

Sistema glinfático y cefalea

Alex Jaimes

Resumen

El sistema glinfático (SG) es una red en la que el líquido cefalorraquídeo fluye desde el espacio subaracnoideo hacia el intersticio cerebral a través del espacio perivascular, facilitada por la acuaporina 4 de la glía. Su principal función es la depuración de sustancias tóxicas y residuos proteicos, equivalente al sistema linfático de otros órganos. Durante la depresión cortical propagada se produce un colapso del SG, retrasando la depuración de sustancias proinflamatorias y excitatorias, posiblemente originando una hiperexcitabilidad cortical localizada. Factores íntimamente relacionados con la migraña como el sueño, el alcohol, el ejercicio y el estrés, pueden afectar la función del SG. Adicionalmente, se ha postulado que una disfunción del drenaje perivenoso podría ser la clave detrás de la congestión del SG evidenciada en pacientes con hipertensión intracranial idiopática.

Palabras clave: Sistema glinfático. Líquido cefalorraquídeo. Migraña. Hipertensión intracranial idiopática. Depuración.

Abstract

The glymphatic system (SG) is a network in which cerebrospinal fluid (CSF) flows from the subarachnoid space to the cerebral interstitium through the perivascular space, facilitated by aquaporin 4 from the glia. Its main function is the purification of toxic substances and protein residues, equivalent to the lymphatic system of other organs. During propagated cortical depression, SG collapses, delaying the clearance of proinflammatory and excitatory substances, possibly causing localized cortical hyperexcitability. Factors closely related to migraine such as sleep, alcohol, exercise and stress, can affect SG function. Additionally, it has been postulated that a perivenous drainage dysfunction could be the key behind the congestion of the SG evidenced in patients with idiopathic intracranial hypertension.

Key words: Glymphatic system. Cerebrospinal fluid. Migraine. Idiopathic intracranial hypertension. Clearance.

INTRODUCCIÓN

El sistema linfático drena el líquido intersticial y los residuos proteicos no eliminados en la circulación sanguínea por las vénulas poscapilares, y su función es crítica para mantener el equilibrio homeostásico e hidrostático en los tejidos vascularizados¹. A pesar de su alta tasa metabólica y la alta sensibilidad a los cambios del ambiente extracelular, el cerebro en sí mismo carece de vasos linfáticos².

Tradicionalmente se consideraba que los solutos intersticiales se eliminaban a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) por medio de difusión simple; sin embargo, se ha demostrado que este sistema es ineficiente dado que la velocidad de depuración depende del tamaño del soluto. Así, mientras que la urea (60 Da) precisa 5,4 horas para trasladarse 1 cm, la albúmina (55,5 kDa) puede necesitar hasta 109 horas^{2,3}. En cuanto a los residuos proteicos,

