemian hoidossa. Erytropoietiinin on todettu lisäävän AQP4:n ilmentymistä rotan astrozyteissa *in vitro* (88) sekä hiirillä ja rotilla *in vivo* (76–78). Erytropoietiinin vaikutuksia on tutkittu useiden eri neurologisten sairauksien hiiri- ja rottamalleilla. Esimerkiksi hypoksia-iskemian (76), hydrokefaluksen (78), ja traumaattisen aivovaurion (TBI, engl. traumatic brain injury) (77) eläinmalleilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu erytropoietiinin positiivinen vaikutus AQP4-kanavien määrään. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan kannalta AQP4-kanavien määrän sijaan olennaisempaa on kuitenkin niiden sijainti astrozyttien solukalvolla. TBI-rottamallilla tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin myös AQP4:n sijaintia astrozyttien solukalvolla ja todettiin, että AQP4 ilmeni normaalisti perivaskulaarisia tiloja ympäröivissä jalkalisäkkeissä sekä erytropoietiinilla hoidetuilla eläimillä että kontrollieläimillä. Toistaiseksi ei ole tehty tutkimuksia, joissa erytropoietiinin vaikutusta olisi tutkittu eläimillä, joilla AQP4:n normaali polarisoituminen perivaskulaarituloja ympäröiviin jalkalisäkkeisiin on häiriintynyt.

Oksitosiini on endogeeninen hormoni ja hermovälittäjäaine, jota käytetään myös lääkkeellisesti lähinnä synnytysten yhteydessä. Oksitosiinin vaikutuksia AQP4-kanaviin on myös tutkittu, ja sillä vaikuttaisi olevan AQP4:n polarisaation muutosta vähentävä vaikutus. (75) Kun APP/PS1-hiirille annosteltiin intranasaalisesti oksitosiinia, niiden *ex vivo* aivoleikkeistä havaittiin, että APP/PS1-hiirien AQP4:n polarisaatio oli palautunut kontrollihiirien kaltaiseksi. Oksitosiini myös inhiboi AQP4:n kokonaismäärän suurentumista APP/PS1-hiirillä ja vähensi aivoihin kertyneen β -amyloidin määrää. Kuukauden oksitosiiniannostelun jälkeen APP/PS1-hiirten motoriset taidot ja kognitio olivat palanneet lähes terveiden kontrollien tasolle. Toisaalta iskemian hiirimallilla tehdyssä tutkimuksessa oksitosiinin annostelu sen sijaan lisäsi AQP4:n ilmentymistä ja vähensi iskemian jälkeistä aivojen turvotusta. (74) Oksitosiinin vaikutukset AQP4:n määrään ovatkin tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella erilaiset eri sairauksien yhteydessä ja lisää tutkimustietoa aiheesta tarvitaan.

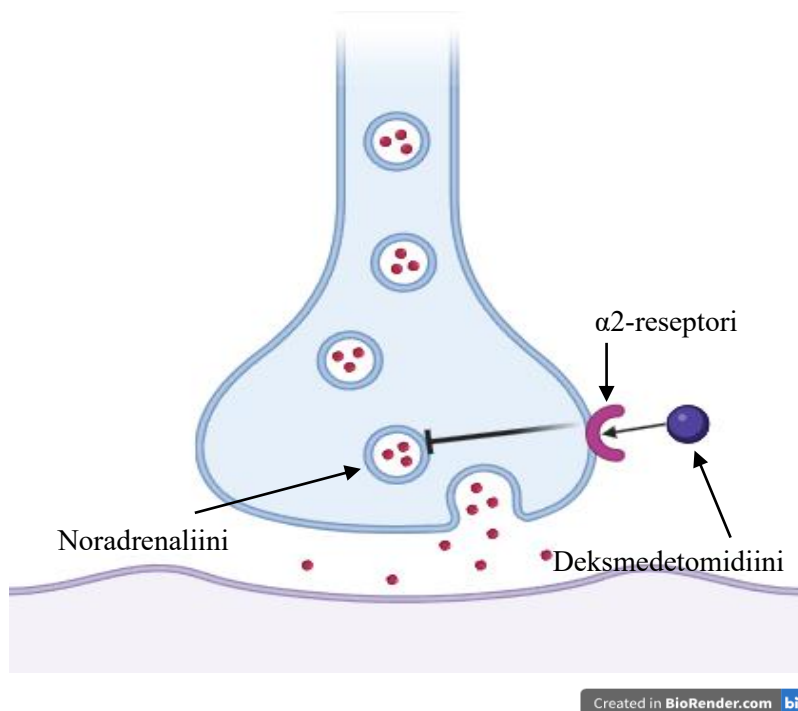
Myös useiden muiden lääkeaineiden vaikutuksia AQP4-kanaviin on tutkittu. Julkaistut tutkimukset ovat keskittyneet erityisesti AQP4:n potentiaaliin lääkevaikutuskohteena erilaisten iskeemisten ja traumaattisten aivovaurioiden hoidossa. Näihin sairauksiin liittyy usein aivojen turvotukseen johtava nestetasapainon häiriö

