

胶质 - 淋巴系统功能障碍与视神经疾病的关联机制及研究进展

王梓默

首都医科大学第一临床医学院, 北京

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月15日

摘要

近期研究在啮齿类动物中发现了一种类淋巴系统, 即胶质 - 淋巴系统, 且越来越多的研究证实人眼中存在类似通路。胶质 - 淋巴系统的发现改变了我们对脑脊液循环和眼部代谢废物清除的传统认知。本文综述了国内外最新研究成果, 围绕胶质 - 淋巴系统障碍的致病机制, 总结了胶质 - 淋巴系统功能障碍在视神经疾病, 例如青光眼、缺血性视神经病变、视神经脊髓炎谱系疾病和高颅压性视乳头水肿中的潜在作用和诊疗前景, 以期对未来研究胶质 - 淋巴系统在视神经疾病中的作用提供参考。

关键词

胶质 - 淋巴系统, 视神经疾病, 青光眼, 缺血性视神经病变, 视神经脊髓炎谱系疾病

Mechanisms and Research Progress of the Association between Glymphatic System Dysfunction and Optic Neuropathies

Zimo Wang

The First Clinical Medical College of Capital Medical University, Beijing

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 15, 2026

Abstract

Recent studies have identified a lymphatic-like system, the glymphatic system, in rodents, and increasing evidence suggests the presence of similar pathways in the human eye. The discovery of the glymphatic system has changed our traditional understanding of cerebrospinal fluid circulation and metabolic waste clearance in eyes. This article reviews the latest research findings from both

文章引用: 王梓默. 胶质-淋巴系统功能障碍与视神经疾病的关联机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1297-1303. DOI: 10.12677/acm.2026.1672645

domestic and international sources, focusing on the pathogenic mechanisms underlying glymphatic system dysfunction, to summarize the potential role and therapeutic prospects of glymphatic system dysfunction in optic neuropathies such as glaucoma, ischemic optic neuropathy, neuromyelitis optica spectrum disorders, and papilledema caused by elevated intracranial pressure, aiming to provide a reference for future research on the role of the glymphatic system in optic nerve diseases.

Keywords

Glymphatic System, Optic Neuropathies, Glaucoma, Ischemic Optic Neuropathy, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

几乎所有神经退行性疾病均与细胞代谢废物的错误积累有关。通常，细胞内蛋白酶体的降解和自噬作用被认为是去除这些代谢废物的主要手段，但有研究表明许多胞质蛋白被释放到大脑的胞外间隙空间中，证明胞外途径也参与中枢神经系统的废物清除[1]。在全身其他组织中，血液系统和淋巴系统是主要的胞外废物清除途径。作为高代谢水平的组织，大脑和脊髓理应对代谢废物的清除具有较高的需求，然而奇怪的是在中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)中并没有发现淋巴系统的存在。对于这个问题的解释，传统观点认为 CNS 主要依靠脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)来汇聚代谢废物，并最终进入血液循环来清除。但这一观点有一处漏洞，因为大脑组织之间的组织间隙较大，如果脑组织间液(interstitial fluid, ISF)和 CSF 仅仅依靠扩散来实行物质交换，这种运输途径的效率就显得过于低下——白蛋白在脑组织中需要超过 100 小时才可扩散 1 cm 的距离[2]。因此，一定有某种途径能够高效地建立起 CSF 和 ISF 的联系，使得这种运输途径具有理论可能。

这种物质交换途径的谜题在 2012 年被 Iliff 等人揭开了。借助双光子显微技术对小鼠体内的低分子量荧光示踪剂成像，Iliff 等人发现 CSF 沿着围绕穿通动脉的血管周围空间(perivascular space, PVS)进入实质，而 ISF 则沿静脉旁引流通路被清除。同时他们发现，对于缺乏水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)的小鼠个体，CSF 的流入速度显著减缓，且脑组织间隙中的溶质清除效率下降了约 70%。AQP4 主要定位于星形胶质细胞中，因此该结果表明在流入和流出通路之间存在着一种由星形胶质细胞提供的液体转运通路[3]。荧光标记的 β 淀粉样蛋白也沿此途径被清除，提示了该通路对神经退行性疾病及其他代谢废物异常积聚引起的疾病高度相关[3]。由于该系统的功能主要依赖星形胶质细胞水通道蛋白，且功能与淋巴系统较为相近，因此得名“类淋巴系统”，也称“胶质-淋巴系统”。