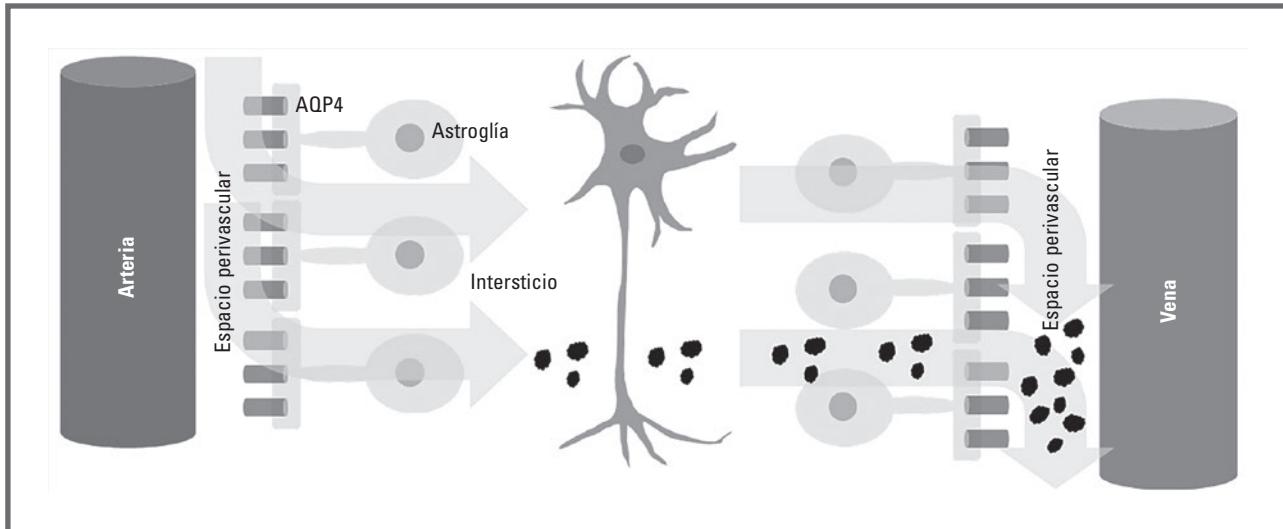


FIGURA 1. Diagrama del flujo del líquido cefalorraquídeo por el sistema glinfático. AQP4: acuaporina 4.

se consideraba que el β -amiloide ($A\beta$) era eliminado únicamente por transportadores específicos a través de la barrera hematoencefálica, mientras que el resto se depuraban por medio de procesos de autofagia y ubiquitinación^{3,4}.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado la existencia de un sistema de depuración más eficiente, el sistema glinfático (SG). En esta vía, un flujo de LCR por el espacio perivascular hacia y desde el intersticio depura metabolitos proteicos tóxicos como el $A\beta$ ^{5,6}. Desde su descripción, una gran cantidad de publicaciones han propuesto su implicación en patologías como el Alzheimer y la hidrocefalia a presión normal^{7,8}. El objetivo de esta breve revisión es sintetizar las principales características del SG, enfatizando los hallazgos relevantes para algunos tipos de cefaleas.

HISTORIA Y EVIDENCIA EN HUMANOS

En 1985 se demostró por primera vez que el LCR fluye hacia el cerebro a través de los espacios perivasculares⁹. Sin embargo, no fue hasta 2012 cuando se corroboró que este flujo discurre desde el espacio subaracnoideo hacia el espacio perivascular de las arterias leptomenínges y las arterias penetrantes, y posteriormente atraviesa la pared externa del espacio perivascular, compuesta por las prolongaciones de la astrogliosis hacia el intersticio. Dicho tapiz permite el paso de moléculas pequeñas filtrando las moléculas más grandes, probablemente por el escaso espacio entre las prolongaciones de la astrogliosis (20 nm). Finalmente, el exceso de líquido intersticial fluye hacia los espacios perivasculares venosos, llevando consigo los solutos y re-

síduos proteicos. Dada su similitud con la linfa y al estar tapizado por glía recibió el nombre de sistema glinfático⁵ (Fig. 1). En 2015 se demostró que el LCR del espacio perivenoso no solo es drenado al sistema sanguíneo a través de las granulaciones aracnoideas (GA), sino que puede fluir hacia el sistema linfático a través de una red de vasos linfáticos en las meninges y las vainas de los nervios craneales y espinales¹⁰⁻¹².

Otros estudios han demostrado que la acuaporina 4 (AQP4) se expresa de forma densa y polarizada en las prolongaciones de la astrogliosis (que tapiza el espacio perivascular), permitiendo una vía de baja resistencia para el flujo convectivo (transporte de calor por medio del movimiento del fluido), acoplando el flujo periarterial entrante y el drenaje desde el intersticio hacia el espacio perivenoso¹³ (Fig. 1).

Sin embargo, estudiar *in vivo* un líquido cuyo flujo es determinado por gradientes de baja presión en humanos precisa una técnica diferente. Con esta idea en mente, Benveniste et al., usando contraste intratecal de bajo peso molecular, lograron visualizar mediante resonancia magnética (RM) el flujo de LCR hacia el tejido cerebral a través del SG⁶. Posteriormente Ringstad, et al., usando una técnica similar en pacientes con hidrocefalia a presión normal, demencia y controles sanos, evidenciaron un aumento de la señal a lo largo de todas las regiones cerebrales que se extendía de forma centrípeta desde la corteza, siguiendo la trayectoria de los vasos leptomeníngeos, a una velocidad mayor que la esperada para una difusión simple, demostrando la presencia de flujo convectivo a través de un espacio perivascular^{7,14}.

Otras técnicas de imagen han permitido obtener más información sobre el SG. Usando RM con tensor de difusión, mediante estudios de anisotropía fraccional y mapas de difusividad, se ha calculado la difusividad de los espacios perivasculares¹⁵. Además, se ha determinado que el flujo del SG, además de ser facilitado por la AQP4, es inducido por pulsaciones arteriales sistólicas^{16,17}, pulsaciones respiratorias¹⁸, cambios de presión durante la inspiración¹⁹ o incluso la postura corporal, siendo más eficiente en decúbito lateral y supino que en prono²⁰.