(89), ja useissa prekliinisissä tutkimuksissa onkin havaittu AQP4:n suurentunut ilmentyminen ja polarisaation häiriintyminen erilaisten aivovaurioiden seurauksena *in vivo*. (80–86) Tutkimuksissa useilla jo kliinisessä käytössä olevilla lääkeaineilla on onnistuttu vaikuttamaan AQP4:n epänormaaliin ilmentymiseen. Esimerkiksi antibiootti minosykliinillä (86), kolesterolilääke atorvastatiinilla (84,85) sekä MS-taudin hoitoon käytettävällä fingolimodilla (80) on havaittu olevan AQP4:n ilmentymistä vähentävä vaikutus. AQP4:n polarisaatioon on puolestaan pystytty vaikuttamaan muun muassa minosykliinillä (86) sekä aivohalvauksen ja ALS:n hoitoon käytettävällä edaravonilla (82).

4.3 Nestevirtauksen tehostaminen aivokudoksessa

4.3.1 Anesteetit

Adrenerginen α_2 -agonisti deksmedetomidiini tehostaa intratekaalisesti annosteltujen lääkeaineiden kulkeutumista aivokudokseen. (90) Deksmedetomidiinin havaittiin kaksinkertaistavan anti- β -amyloidi-vasta-
aineen kulkeutumisen aivoihin rotilla. Myös pienimolekyylisten lääkeaineiden kulkeutumista aivokudokseen intratekaalisen annostelun jälkeen voidaan tehostaa intratekaalisesti annostellulla deksmedetomidiinilla. Oksikodonin ja naloksonin konsentraatiot keskushermostossa olivat suuremmat rotilla, joille annosteltiin etukäteen deksmedetomidiinia intratekaalisesti, kuin kontrolliryhmän rotilla. Suurin kasvu konsentraatiossa havaittiin selkäytimessä, jossa oksikodonin konsentraatio kasvoi 41 %. Konsentraation suureneminen havaittiin myös muilla tutkituilla aivoalueilla, talamuksessa ja dorsaalaisella aivokuorella.



Kuva 3. Deksmedetomidiinin vaikutusmekanismi. Deksmedetomidiini aktivoi α_2 -reseptoreita, jolloin noradrenaliinin vapautuminen hermopäätteestä estyy.

Myös ihonalaisesti annosteltu deksmedetomidiini tehostaa intratekaalisesti annosteltujen lääkeaineiden kulkeutumista aivoihin. (90) Deksmetomidiini lisäsi naloksonille altistumista hippokampuksessa, talamuksessa ja hypothalamuksessa huomattavasti verrattuna kontrolliryhmään. Oksikodonin konsentraatio oli aivoalueesta riippuen 24–96 % suurempi deksmedetomidiinilla hoidetuilla rotilla verrattuna kontrolliryhmään.

Myös ketamiini-ksylatsiini-anestesian on todettu tehostavan glymfaattisen järjestelmän toimintaa. (22,91) Deksmetomidiinin tavoin myös ksylatsiini on $\alpha 2$ -reseptoreiden agonisti, jolla on noradrenergistä signalointia vähentävä vaikutus. Ketamiini-ksylatsiini- ja deksmedetomidiini-isofluraani-yhdistelmillä nukutetuilla hiirillä havaittiin eniten delta-aaltoja nukutuksen aikaisessa EEG:ssä. (22) Pelkällä isofluraanilla tai pentobarbitaalilla nukutetuilla hiirillä delta-aaltoja esiintyi vähemmän. Delta-aaltojen määrän havaittiin korreloivan glymfaattisen virtauksen tehokkuuden kanssa. Ketamiini-ksylatsiini- ja deksmedetomidiini-isofluraaniryhmillä myös anestesian aikana mitattu syke oli alhaisempi kuin muilla anesteeteilla. Sykkeellä todettiin olevan negatiivinen korrelaatio glymfaattisen virtauksen kanssa.

Kaikilla anestesia-aineilla ei kuitenkaan ole glymfaattista virtausta tehostavaa vaikutusta. Vertailtaessa isofluraanin sekä deksmedetomidiinin ja matala-annoksisen isofluraanin yhdistelmää vaikutuksia glymfaattisen järjestelmän toimintaan *in vivo*, on osoitettu, että deksmedetomidiinin ja matala-annoksisen isofluraanin yhdistelmällä intratekaalisesti annosteltu varjoaine leviää aivoissa laajemmalle kuin pelkkää standardiannoksista isofluraania käyttämällä. (22,92) Vastaavasti vertailtaessa deksmedetomidiinin ja sevofluraanin yhdistelmää pelkään sevofluraaniin, on deksmedetomidiinin todettu vähentävän sevofluraanin glymfaattisen järjestelmän toimintaa heikentävää vaikutusta *in vivo*. (93) Sevofluraanin yksinään todettiin myös vähentävän AQP4:n määrää ja polarisoitumista hippokampuksessa, kun taas deksmedetomidiini yhdessä sevofluraanin kanssa vaikuttaisi suojaavan AQP4:n vähenemiseltä.