胶质-淋巴系统主要由三部分构成：动脉旁 CSF 流入通路，静脉旁 ISF 流出通路，以及连接上述两条通路的跨星形胶质细胞通路。该系统的工作原理主要由以下三部分构成：首先是 CSF 经由动脉旁的 PVS (该部分主要由动脉血管壁和星形胶质细胞的顶端突起构成)流入脑组织；然后在定位于星形胶质细胞终足上的 AQP4 [4]的协助下，CSF 与 ISF 发生对流流动。由于有 AQP4 的参与，该过程效率显著高于自由扩散，且其产生的矢量对流通量(vectorial convective fluxes)驱动代谢废物由动脉周围间隙向静脉移动；最终经过交换的 ISF 及其内容物进入静脉旁 PVS 离开大脑，汇入颈部淋巴管，回到体循环。

多种因素均可引起胶质-淋巴系统功能改变。胶质-淋巴系统能够正常运作的主要动力之一是跨筛

板压力梯度(translaminal pressure gradient, TLPG), 即眼内压(intraocular pressure, IOP)与颅内压(intracranial pressure, ICP)之差与筛板厚度之间的比值。当该因素受损时, 胶质-淋巴系统的流体动力学将会发生改变, 进而对神经系统产生多种影响。Barisano 等人发现, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结果共同指向了 PVS 体积与年龄呈正相关, 即使对于无神经系统疾病的人也同样适用[5]。PVS 体积增加可能导致 CSF 与 ISF 之间的压力差改变, 进而影响胶质-淋巴系统的流体动力学, 最终使得流速减缓或 AQP4 的选择透过性受损, 引起一系列病理改变。高血压也被认为是 PVS 扩张的另一个影响因素, 虽然生理血压并不直接影响 PVS 体积, 但慢性高血压被证明与 PVS 扩张相关[5] [6]。

视神经和视网膜作为中枢神经系统的延伸, 其中同样有胶质-淋巴系统的存在, 且其对于维持视网膜及视神经功能至关重要。眼部胶质-淋巴系统支持神经系统中双向的液体运输, 其中逆行胶质-淋巴系统允许来自大脑的脑脊液沿动脉旁 PVS 流向眼部, 而顺行胶质-淋巴系统则使得来自视网膜和视神经的液体及溶质通过轴突穿过星形胶质细胞后沿静脉旁 PVS 流出[7] [8]。此外, 眼部胶质-淋巴系统具有独特的生理特性, 包括低频光刺激对小鼠眼部的顺行胶质淋巴运输具有增强作用[9]。作为眼与脑之间的双向液体传输途径, 眼部胶质-淋巴系统对视网膜及视神经的废物清除以及液体稳态的维持至关重要。

基于眼部胶质-淋巴系统的功能, 越来越多的研究发现, 胶质-淋巴系统功能障碍与多种视神经疾病存在关联, 且致病机制各不相同。例如, 青光眼作为一种影响视神经的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 而胶质-淋巴系统功能下降导致的代谢废物异常累积可能在其中发挥作用[10]。缺血性视神经病变中, 缺血诱导胶质-淋巴系统的功能发生动态变化, 可能对 ICP 产生一定影响, 进而导致视神经损伤, 同时针对该系统的治疗方案也被证实具有一定的治疗潜力[11]。