IMPLICACIONES CLÍNICAS EN CEFALEAS

Migraña

Aura

Se considera que la depresión cortical propagada (DCP) es el proceso subyacente al aura. Está implicada en el inicio de la cefalea, dado que es capaz de activar el sistema trigémino vascular²¹. Consiste en una onda de hiperactividad neuronal seguida de una inhibición prolongada²² que produce cambios en el flujo sanguíneo local, con una fase inicial de hiperemia seguida de oligoemia, asociadas a la liberación extracelular de óxido nítrico, ácido araquidónico, trifosfato de adenosina, glutamato y potasio, que se suman a la desgranulación mastocitaria generando una «inflamación neurógena estéril»²³.

Usando un modelo animal *in vivo* de migraña con aura, Burstein, et al. demostraron que la DCP induce un rápido cierre de casi la totalidad del SG en la superficie cortical, arterias perforantes y venas durante aproximadamente 30 minutos, colapsando el flujo y disminuyendo la tasa de lavado del contraste²⁴. Dado que el colapso es independiente de la dinámica vascular (siendo máximo durante la vasodilatación y la vasoconstricción), no parece secundario al cambio de diámetro de los vasos, sino al efecto mecánico del edema de las prolongaciones astrocitarias que rodean las arteriolas penetrantes visto durante la DCP²⁵. Los autores concluyen que, en el contexto de la migraña, es posible que la disfunción del SG retrase la depuración de las sustancias proinflamatorias y excitatorias liberadas durante la DCP, originando hacia una hiperexcitabilidad cortical localizada.

Sueño

Se ha demostrado que las alteraciones del sueño, en especial el insomnio, pueden agravar la migraña²⁶, facilitar la aparición de la DCP²⁷ y aumentar los niveles Aβ²⁸. Estudios recientes demuestran que el flujo glinfático aumenta un 95% durante el

sueño natural o inducido por anestésicos, especialmente durante la fase de ondas lentas. Dicho efecto mejora al doble la depuración de Aβ y es suprimido rápidamente con la vigilia por un estrechamiento del espacio intersticial inducido por la noradrenalina (NA), probablemente por medio de la actividad del *locus coeruleus*²⁹. En el contexto de la migraña, es posible que la privación de sueño disminuya la depuración cerebral y aumente la concentración de metabolitos tóxicos, provocando un aumento de la susceptibilidad para tener un ataque de migraña; además, podría explicar el papel terapéutico que tiene el sueño.

Ejercicio

Es bien sabido que el ejercicio aeróbico puede disminuir la intensidad, duración y frecuencia de la migraña³⁰. Recientemente se ha demostrado que el ejercicio duplica el flujo y la depuración del SG, principalmente a nivel del hipotálamo y la corteza cerebral, posiblemente mediado por un incremento de la expresión y polarización astrocitaria de la AQP4^{31,32}. Dicho aumento es evidente únicamente durante la vigilia y no ocurre de forma aguda, por lo que se considera que no es una consecuencia de los cambios hemodinámicos propios del ejercicio, sino de una adaptación fisiológica³².

Ansiedad y depresión

No solamente hay una asociación entre migraña y enfermedades psiquiátricas, sino que algunas de ellas, como la ansiedad y la depresión, pueden favorecer la cronificación de la primera^{33,34}. En modelos animales se ha comprobado que el estrés crónico induce una disfunción del SG mediante la disminución de la expresión y la polarización de la AQP4^{35,36}, y que dicha disfunción puede ser revertida con fluoxetina³⁵. Por lo tanto, es posible que en pacientes con ansiedad y depresión la disfunción del SG sea un elemento más entre los diversos factores que facilitan la cronificación de la migraña.

Hipertensión intracraneal idiopática

El LCR puede drenar desde el espacio perivenoso, bien hacia la red linfática de los senos durales y la vaina de los nervios craneales uniéndose a la vía linfática cervical, bien hacia la circulación venosa a través de las GA¹⁰⁻¹² (Fig. 2). Las GA del seno transverso, donde se producen la mayoría de las estenosis venosas en la hipertensión intracraneal idiopática (HII), están localizadas en el punto de entrada de una vena cortical en el seno dural³⁷.