Vaikka deksmedetomidiinin on useissa tutkimuksissa todettu tehostavan glymfaattisen järjestelmän toimintaa, ei mekanismi tämän vaikutuksen takana ole vielä selvillä. Yhtenä mahdollisena mekanismina eri anesteettien glymfaattisen järjestelmän toimintaan kohdistuvien vaikutusten erolle on arveltu niiden erilaisia verisuonivaikutuksia. (22) Deksmetomidiinilla on verisuonia supistava vaikutus, kun taas isofluraani aiheuttaa vasodilataation. Kuitenkaan vertailtaessa isofluraanin ja deksmedetomidiini-isofluraanin vaikutuksia aivojen verisuoniin, eri eroja suonien läpimitoissa havaittu straight sinus -suonta lukuun ottamatta. (92) Myös aivojen tilavuutta eri ryhmien välillä vertailtiin ja havaittiin, että vaikka aivojen kokonaistilavuudessa ei ollut ryhmien välillä eroa, oli aivo-selkäydinnestetilän tilavuus pienempi isofluraaniryhmällä. Aivo-selkäydinnestettä siis ohjautui vähemmän glymfaattiseen nestekiertoön ja suurempi osuus aivo-selkäydinnesteestä poistui nenäkuorikkojen kautta.

4.3.2 Adrenergiset salpaajat

Koska noradrenaliini on keskeinen glymfaattisen järjestelmän toimintaa säätelevä hermovälittäjäaine ja sen erityis inhiboi glymfaattisen järjestelmän toimintaa, on adrenergisten salpaajien vaikutuksia tutkittu glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostamisessa. Adrenergisen salpauksen vaikutusta on tutkittu prekliinisesti kolmen adrenergisen salpaajan, propranololin, pratsosiinin ja atipametsolin, yhdistelmähoidolla (PPA). (26,94–96) Propranololi on adrenergisten β -reseptoreiden antagonist, pratsosiini α 1-antagonisti ja atipametsoli α 2-antagonisti. PPA-hoidon todettiin lisäävän glymfaattisen virtauksen tehokkuutta. (95,96) PPA-hoito myös lisäsi aivojen solunulkoisen tilan tilavuutta verrattuna kontrolliryhmään, ja solunulkoisen tilan tilavuus oli adrenergisillä salpaajilla hoidetuilla, hereillä olevilla hiirillä samaa suuruusluokkaa kuin nukkuvilla tai anestesoiduilla hiirillä. (26) PPA-hoito siis vaikuttaisi kumoavan valveillaolon inhiboivan vaikutuksen glymfaattisen järjestelmän toimintaan. PPA-hoito myös muutti aivoaaltoja siten, että valveilla olevan hiiren elektrokortikografia (ECoG) vastasi nukkuvaa (26), ja syvälle unelle tyypilliset delta-aallot lisääntyivät (96). PPA-hoidon havaittiin myös vähentävän iskemian (94) ja epileptisen kohtauksen (96) aiheuttamia muutoksia AQP4-kanavien ilmentymisessä.

Kliinisiä tutkimuksia adrenergisten salpaajien vaikutuksista glymfaattisen järjestelmän toimintaan ei ole vielä tehty. Useita eri adrenergisiä salpaajia on kuitenkin jo laajassa kliinisessä käytössä eri käyttöaiheisiin, ja niiden pitkäaikaiskäyttö on myös yleistä. Adrenergisten salpaajien vaikutuksia glymfaattiseen järjestelmään on kuitenkin tutkittu vielä varsin vähän edes prekliinisesti, ja kaikissa tutkimuksissa on käytetty samaa, kolmen antagonistin yhdistelmää. Jotta prekliinisten tutkimusten tulokset olisivat paremmin sovellettavissa myös ihmisiin, olisikin mielenkiintoista nähdä tutkimustuloksia siitä, onko yksittäisillä adrenergisten reseptoreiden salpaajilla sama vaikutus glymfaattiseen virtaukseen kuin nyt tutkimuksen kohteena olleella PPA-hoidolla. Koska adrenergiset salpaajat näyttäisivät vaikuttavan glymfaattisen järjestelmän toimintaan samoin kuin nukkuminen ja toisaalta unihäiriöiden on todettu lisäävän Alzheimerin taudin riskiä, olisi mielenkiintoinen tutkimusaihe tulevaisuudessa myös se, voidaanko adrenergisillä salpaajilla vaikuttaa Alzheimerin taudin riskiin.