2. 眼胶质-淋巴系统功能障碍与视神经疾病

胶质-淋巴系统在生理状况下主要负责清理代谢废物, 维持视神经及视网膜的正常功能。其在病理条件下发生的改变与多种疾病的发病密切相关。

2.1. 青光眼

青光眼是全球范围内不可逆性失明的主要原因之一[12], 其发病率随年龄增加而显著增长。青光眼的病理学改变主要为视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的进行性变性、视神经萎缩和视盘杯凹扩大。若未得到妥善治疗, 将会发生不可逆的视力丧失, 最终失明。原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)是青光眼中最常见的类型, 正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)则是青光眼中的另一种重要的亚型。POAG 通常被认为是由 IOP 增高所致, 而 NTG 的特征是在眼压正常范围内发生视神经损伤, 目前其发病机制尚不完全清楚[13]。胶质-淋巴系统的发现, 为 NTG 及 POAG 发病机制的探究提供了新的视角。

在青光眼的发病机制中, 高 IOP 被广泛认为是一个主要的风险因素。然而, 有研究表明, TLPG 的改变可能对青光眼发病起到更具有决定性的作用, 尤其是在 IOP 正常的情况下发生 ICP 降低, 这种压力差的失衡与视神经损伤的加重相关[14]。同时, 在鼠青光眼模型中观察到, 筛板结构功能的完整性对于维持眼部胶质-淋巴系统的方向性至关重要。当筛板功能缺失时, 眼内溶质可能不遵循正常的定向清除路径, 而是出现非特异性扩散至视神经的现象[9]。这可能导致眼内代谢废物清除功能紊乱, 参与视神经损伤的病理过程。

除压力差失衡外, PVS 的病理性扩张也是致病因素之一。在青光眼条件下, 逆行眼胶质-淋巴系统功能负荷显著增加, 同时伴发视神经中 PVS 的病理性扩张[15]。作为胶质-淋巴系统中重要的液体转运通道与物质交换通路, PVS 的扩张可能改变视神经周围的流体动力学, 影响 ISF 与 CSF 的物质交换效率。

总的来说,在青光眼的发病中,核心的致病机制主要包括屏障功能损伤与跨筛板压力失衡,以及 PVS 的病理性扩张。以上病理改变最终使得眼部毒素异常涌入视神经,引起视神经毒性损伤和 RGCs 的受损[16]。更好地理解胶质-淋巴系统在青光眼发病机制中的作用,可能对新的生物标志物的开发与治疗策略的制定产生积极影响。

2.2. 缺血性视神经病变

缺血性视神经病变(ischemic optic neuropathy, ION)是 50 岁以上人群中最常见的急性视神经病变,是导致不可逆的视力受损的主要原因之一[17]。ION 的特点是视神经因供血不足而受损,通常伴有血管异常。

在 ION 的病理生理过程中,缺血引发的级联反应与胶质-淋巴系统功能改变密切相关。在发生急性缺血时,广泛发生的血管去极化以及血管收缩可导致 PVS 急剧扩大,经由胶质-淋巴系统的 CSF 流入速度加倍[18]。目前的研究证据表明,经由胶质-淋巴系统流入的过量 CSF 可能加速视神经水肿,同时眼内代谢废物清除能力也受到损伤[11][18]。CSF 的大量积聚可造成视神经物理性压迫,加重缺血造成的能量代谢障碍,同时胶质-淋巴系统介导的代谢废物清除路径受损,使得神经毒性物质在视神经累积,诱发炎症反应和氧化应激,进一步加重了视神经的缺血缺氧,形成恶性循环。

在 ION 的发病中,涉及胶质-淋巴系统的病理性改变仍主要集中于 PVS 的扩张与跨筛板压力失衡。与青光眼不同的是,在青光眼模型中,病理改变主要在 TLPG 为正值($IOP > ICP$)的情况下发生,引起的改变主要为眼内液异常涌入视神经,造成视神经毒性损伤。而在 ION 模型中,病理改变主要集中于负向 TLPG ($IOP < ICP$)的条件下,脑脊液中的炎性介质等物质侵入视网膜与视神经,诱发神经炎症、组织水肿等。这提示我们眼部屏障功能破坏与压力差失衡的病理效应可能具有双向性,依赖于 TLPG 的压力状态。