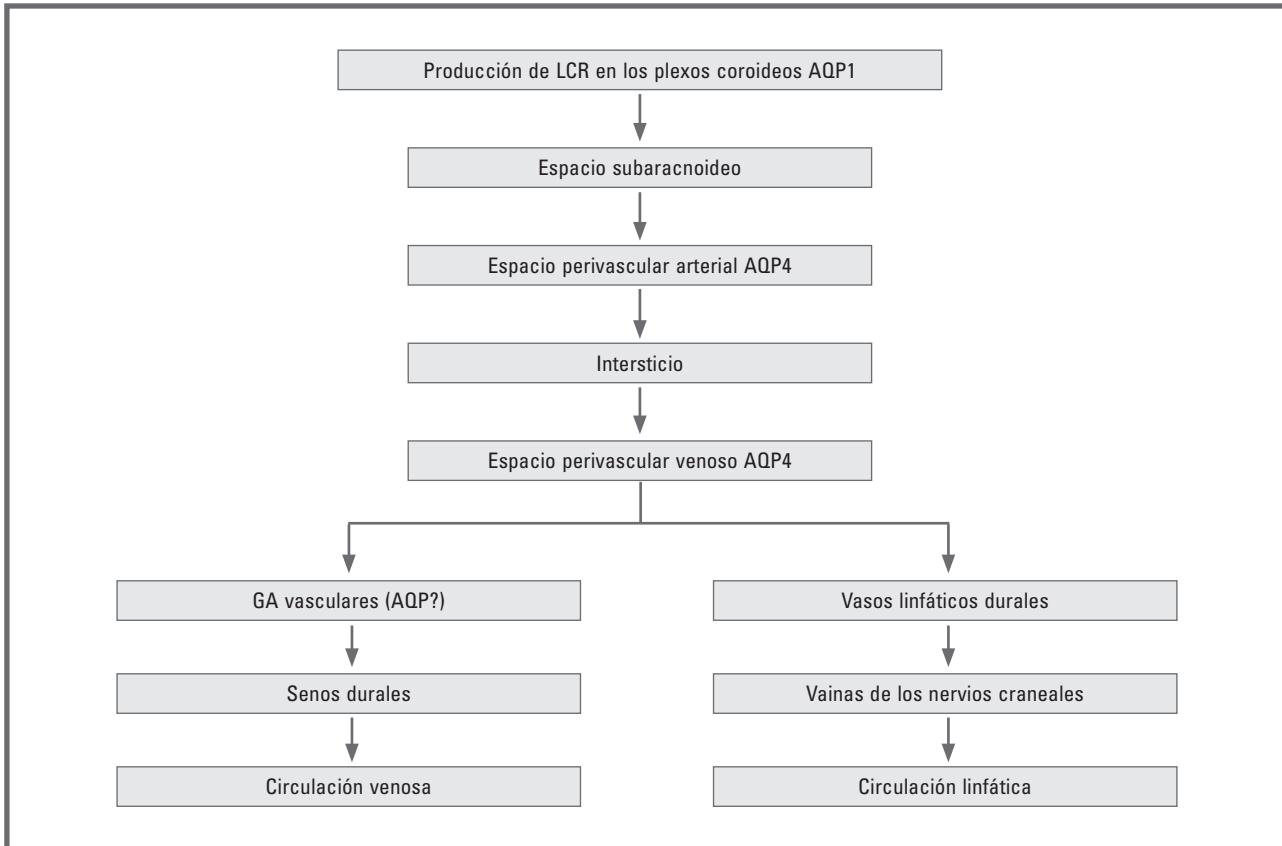


FIGURA 2. Esquema de la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cerebro. GA: granulaciones aracnoideas; AQP: acuaporina.

En su artículo, Lenck, et al. postulan que estas «GA vasculares» podrían ser una continuación del espacio perivenoso y drenarían el LCR desde el SG hacia los senos venosos durales³⁸. En consonancia con esto, sugieren que una disfunción de la vía de drenaje venoso produciría una sobrecarga de la vía de drenaje linfático, ocasionando una congestión del SG. Según su teoría, la sobrecarga del sistema linfático de los nervios craneales produce la dilatación de la vaina de los nervios ópticos y fenómenos menos frecuentes como la erosión de la placa cribiforme por edema a nivel bulbo olfatorio, aumento del foramen oval por dilatación del trigémino y aumento del canal de Dorello por edema del nervio *abducens*. Por otra parte, aunque la estenosis del seno transverso está presente en más del 90% de los casos, consideran que podría ser consecuencia y no causa de la HII. Según estos autores, la disfunción microscópica del drenaje del LCR desde el SG perivenoso hacia los senos venosos durales produciría una estenosis intrínseca (por crecimiento del tamaño de la GA dentro del seno) y posteriormente, por aumento del volumen cerebral intersticial y compresión del seno transverso contra el cráneo,

se produciría una estenosis extrínseca. Dichos procesos fisiopatológicos podrían explicar la mejoría transitoria y la posterior recidiva en los pacientes tratados con *stent* venoso³⁸.