5. Yhteenveto ja johtopäätökset

Vaikka glymfaattinen järjestelmä on konseptina vielä uusi, on sitä tutkittu enenevässä määrin. Jyrsijätutkimuksissa on kertynyt jo runsaasti näyttöä järjestelmän olemassaolosta, ja kliinisten tutkimusten tulokset tukevat järjestelmän olemassaoloa myös ihmisillä. Runsaasta tutkimuksesta huolimatta myös lisää tutkimusta glymfaattisen järjestelmän rakenteesta ja toiminnasta tarvitaan yhä. Esimerkiksi perivaskulaaristen tilojen rakenteesta ja yhteydestä lukinkalvon alaiseen tilaan ei tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella olla täysin yksimielisiä. Glymfaattisen järjestelmän rakennetta käsittelevät tutkimukset on tehty jyrsijöillä, joten mahdollisista rakenteellisista eroavaisuuksista ihmisten ja jyrsijöiden välillä ei ole tällä hetkellä saatavilla

tietoa. Haastetta tutkimukseen tuo myös useiden tutkimusmenetelmien soveltumattomuus kliiniseen tutkimukseen. Glymfaattisen järjestelmän toiminnasta kaivattaisiin myös kokonaiskuvaa. Nykymenetelmillä on haastavaa mitata glymfaattista virtausta samanaikaisesti koko aivojen alueella, mistä syystä tutkimuksissa on usein keskitytty yhden tai muutaman aivoalueen tutkimiseen ja saadut tulokset ovat vaihdelleet eri aivoalueiden välillä.

Ihmisillä tehty tutkimus glymfaattisen järjestelmän toiminnasta on jokseenkin pirstaleista. Esimerkiksi unen merkitystä glymfaattisen järjestelmän toimintaan on tehty useita tutkimuksia, ja tutkimusnäyttö näistä tukee paitsi glymfaattisen järjestelmän olemassaoloa ihmisillä, myös unen ja glymfaattisen järjestelmän tehokkaamman toiminnan yhteyttä. Tutkimuksissa on kuitenkin ollut keskenään hyvin erilaiset näkökulmat ja eri parametrit, joilla esimerkiksi unen laatua on mitattu, sekä erilaiset menetelmät glymfaattisen järjestelmän toiminnan mittaamiseen, joten eri tutkimusten tulosten vertaaminen keskenään voi olla haasteellista.

Runsas tutkimus glymfaattisen järjestelmän toiminnan heikkenemisestä ja Alzheimerin taudista on tuottanut kohtuullisen vakuuttavaa tutkimusnäyttöä siitä, että nämä kaksi ovat keskenään yhteydessä. Kuitenkin lisää tutkimusta tarvitaan syy-seuraussuhteen selvittämiseksi; aiheuttaako glymfaattisen järjestelmän vajaatoiminta Alzheimerin tautiin johtavan β -amyloidin kertymisen aivoihin vai estääkö aivoihin kertynyt β -amyloidi glymfaattisen järjestelmän toimintaa?

Glymfaattinen järjestelmä tarjoaa useita potentiaalisia lääkevaikutuskohteita, ja tulevaisuudessa toivottavasti nähdäänkin kliinisessä käytössä glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostajia. Glymfaattisen järjestelmän toiminnan häiriöt on Alzheimerin taudin lisäksi yhdistetty myös useisiin muihin neurologisiin sairauksiin, joten potentiaalisia käyttöaiheita glymfaattisen järjestelmän toiminnan tehostajille on useita. Prekliinisissä tutkimuksissa on tunnistettu useita jo kliinisessä käytössä muissa käyttöaiheissa olevia lääkkeitä, joilla on pystytty vaikuttamaan myös glymfaattisen järjestelmän toimintaan, ja näistä toivottavasti nähdään myös kliinisiä tutkimuksia lähitulevaisuudessa.

Viitteet

1. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*. 11. toukokuuta 2024;16(2):83–120.
2. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, ym. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol Med*. maaliskuuta 2020;26(3):285–95.
3. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population Estimate of People with Clinical AD and Mild Cognitive Impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. joulukuuta 2021;17(12):1966–75.