TGN-020 是一种已知的胶质-淋巴系统调节剂[11]。动物实验证实,在缺血前使用 TGN-020 可以减轻缺血引起的脑脊液积聚,并能保护视网膜和视神经的结构和功能[11]。这可能提示了在急性缺血期干预胶质-淋巴系统功能具有一定治疗潜力,但具体作用机制和临床应用价值仍需进一步研究。

2.3. 视神经脊髓炎谱系疾病

NMOSD 是一种主要累及视神经、脊髓和脑干的罕见中枢神经系统自身免疫疾病[19]。其主要病理机制为 AQP4 抗体介导的星形胶质细胞损伤。AQP4 作为胶质-淋巴系统中的关键通路,其受损在 NMOSD 中作为核心事件,提示胶质-淋巴系统受损与 NMOSD 发病可能具有一定关联性。

AQP4 在星形胶质细胞终足上高表达,这些足突共同构成了 PVS 的边界,而 PVS 则是胶质-淋巴系统中的重要液体交换通道。在 NMOSD 患者中,最直接的病理改变是其自身 AQP4 抗体攻击星形胶质细胞,导致细胞损伤和 AQP4 表达减少[20]。由于 AQP4 在胶质-淋巴系统中扮演着促进 CSF 与 ISF 交换的关键作用,因此当 AQP4 功能受损时,CSF 与 ISF 的液体交换速率显著下降,这可能导致脑实质积液、水肿,并使顺行废物清除途径功能减低,最终与视神经炎、视神经水肿等临床表现相关联。当病变持续存在时,视神经可能发生萎缩,导致不可逆的视力损伤。

除 AQP4 本身受损外,影像学表现也一定程度上为胶质-淋巴系统功能障碍的参与提供了证据。NMOSD 患者的 MRI 可观察到明显的 PVS 扩张,这些扩张的 PVS 的数量和体积与 CSF AQP 4-IgG 滴度和疾病严重程度存在一定相关性,提示病理性 PVS 扩张可能是引起胶质淋巴功能障碍并参与 NMOSD 视神经损害的致病因素[21]。此外,在 NMOSD 患者视神经炎发作时观察到血管周围造影剂增强[22],进一步支持了视神经血管周围流体动力学的改变。

在 NMOSD 中,AQP4 的损伤直接导致眼部胶质-淋巴系统水液转运、溶质交换功能减低,脑脊液

循环受阻、眼内代谢废物大量蓄积,诱发视神经水肿、炎症浸润及轴突损伤。动物实验显示,AQP4 敲除小鼠的中枢胶质-淋巴清除效率下降 65%以上,足以证实其核心调控作用[3]。

DTI-ALPS (diffusion tensor image analysis along the perivascular space)是一种基于弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)的影像学技术,可以评估沿血管周围间隙的扩散特性,从而间接反映胶质-淋巴系统的功能状态。DTI-ALPS 指数越高,提示血管周围间隙的水扩散性越好,胶质-淋巴功能可能越完整[20]。研究发现,与健康对照组相比,NMOSD 患者的 DTI-ALPS 指数有升高的趋势,但差异无统计学意义[20]。另一项研究对比了 MS 和 NMOSD 患者的 DTI-ALPS 指数,发现两组之间没有显著差异[23]。这些研究结果表明,NMOSD 和 MS 之间可能存在类似的胶质-淋巴系统改变,尽管二者的病因并不相同。

2.4. 高颅内压性视乳头水肿

视乳头水肿被认为是继发于 ICP 升高后的视盘肿胀,最常见于特发性颅内高压[24]。ICP 升高会引起跨筛板压力差失衡,形成负向 TLPG,这与顺行胶质-淋巴系统功能减低、清除功能受损有关,可能引起 ISF 和代谢废物在视神经和视乳头内累积。视乳头水肿的病理学常常表现为轴突肿胀和细胞内水肿[25],这与负向 TLPG 引起的胶质-淋巴系统功能障碍相符。