Finalmente, dado que las AQP regulan el transporte de fluidos en el cerebro (el LCR se produce de forma continua en los plexos coroides a través de la AQP1) y que todos los factores asociados con HII (obesidad, sexo femenino y ácido retinoico, entre otros) se han relacionado con alteraciones en la expresión de estas^{39,40}, concluyen que es posible que un subtipo de AQP, aún por determinar, transporte el LCR desde el espacio perivenoso cortical hacia el torrente sanguíneo venoso dural. La disfunción de esta AQP podría ser la piedra angular en el proceso fisiopatológico detrás de la HII.

Cefalea tardía por alcohol o cefalea por ingesta excesiva de alcohol

Se trata de una cefalea que se inicia tras 5-72 horas de la ingesta de alcohol, combina características de migraña y de cefalea por hipotensión licuoral, y su duración se relaciona con la

cantidad ingerida⁴¹. Un estudio reciente ha demostrado que una dosis baja de alcohol (0,5 g/kg), de forma aguda o crónica, produce un aumento del flujo de LCR al intersticio independiente del sueño⁴². Por contra, las dosis intermedias y altas (> 1,5 g/kg) suprinen la función glinfática principalmente a nivel cortical durante al menos 24 horas⁴². Es decir, que la eficiencia del SG sigue una curva en J en función de la cantidad de alcohol ingerida (similar a lo observado con respecto al riesgo de eventos vasculares y demencia)⁴³. Este aumento del flujo glinfático podría explicarse por el aumento de la pulsatilidad arterial⁴⁴ o la disminución de la concentración tisular de NA^{29,45}, fenómenos que ocurren tras la ingesta de alcohol. Sin embargo, se desconoce por qué se pierde dicho efecto con dosis altas⁴².

Por lo tanto, es posible que además de la disminución del metabolismo de la glucosa, las alteraciones hormonales, la liberación de sustancias proinflamatorias y la disfunción endotelial, fenómenos conocidos tras la ingesta de alcohol⁴⁶⁻⁴⁸, el colapso del SG disminuya la depuración de las sustancias tóxicas e inflamatorias, contribuyendo a la aparición de cefalea.