4. Pizzo ME, Wolak DJ, Kumar NN, Brunette E, Brunnquell CL, Hannocks M, ym. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. *J Physiol.* helmikuuta 2018;596(3):445–75.
5. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, ym. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med* [Internet]. 15. elokuuta 2012 [viitattu 16. tammikuuta 2025];4(147). Saatavissa: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003748>
6. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* kesäkuuta 1990;170:111–23.
7. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, Gao F, McLaurin J, Black SE. Imaging the Perivascular Space as a Potential Biomarker of Neurovascular and Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* maaliskuuta 2016;36(2):289–99.
8. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, ym. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol.* 15. maaliskuuta 2020;16(3):137–53.
9. Agarwal N, Carare RO. Cerebral Vessels: An Overview of Anatomy, Physiology, and Role in the Drainage of Fluids and Solutes. *Front Neurol.* 13. tammikuuta 2021;11:611485.
10. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, Ottersen OP. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: An electron microscopic 3D reconstruction. *Glia.* 2010;58(9):1094–103.
11. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, ym. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 1. maaliskuuta 2013;123(3):1299–309.
12. Nielsen S, Arnulf Nagelhus E, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Petter Ottersen O. Specialized Membrane Domains for Water Transport in Glial Cells: High-Resolution Immunogold Cytochemistry of Aquaporin-4 in Rat Brain. *J Neurosci.* 1. tammikuuta 1997;17(1):171–80.
13. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T, ym. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife.* 18. joulukuuta 2018;7:e40070.
14. Smith AJ, Yao X, Dix JA, Jin BJ, Verkman AS. Test of the "glymphatic" hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *eLife.* 21. elokuuta 2017;6:e27679.
15. Plog BA, Mestre H, Olveda GE, Sweeney AM, Kenney HM, Cove A, ym. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight.* 18. lokakuuta 2018;3(20):e120922.
16. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, ym. Biomarkers of Traumatic Injury Are Transported from Brain to Blood via the Glymphatic System. *J Neurosci.* 14. tammikuuta 2015;35(2):518–26.
17. Achariyar TM, Li B, Peng W, Verghese PB, Shi Y, McConnell E, ym. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener.* 8. joulukuuta 2016;11(1):74.
18. Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, ym. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1. kesäkuuta 2017;37(6):2112–24.

19. Murlidharan G, Crowther A, Reardon RA, Song J, Asokan A. Glymphatic fluid transport controls paravascular clearance of AAV vectors from the brain. *JCI Insight* [Internet]. 8. syyskuuta 2016 [viitattu 10. toukokuuta 2025];1(14). Saatavissa: <https://insight.jci.org/articles/view/88034>
20. Bojarskaite L, Nafari S, Ravnanger AK, Frey MM, Skauli N, Åbjørsbråten KS, ym. Role of aquaporin-4 polarization in extracellular solute clearance. *Fluids Barriers CNS*. 26. maaliskuuta 2024;21:28.
21. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, ym. Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. *J Neurosci*. 3. joulukuuta 2014;34(49):16180–93.
22. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, Stæger FF, Sigurdsson B, Mortensen KN, ym. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. helmikuuta 2019;5(2):eaav5447.
23. Eidsvaag VA, Enger R, Hansson HA, Eide PK, Nagelhus EA. Human and mouse cortical astrocytes differ in aquaporin-4 polarization toward microvessels. *Glia*. 2017;65(6):964–73.
24. Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Froehner SC, Agre P, Adams ME. Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein. *Proc Natl Acad Sci*. 20. marraskuuta 2001;98(24):14108–13.
25. Pedersen TJ, Keil SA, Han W, Wang MX, Iliff JJ. The effect of aquaporin-4 mis-localization on A β deposition in mice. *Neurobiol Dis*. 1. kesäkuuta 2023;181:106100.
26. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, ym. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 18. lokakuuta 2013;342(6156):373–7.
27. Shao Y, McCarthy KD. Plasticity of astrocytes. *Glia*. kesäkuuta 1994;11(2):147–55.
28. Del Franco AP, Newman EA. Astrocyte β -Adrenergic Receptor Activity Regulates NMDA Receptor Signaling of Medial Prefrontal Cortex Pyramidal Neurons. *J Neurosci*. 10. tammikuuta 2024;44(2):e0990232023.
29. Sherpa AD, Xiao F, Joseph N, Aoki C, Hrabetova S. Activation of β -adrenergic receptors in rat visual cortex expands astrocytic processes and reduces extracellular space volume. *Synapse*. elokuuta 2016;70(8):307–16.
30. Osorio-Forero A, Cardis R, Vantomme G, Guillaume-Gentil A, Katsioudi G, Devenoges C, ym. Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Curr Biol*. 22. marraskuuta 2021;31(22):5009-5023.e7.
31. Hauglund NL, Andersen M, Tokarska K, Radovanovic T, Kjaerby C, Sørensen FL, ym. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep. *Cell*. helmikuuta 2025;188(3):606-622.e17.
32. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, ym. Cerebral Arterial Pulsation Drives Paravascular CSF–Interstitial Fluid Exchange in the Murine Brain. *J Neurosci*. 13. marraskuuta 2013;33(46):18190–9.
33. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM, ym. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 19. marraskuuta 2018;9(1):4878.