负向 TLPG 同时也对逆行胶质-淋巴系统产生影响,允许 CSF 及其溶质穿过筛板并进入视网膜,引发炎症反应等,加剧视乳头水肿。病理状态下,持续的负向 TLPG 可进一步破坏筛板屏障功能,加剧压力失衡,造成视神经神经纤维内轴浆瘀滞,导致局部压力升高,压迫视乳头[26],长期可引起神经萎缩、不可逆的视野缺损等。这种压力增高进一步促进了负向 TLPG 的形成,加剧了胶质-淋巴系统的阻滞[27]。

3. 研究瓶颈与未来展望

尽管胶质-淋巴系统功能障碍在多种视神经疾病中的作用已得到初步认识,但该领域仍处于起步阶段,从机制验证到临床转化面临诸多挑战。未来的研究应聚焦于解决以下关键科学问题,并通过严谨的实验设计加以验证。

3.1. 胶质-淋巴系统功能检测技术的局限性

目前对胶质-淋巴系统功能的评估多依赖于离体示踪剂定量,而心脏骤停后生理压力梯度的损失可能导致示踪剂在蛛网膜下腔和血管周围空间等腔隙内发生再分布[28],降低实验结果的敏感性和复现性。因此,开发活体、动态的成像技术是首要任务。

未来的研究方向主要聚焦于三大方面:① 超高场 MRI 结合新型 CSF 示踪剂,用于对眼部胶质-淋巴系统转运进行无创活体评估;② 双光子显微镜、自适应光学成像技术,通过分析视网膜层间水分子运动或内源性信号变化,间接反映视神经的液体转运情况[29];③ 功能性 OCT、高频眼部超声,实时监测眼部水液动力学与组织顺应性变化。同时,DTI-ALPS 指数、细胞外自由水分数等新型生物学标志物,可间接反映 PVS 结构与胶质-淋巴功能,具备良好的临床转化潜力,但其特异性与敏感性仍需大样本临床研究验证。

3.2. 靶向干预策略的研发

基于胶质-淋巴系统功能障碍的核心机制,当前干预方式主要分为三类:① 药物干预,以 AQP4 调节剂为核心,TGN-020 等抑制剂已在缺血性视神经病变模型中证实具有神经保护作用,但药物作用的双向性、靶向特异性仍需优化;针对其他病理改变的靶向调控药物仍处于基础研究阶段;② 物理干预如整骨手法治疗可改善胶质-淋巴引流,减轻脑损伤引起的视乳头水肿,为无创物理治疗提供了新思路[30];③ 生活方式干预:睡眠干预、光照刺激等均可调控胶质-淋巴系统功能,非快速眼动睡眠可增强淋巴引

流效率, 适度低频光照可促进顺行废物清除, 为临床辅助干预提供了简易可行的方案。未来研究方向可聚焦于队列研究, 例如分析青光眼高危人群的睡眠周期、体位改变等生活因素, 结合影像学生物标志物, 分析其与胶质-淋巴功能变化及疾病进展的关联, 为生活方式干预提供流行病学证据。

3.3. 由动物实验向临床试验的转化

目前开展的针对胶质-淋巴系统的实验多以啮齿类动物为实验对象, 并已经取得了一定进展。然而, 将啮齿类动物中得到的结论转化为可应用于人类的结果, 则需要考虑其中的解剖学和生理学差异: 人类视网膜中央动脉沿视神经中央走行, 啮齿类动物为巩膜旁走行; 人类筛板由星形胶质细胞与胶原基质交织构成, 机械支撑性更强, 小鼠筛板仅由星形胶质细胞构成[31]。显著的解剖差异导致结论无法直接应用至临床, 未来需开展针对犬、猪或除人类外其他灵长类动物的研究, 缩小基础实验与临床实践之间的差距。