CONCLUSIONES

La caracterización del SG ha cambiado los paradigmas sobre la circulación del LCR en el cerebro y la forma en la que este elimina los residuos tóxicos. Funciona a través de flujo convectivo del LCR desde los espacios perivasculares arteriales hacia el intersticio y posteriormente hacia los espacios perivasculares venosos, drenando finalmente en el torrente sanguíneo venoso vía las GA o el sistema linfático a través de la red linfática dural y las vainas de los nervios craneales. Dicho flujo es inducido por el pulso arterial y los movimientos respiratorios y facilitado por la expresión polarizada de la AQP4. Algunos factores como el sueño, la ingesta de alcohol, el ejercicio, la depresión y la ansiedad pueden modificar su eficiencia; estos elementos también son determinantes en la severidad y la frecuencia de la migraña. Durante la DCP se produce un colapso del SG, favoreciendo la acumulación de sustancias neurotóxicas. Adicionalmente, se ha propuesto que una disfunción del drenaje desde el espacio perivenoso a los senos durales podría ser la clave en la HII. Esta revisión se ha enfocado en la relevancia del SG en las cefaleas; sin embargo, cada vez hay más publicaciones que lo relacionan con procesos como la enfermedad de Alzheimer y la hidrocefalia a presión normal, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev*. 1993;73:1-78.
- Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int*. 2004;45(4):545-52.
- Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:457-70.
- Hjerppe R, Bett JS, Keuss MJ, Solovyova A, McWilliams TG, Johnson C, et al. UBQLN2 mediates autophagy-independent protein aggregate clearance by the proteasome. *Cell*. 2016;166:935-49.
- Ilfiff JJ, Wang M, Liao Y, Plog BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra11.
- Ilfiff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013;123:1299-309.
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140:2691-705.
- de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint-Louis LA, Glodzik L, et al. Cerebrospinal fluid clearance in Alzheimer disease measured with dynamic PET. *J Nucl Med*. 2017;58:1471-76.
- Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res*. 1985;326(1):47-63.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsson TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991-99.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523:337-41.
- Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx ST. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):1434.
- Mestre H, Kress BT, Zou W, Pu T, Murlidharan G, Castellanos Rivera R, et al. Aquaporin-4 dependent glymphatic solute transport in rodent brain. *Elife*. 2018;7:e40070.
- Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, Pripp AH, Vatnehol SAS, Emblem KE, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*. 2018;3(13):e121537.
- Taoaka T, Masutani Y, Kawai H, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, et al. 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*. 2017;35:172-78.
- Ilfiff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33:18190-9.
- Bedussi B, Almasion 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*. 2018;38:719-26.
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinänen T, Tuovinen T, Autio J, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity-glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1033-45.
- Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci*. 2015;35:2485-91.
- Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015;35:11034-44.
- Zhang X, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011;69(5):855-65.
- Leao A. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):533-622.
- Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci*. 2017;37(11):2904-15.
- Rosic B, Dukefoss DB, Åbjørsbråten KS, Tang W, Jensen V, Ottersen OP, et al. Aquaporin-4-independent volume dynamics of astroglial endfeet during cortical spreading depression. *Glia*. 2019;67(6):1113-21.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-10.
- Negro A, Seidel JL, Houben T, Yu ES, Rosen I, Arreguin AJ, et al. Acute sleep deprivation enhances susceptibility to the migraine substrate cortical spreading depolarization. *J Headache Pain*. 2020;21(1):86.
- Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al. Beta-amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(17):4483-88.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-7.

30. Eslami R, Parnow A, Pairo Z, Nikolaidis P, Knechtel B. The effects of two different intensities of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(2):609-20.
31. He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:144.
32. von Holstein-Rathlou S, Petersen NC, Nedergaard M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving young mice. *Neurosci Lett*. 2018;662:253-58.
33. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48:16-25.
34. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):615-24.
35. Xia M, Yang L, Sun G, Qi S, Li B. Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(3):365-79.
36. Wei F, Song J, Zhang C, Lin J, Xue R, Shan LD, et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling. *Psychopharmacology*. 2017;234(3):365-79.
37. Gailloud P, Musto M, Khaw N, Martin JB, Murphy KJ, Fasel JH, et al. Anatomic relationship between arachnoid granulations in the transverse sinus and the termination of the vein of Labbé: an angiographic study. *Neuroradiology*. 2001;43(2):139-43.
38. Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, Krings T, Mendes-Pereira V. Idiopathic intracranial hypertension: The veno-glymphatic connections. *Neurology*. 2018; 91(11):515-22.
39. Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am J Physiol*. 1993;265(3 Pt 2):F461-F461.
40. da Silva IV, Soveral G. Aquaporins in obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;969:227-38.
41. García-Azorín D, Aparicio-Cordero L, Talavera B, Johnson A, Schytz HW, Guerrero-Peral AL. Clinical characterization of delayed alcohol-induced headache: A study of 1,108 participants. *Neurology*. 2020;95(15):e2161-e2169.
42. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitsky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep*. 2018;8(1):2246.
43. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2022;359(9303):281-6.
44. Stendel R, Irnich B, Al Hassan AA, Heidenreich J, Pietila T. The influence of ethanol on blood flow velocity in major cerebral vessels. A prospective and controlled study. *Alcohol*. 2006;38(3):139-46.
45. Hunt WA, Majchrowicz E. Alterations in the turnover of brain norepinephrine and dopamine in alcohol-dependent rats. *J Neurochem*. 1974;23(3):549-52.
46. Kaivola S, Parantainen J, Osterman T, Timonen H. Hangover headache and prostaglandins: prophylactic treatment with tolfenamic acid. *Cephalgia*. 1983; 3(1):31-6.
47. Evans RW, Sun C, Lay C. Alcohol hangover headache. *Headache*. 2007;47(2): 277-9.
48. Hipólito UV, Callera GE, Simplicio JA, De Martinis BS, Touyz RM, Tirapelli CR. Vitamin C prevents the endothelial dysfunction induced by acute ethanol intake. *Life Sci*. 2015;141:99-107.