34. Bedussi B, Almasian M, de Vos J, VanBavel E, Bakker EN. Paravascular spaces at the brain surface: Low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1. huhtikuuta 2018;38(4):719–26.
35. Hadaczek P, Yamashita Y, Mirek H, Tamas L, Bohn MC, Noble C, ym. The “Perivascular Pump” Driven by Arterial Pulsation Is a Powerful Mechanism for the Distribution of Therapeutic Molecules within the Brain. *Mol Ther.* 1. heinäkuuta 2006;14(1):69–78.
36. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, ym. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* joulukuuta 2014;76(6):845–61.
37. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, ym. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Dis.* syyskuuta 2016;93:215–25.
38. Wu C, Zhang Q, Feng YW, Zhang N, Liu Q, Ou ZT, ym. GABA promotes interstitial fluid clearance in an AQP4-dependent manner by activating the GABAR. *J Neurochem.* 2023;166(3):560–71.
39. Li Y, Schmidt-Edelkraut U, Poetz F, Oliva I, Mandl C, Hölzl-Wenig G, ym. γ -Aminobutyric A Receptor (GABAAR) Regulates Aquaporin 4 Expression in the Subependymal Zone. *J Biol Chem.* 13. helmikuuta 2015;290(7):4343–55.
40. Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, ym. The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *J Neurosci.* 5. elokuuta 2015;35(31):11034–44.
41. He X fei, Liu D xu, Zhang Q, Liang F ying, Dai G yan, Zeng J sheng, ym. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Front Mol Neurosci.* 19. toukokuuta 2017;10:144.
42. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, D’Abreo D, Murchison C, Quinn JF, ym. Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains. *JAMA Neurol.* 1. tammikuuta 2017;74(1):91–9.
43. Eide PK, Ringstad G. MRI with intrathecal MRI gadolinium contrast medium administration: a possible method to assess glymphatic function in human brain. *Acta Radiol Open.* 1. marraskuuta 2015;4(11):205846011560963.
44. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, Pripp AH, Vatnehol SAS, Emblem KE, ym. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight.* 12. heinäkuuta 2018;3(13):e121537.
45. Watts R, Steinklein JM, Waldman L, Zhou X, Filippi CG. Measuring Glymphatic Flow in Man Using Quantitative Contrast-Enhanced MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* huhtikuuta 2019;40(4):648–51.
46. Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, Matsuoka K, Yasuno F, ym. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer’s disease cases. *Jpn J Radiol.* 1. huhtikuuta 2017;35(4):172–8.
47. Siow TY, Toh CH, Hsu JL, Liu GH, Lee SH, Chen NH, ym. Association of Sleep, Neuropsychological Performance, and Gray Matter Volume With Glymphatic Function in Community-Dwelling Older Adults. *Neurology.* 22. helmikuuta 2022;98(8):e829–38.
48. Demiral ŞB, Tomasi D, Sarlls J, Lee H, Wiers CE, Zehra A, ym. Apparent Diffusion Coefficient Changes in Human Brain During Sleep – Does it Inform on the Existence of a Glymphatic System? *NeuroImage.* 15. tammikuuta 2019;185:263–73.

49. Saito Y, Hayakawa Y, Kamagata K, Kikuta J, Mita T, Andica C, ym. Glymphatic system impairment in sleep disruption: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS). *Jpn J Radiol.* 1. joulukuuta 2023;41(12):1335–43.
50. Ma J, Chen M, Liu GH, Gao M, Chen NH, Toh CH, ym. Effects of sleep on the glymphatic functioning and multimodal human brain network affecting memory in older adults. *Mol Psychiatry.* 2025;30(5):1717–29.
51. Zhou Y, Cai J, Zhang W, Gong X, Yan S, Zhang K, ym. Impairment of the Glymphatic Pathway and Putative Meningeal Lymphatic Vessels in the Aging Human. *Ann Neurol.* 2020;87(3):357–69.
52. Menze I, Bernal J, Kaya P, Aki Ç, Pfister M, Geisendörfer J, ym. Perivascular space enlargement accelerates in ageing and Alzheimer’s disease pathology: evidence from a three-year longitudinal multicentre study. *Alzheimers Res Ther.* 31. lokakuuta 2024;16(1):242.
53. Zhang X, Wang Y, Jiao B, Wang Z, Shi J, Zhang Y, ym. Glymphatic system impairment in Alzheimer’s disease: associations with perivascular space volume and cognitive function. *Eur Radiol.* 1. helmikuuta 2024;34(2):1314–23.
54. Donahue EK, Murdos A, Jakowec MW, Sheikh-Bahaei N, Toga AW, Petzinger GM, ym. Global and Regional Changes in Perivascular Space in Idiopathic and Familial Parkinson’s Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* toukokuuta 2021;36(5):1126–36.
55. Zhao X, Zhou Y, Li Y, Huang S, Zhu H, Zhou Z, ym. The asymmetry of glymphatic system dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy: A DTI-ALPS study. *J Neuroradiol.* 1. marraskuuta 2023;50(6):562–7.
56. Vittorini MG, Sahin A, Trojan A, Yusufli S, Alashvili T, Bonifácio GV, ym. The glymphatic system in migraine and other headaches. *J Headache Pain.* 11. maaliskuuta 2024;25(1):34.
57. Liu S, Sun X, Ren Q, Chen Y, Dai T, Yang Y, ym. Glymphatic dysfunction in patients with early-stage amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 1. tammikuuta 2024;147(1):100–8.
58. 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.* 1. elokuuta 2022;145(8):2785–95.
59. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, ym. Decreased Clearance of CNS β -Amyloid in Alzheimer’s Disease. *Science.* 24. joulukuuta 2010;330(6012):1774–1774.
60. Xu Z, Xiao N, Chen Y, Huang H, Marshall C, Gao J, ym. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener.* 2. marraskuuta 2015;10(1):58.
61. Ren H, Luo C, Feng Y, Yao X, Shi Z, Liang F, ym. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- β clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system. *FASEB J.* 2017;31(1):282–93.
62. Yang J, Lunde LK, Nuntagij P, Oguchi T, Camassa LMA, Nilsson LNG, ym. Loss of Astrocyte Polarization in the Tg-ArcSwe Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis.* 12. joulukuuta 2011;27(4):711–22.