参考文献

- [1] Walker, L.C., Diamond, M.I., Duff, K.E. and Hyman, B.T. (2013) Mechanisms of Protein Seeding in Neurodegenerative Diseases. *JAMA Neurology*, **70**, 304-310. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1453>
- [2] Cserr, H.F. (1971) Physiology of the Choroid Plexus. *Physiological Reviews*, **51**, 273-311. <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.2.273>
- [3] Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., *et al.* (2012) A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid B. *Science Translational Medicine*, **4**, 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- [4] Nagelhus, E.A., Mathiisen, T.M. and Ottersen, O.P. (2004) Aquaporin-4 in the Central Nervous System: Cellular and Subcellular Distribution and Coexpression with KIR4.1. *Neuroscience*, **129**, 905-913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.053>
- [5] Barisano, G., Lynch, K.M., Sibilia, F., Lan, H., Shih, N., Sepehrband, F., *et al.* (2022) Imaging Perivascular Space Structure and Function Using Brain MRI. *NeuroImage*, **257**, Article 119329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119329>
- [6] Zhu, Y.-., Dufouil, C., Mazoyer, B., Soumaré, A., Ricolfi, F., Tzourio, C., *et al.* (2011) Frequency and Location of Dilated Virchow-Robin Spaces in Elderly People: A Population-Based 3D MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, **32**, 709-713. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a2366>
- [7] Delle, C., Wang, X. and Nedergaard, M. (2024) The Ocular Glymphatic System—Current Understanding and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 5734. <https://doi.org/10.3390/ijms25115734>
- [8] Petzold, A. (2016) Retinal Glymphatic System: An Explanation for Transient Retinal Layer Volume Changes? *Brain*, **139**, 2816-2819. <https://doi.org/10.1093/brain/aww239>
- [9] Wang, X., Lou, N., Eberhardt, A., Yang, Y., Kusk, P., Xu, Q., *et al.* (2020) An Ocular Glymphatic Clearance System Removes β -Amyloid from the Rodent Eye. *Science Translational Medicine*, **12**, eaaw3210. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw3210>
- [10] Kasi, A., Liu, C., Faiq, M.A. and Chan, K.C. (2021) Glymphatic Imaging and Modulation of the Optic Nerve. *Neural Regeneration Research*, **17**, 937-947. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.324829>
- [11] Zhang, Y., Chen, Z., Jiang, Y., Ye, Q., Lin, J., Zhang, X., *et al.* (2026) Optic Nerve Glymphatic System: Physiological Characterization, Ischemia-Induced Changes, and Neuroprotection in Ischemic Optic Neuropathy. *Neurobiology of Disease*, **218**, Article 107214. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107214>
- [12] Steinmetz, J.D., Bourne, R.R.A., Briant, P.S., Flaxman, S.R., Taylor, H.R.B., Jonas, J.B., *et al.* (2021) Causes of Blindness and Vision Impairment in 2020 and Trends over 30 Years, and Prevalence of Avoidable Blindness in Relation to VISION 2020: The Right to Sight: An Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*, **9**, e144-e160. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30489-7)
- [13] Wostyn, P. and Killer, H.E. (2023) Normal-Tension Glaucoma: A Glymphopathy? *Eye and Brain*, **15**, 37-44. <https://doi.org/10.2147/eb.s401306>
- [14] Berdahl, J.P. and Allingham, R.R. (2010) Intracranial Pressure and Glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, **21**, 106-111. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e32833651d8>
- [15] Wang, X., Delle, C., Peng, W., Plá, V., Giannetto, M., Kusk, P., *et al.* (2023) Age- and Glaucoma-Induced Changes to