63. Arighi A, Arcaro M, Fumagalli GG, Carandini T, Pietroboni AM, Sacchi L, ym. Aquaporin-4 cerebrospinal fluid levels are higher in neurodegenerative dementia: looking at glymphatic system dysregulation. *Alzheimers Res Ther.* 17. syyskuuta 2022;14:135.
64. Simon M, Wang MX, Ismail O, Braun M, Schindler AG, Reemmer J, ym. Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid β plaque formation in mice. *Alzheimers Res Ther.* 26. huhtikuuta 2022;14:59.
65. Huang S, Zhang Y, Guo Y, Du J, Ren P, Wu B, ym. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 19. maaliskuuta 2024;20(5):3251–69.
66. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, ym. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 15. tammikuuta 2016;190:264–71.
67. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Okhravi HR, ym. Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Transl Psychiatry.* 1. huhtikuuta 2022;12:136.
68. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, ym. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 1. elokuuta 2018;40:4–16.
69. Plog BA, Mestre H, Olveda GE, Sweeney AM, Kenney HM, Cove A, ym. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight.* 18. lokakuuta 2018;3(20):e120922.
70. Lilius TO, Rosenholm M, Klinger L, Mortensen KN, Sigurdsson B, Mogensen FLH, ym. SPECT/CT imaging reveals CNS-wide modulation of glymphatic cerebrospinal fluid flow by systemic hypertonic saline. *iScience.* 21. lokakuuta 2022;25(10):105250.
71. Verkman AS, Smith AJ, Phuan P wah, Tradtrantip L, Anderson MO. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets.* joulukuuta 2017;21(12):1161–70.
72. Liu X, Hao J, Yao E, Cao J, Zheng X, Yao D, ym. Polyunsaturated fatty acid supplement alleviates depression-incident cognitive dysfunction by protecting the cerebrovascular and glymphatic systems. *Brain Behav Immun.* lokakuuta 2020;89:357–70.
73. Jovanovic Macura I, Milanovic D, Tesic V, Major T, Perovic M, Adzic M, ym. The Impact of High-Dose Fish Oil Supplementation on Mfsd2a, Aqp4, and Amyloid- β Expression in Retinal Blood Vessels of 5xFAD Alzheimer's Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 29. elokuuta 2024;25(17):9400.
74. Momenabadi S, Vafaei AA, Bandegi AR, Zahedi-Khorasani M, Mazaheri Z, Vakili A. Oxytocin Reduces Brain Injury and Maintains Blood–Brain Barrier Integrity After Ischemic Stroke in Mice. *NeuroMolecular Med.* 1. joulukuuta 2020;22(4):557–71.
75. Ye C, Wang S, Niu L, Yang F, Wang G, Wang S, ym. Unlocking potential of oxytocin: improving intracranial lymphatic drainage for Alzheimer's disease treatment. *Theranostics.* 15. heinäkuuta 2024;14(11):4331–51.
76. Brissaud O, Villega F, Pieter Konsman J, Sanchez S, Raffard G, Franconi JM, ym. Short-Term Effect of Erythropoietin on Brain Lesions and Aquaporin-4 Expression in a Hypoxic-Ischemic Neonatal Rat Model Assessed by Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging and Immunohistochemistry. *Pediatr Res.* elokuuta 2010;68(2):123–7.

77. Blixt J, Gunnarson E, Wanecek M. Erythropoietin Attenuates the Brain Edema Response after Experimental Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 15. helmikuuta 2018;35(4):671–80.
78. Rizwan Siddiqui M, Attar F, Mohanty V, Kim KS, Shekhar Mayanil C, Tomita T. Erythropoietin-mediated activation of aquaporin-4 channel for the treatment of experimental hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 1. marraskuuta 2018;34(11):2195–202.
79. Dong S, Zhao H, Nie M, Sha Z, Feng J, Liu M, ym. Cannabidiol Alleviates Neurological Deficits After Traumatic Brain Injury by Improving Intracranial Lymphatic Drainage. *J Neurotrauma*. elokuuta 2024;41(15–16):e2009–25.
80. Feng D, Liu T, Zhang X, Xiang T, Su W, Quan W, ym. Fingolimod improves diffuse brain injury by promoting AQP4 polarization and functional recovery of the glymphatic system. *CNS Neurosci Ther*. 8. maaliskuuta 2024;30(3):e14669.
81. Hao JQ, He XY, Yang X, Xiao YC, Duan SQ, Wang H, ym. Acetazolamide Alleviate Cerebral Edema Induced by Ischemic Stroke Through Inhibiting the Expression of AQP4 mRNA. *Neurocrit Care*. 1. helmikuuta 2022;36(1):97–105.
82. Wang Z, Li Y, Wang Z, Liao Y, Ye Q, Tang S, ym. Edaravone Maintains AQP4 Polarity Via OS/MMP9/ β -DG Pathway in an Experimental Intracerebral Hemorrhage Mouse Model. *Mol Neurobiol*. 1. lokakuuta 2024;61(10):7639–58.
83. Liu Y, Wang X, Li Z, Gao X, Wu X, Pi J, ym. Melatonin attenuates brain edema via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1. kesäkuuta 2025;34(6):108299.
84. Chen JH, Yang LK, Chen L, Wang YH, Wu Y, Jiang BJ, ym. Atorvastatin ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage via inhibition of AQP4 expression in rabbits. *Int J Mol Med*. 1. huhtikuuta 2016;37(4):1059–66.
85. Cheng ZJ, Dai TM, Shen YY, He JL, Li J, Tu JL. Atorvastatin Pretreatment Attenuates Ischemic Brain Edema by Suppressing Aquaporin 4. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1. marraskuuta 2018;27(11):3247–55.
86. Lu Q, Xiong J, Yuan Y, Ruan Z, Zhang Y, Chai B, ym. Minocycline improves the functional recovery after traumatic brain injury via inhibition of aquaporin-4. *Int J Biol Sci*. 1. tammikuuta 2022;18(1):441–58.
87. Wood AHR, Chappell HF, Zulyniak MA. Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Eur J Nutr*. 2022;61(2):589–604.
88. Wang C, Xu Y, Huang Y, Huang Y. Effects of erythropoietin and methylprednisolone on AQP4 expression in astrocytes. *Mol Med Rep*. marraskuuta 2017;16(5):5924–30.
89. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. maaliskuuta 2016;36(3):513–38.
90. Lilius TO, Blomqvist K, Hauglund NL, Liu G, Stæger FF, Bærentzen S, ym. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs. *J Controlled Release*. kesäkuuta 2019;304:29–38.
91. Stanton EH, Persson NDÅ, Gomolka RS, Lilius T, Sigurðsson B, Lee H, ym. Mapping of CSF transport using high spatiotemporal resolution dynamic contrast-enhanced MRI in mice: Effect of anesthesia. *Magn Reson Med*. kesäkuuta 2021;85(6):3326–42.

92. Benveniste H, Lee H, Ding F, Sun Q, Al-Bizri E, Makaryus R, ym. Anesthesia with Dexmedetomidine and Low-dose Isoflurane Increases Solute Transport via the Glymphatic Pathway in Rat Brain When Compared with High-dose Isoflurane. *Anesthesiology*. joulukuuta 2017;127(6):976–88.
93. Wang S, Yu X, Cheng L, Ren W, Wen G, Wu X, ym. Dexmedetomidine improves the circulatory dysfunction of the glymphatic system induced by sevoflurane through the PI3K/AKT/ Δ FosB/AQP4 pathway in young mice. *Cell Death Dis*. 25. kesäkuuta 2024;15(6):448.
94. Monai H, Wang X, Yahagi K, Lou N, Mestre H, Xu Q, ym. Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci*. 28. toukokuuta 2019;116(22):11010–9.
95. Hussain R, Tithof J, Wang W, Cheetham-West A, Song W, Peng W, ym. Potentiating glymphatic drainage minimizes post-traumatic cerebral oedema. *Nature*. marraskuuta 2023;623(7989):992–1000.
96. Sun Q, Peng S, Xu Q, Weikop P, Hussain R, Song W, ym. Enhancing glymphatic fluid transport by pan-adrenergic inhibition suppresses epileptogenesis in male mice. *Nat Commun*. 6. marraskuuta 2024;15:9600.