- the Ocular Glymphatic System. *Neurobiology of Disease*, **188**, Article 106322. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106322>
- [16] Wang, X., Delle, C., Nedergaard, M. and Wostyn, P. (2026) Glymphatic Transport and Ocular Diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, **110**, Article 101433. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2025.101433>
 - [17] Hayreh, S.S. (2009) Ischemic Optic Neuropathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **28**, 34-62. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.11.002>
 - [18] Mestre, H., Du, T., Sweeney, A.M., Liu, G., Samson, A.J., Peng, W., *et al.* (2020) Cerebrospinal Fluid Influx Drives Acute Ischemic Tissue Swelling. *Science*, **367**, eaax7171. <https://doi.org/10.1126/science.aax7171>
 - [19] Mukherjee, A., Roy, D. and Chakravarty, A. (2025) Uncommon Non-MS Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **25**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1007/s11910-025-01432-8>
 - [20] Zhang, Y., Chen, H., Shi, Z., Wang, R., Wang, X., Du, Q., *et al.* (2025) Glymphatic Dysfunction in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1698986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1698986>
 - [21] Yao, X., Gao, M., Bai, S., Xie, L., Song, Y., Ding, J., *et al.* (2022) Enlarged Perivascular Spaces, Neuroinflammation and Neurological Dysfunction in NMOSD Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 966781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.966781>
 - [22] Pekcevik, Y., Orman, G., Lee, I.H., Mealy, M.A., Levy, M. and Izbudak, I. (2016) What Do We Know about Brain Contrast Enhancement Patterns in Neuromyelitis Optica? *Clinical Imaging*, **40**, 573-580. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.07.027>
 - [23] Kim, M., Hwang, I., Park, J.H., Chung, J.W., Kim, S.M., Kim, J., *et al.* (2024) Comparative Analysis of Glymphatic System Alterations in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Using MRI Indices from Diffusion Tensor Imaging. *Human Brain Mapping*, **45**, e26680. <https://doi.org/10.1002/hbm.26680>
 - [24] Lee, A., Rigi, M., Almarzouqi, S. and Morgan, M. (2015) Papilledema: Epidemiology, Etiology, and Clinical Management. *Eye and Brain*, **7**, 47-57. <https://doi.org/10.2147/eb.s69174>
 - [25] Behrman, S. (1966) Pathology of Papillædema. *Brain*, **89**, 1-14. <https://doi.org/10.1093/brain/89.1.1>
 - [26] Hayreh, S.S. (2016) Pathogenesis of Optic Disc Edema in Raised Intracranial Pressure. *Progress in Retinal and Eye Research*, **50**, 108-144. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.10.001>
 - [27] Tong, X.J., Akdemir, G., Wadhwa, M., Verkman, A.S. and Smith, A.J. (2024) Large Molecules from the Cerebrospinal Fluid Enter the Optic Nerve but Not the Retina of Mice. *Fluids and Barriers of the CNS*, **21**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00506-4>
 - [28] Mestre, H., Mori, Y. and Nedergaard, M. (2020) The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends in Neurosciences*, **43**, 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003>
 - [29] Zhang, P., Karlen, S.J., Allina, G.P. and Zawadzki, R.J. (2025) Whole Retina Light-Evoked Optoretinography (ORG) under Different Retina Hydration Levels: Modeling of Bruch's Membrane Orgs. *Biomedical Optics Express*, **16**, 1944-1959. <https://doi.org/10.1364/boe.551862>
 - [30] Kashyap, S., Brazdzionis, J., Savla, P., Berry, J.A., Farr, S., Patchana, T., *et al.* (2021) Osteopathic Manipulative Treatment to Optimize the Glymphatic Environment in Severe Traumatic Brain Injury Measured with Optic Nerve Sheath Diameter, Intracranial Pressure Monitoring, and Neurological Pupil Index. *Cureus*, **13**, e13823. <https://doi.org/10.7759/cureus.13823>
 - [31] May, C.A. and Lütjen-Drecoll, E. (2002) Morphology of the Murine Optic Nerve. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **43**, 2206-2212.