

تأثیر اختلالات خواب بر عملکرد سیستم گلیمفاتیک و پتانسیل شاخص DTI-ALPS به عنوان نشانگر

غیرتهاجمی: یک مرور سیستماتیک

آهو هدایت قره‌قیه^۱ محمد دلآور*^۲

۱. دانشجوی دکتری روان شناسی شناختی، گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشجوی دکتری فیزیک ماده چگال، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

چکیده

اختلالات خواب از جمله آپنه انسدادی خواب، بی‌خوابی مزمن و اختلال رفتار خواب REM، با کاهش عملکرد سیستم گلیمفاتیک و افزایش خطر بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط هستند. شاخص DTI-ALPS، تکنیکی غیرتهاجمی مبتنی بر MRI، امکان ارزیابی جریان مایع مغزی-نخاعی و عملکرد گلیمفاتیک را فراهم می‌کند. این مرور سیستماتیک، با هدف بررسی تأثیر اختلالات خواب بر عملکرد سیستم گلیمفاتیک و پتانسیل شاخص DTI-ALPS به عنوان نشانگر غیرتهاجمی، ۱۵ مطالعه منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵ را از پایگاه‌های علمی معتبر شامل PubMed، Scopus و Web of Science تحلیل کرده است. یافته‌ها نشان دادند که کاهش شاخص ALPS با کیفیت پایین خواب و اختلالات شناختی همبستگی دارد و می‌تواند به عنوان بیومارکری پیش‌بینی‌کننده برای پیری مغز و بیماری‌های نورودژنراتیو عمل کند. با وجود پتانسیل بالای DTI-ALPS، محدودیت‌هایی مانند نمونه‌های کوچک، تفاوت‌های بین‌اسکنر و کمبود داده‌های طولی وجود دارد که ضرورت مطالعات طولی گسترده و استانداردسازی پروتکل‌ها را برجسته می‌کند. این شاخص می‌تواند ابزار مؤثری برای تشخیص زودهنگام اختلالات مغزی مرتبط با خواب و تدوین راهبردهای پیشگیرانه باشد.

واژگان کلیدی: سیستم گلیمفاتیک، DTI-ALPS، اختلالات خواب

مقدمه :

خواب یک فرآیند فیزیولوژیک اساسی است که برای حفظ هموستازی عصبی، عملکرد شناختی و سلامت کلی مغز ضروری محسوب می شود. به طوری که امروزه اختلالات خواب یکی از مشکلات شایع در جمعیت عمومی هستند و ارتباط گسترده ای با پیامدهای عصبی و شناختی منفی دارند (Chong et al., ۲۰۲۲). اختلال در ساختار خواب از جمله بی خوابی، قطعه قطعه شدن خواب، آپنه انسدادی خواب (OSA)، کم خوابی مزمن یا اختلالات ریتم شبانه روزی، با افزایش خطر ابتلا به بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون مرتبط دانسته شده است (Ma et al., ۲۰۲۵). یکی از مکانیسم های پیشنهادی این ارتباط، اختلال در عملکرد گلیمفاتیک و در نتیجه تجمع فرآورده های سمی در مغز است (Nepozitek et al., ۲۰۲۵). از این رو اختلال در خواب ممکن است به طور بالقوه جریان CSF/ISF و عملکرد گلیمفاتیک را مختل کند و در نتیجه رسوب پروتئین هایی مانند β -آمیلوئید یا تاو را تسهیل نماید (Venegas et al., ۲۰۲۵). به عنوان مثال در OSA، هیپوکسی متناوب، تکه تکه شدن خواب و تغییر در پالس های عروقی می توانند جریان مایع پیرواسکولار را کاهش داده و عملکرد گلیمفاتیک را مختل کنند (Ghaderi et al., ۲۰۲۵).

شناسایی سیستم گلیمفاتیک به عنوان مسیر اصلی پاک سازی مغز، یکی از دستاوردهای برجسته علوم اعصاب در دهه اخیر، بوده است. این سیستم با تسهیل تبادل همرفتی میان مایع مغزی- نخاعی (CSF) و مایع بین بافتی (ISF) در امتداد فضاهای پیرواسکولار، دفع مواد زائد متابولیک از جمله β -آمیلوئید و پروتئین تاو را بر عهده دارد (Chen et al., ۲۰۲۵). شواهد نشان می دهند که فعالیت سیستم گلیمفاتیک در هنگام خواب، به ویژه در خواب عمیق NREM، به طور چشمگیری افزایش می یابد؛ به گونه ای که تبادل CSF و ISF در این مرحله به حداکثر می رسد، به طوری که بر اساس مطالعات پایه، فعالیت پاک سازی بین بافتی در مغز در حالت خواب تا ۹۰٪ بیشتر از بیداری است (Yun et al., ۲۰۲۵). با وجود اهمیت بالینی، ارزیابی مستقیم عملکرد گلیمفاتیک در انسان با محدودیت های جدی روبه رو است. روش های تصویربرداری متداول مبتنی بر تزریق ماده حاجب (مانند گادولینیوم اینتراتکال) تهاجمی بوده، خطرات بالقوه دارند و قابلیت تکرارپذیری آن ها محدود است. امروزه این چالش ها منجر به توجه روزافزون به شاخص های غیرتهاجمی مبتنی بر MRI شده اند (Satpathi et al., ۲۰۲۵).

یکی از شاخص های نوظهور در این حوزه، DTI-ALPS (Diffusion Tensor Imaging along the Perivascular Space) است. این شاخص بر پایه تحلیل تصاویر DTI (Diffusion Tensor Imaging) طراحی شده و با بررسی میزان پخش پذیری آب در راستاهای موازی و عمود بر فضاهای پیرواسکولار، تخمینی غیرتهاجمی از فعالیت گلیمفاتیک ارائه می دهد (Ringstad, ۲۰۲۴). ایده اصلی آن است که در مسیرهای عصبی عمود بر فضای پیرواسکولار، تأثیر حرکت مایع کمتر بوده و در مقابل، در راستاهای موازی با این فضاها، سیگنال ناشی از جریان CSF و ISF منعکس می شود. بر این اساس، نسبت پخش پذیری در این جهت ها به صورت شاخص ALPS تعریف می گردد و به طور غیرمستقیم بازتابی از فعالیت گلیمفاتیک به شمار می آید. مزیت اصلی DTI-ALPS نسبت به روش های

تصویربرداری متداول، عدم نیاز به تزریق ماده حاجب و در نتیجه پرهیز از مخاطرات احتمالی ناشی از استفاده از گادولینیوم یا سایر ردیاب ها است. افزون بر این، ماهیت غیرتهاجمی و سهولت به کارگیری آن، امکان استفاده گسترده در محیط های بالینی و پژوهشی را فراهم ساخته است. به همین دلیل، DTI-ALPS به سرعت به یکی از ابزارهای پرکاربرد در مطالعات نورورادیولوژی، خواب و نورودژنراسیون تبدیل شده است (Tang et al., ۲۰۲۵). یافته های اخیر نشان داده اند که افراد با کیفیت خواب پایین، براساس پرسشنامه استاندارد Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)، شاخص ALPS کمتری دارند و این شاخص با شدت اختلال خواب همبستگی منفی نشان می دهد. به عبارت دیگر، هرچه کیفیت خواب پایین تر و اختلالات خواب شدیدتر باشد، مقدار ALPS کاهش یافته و عملکرد گلیمفاتیک مختل تر است (Saito et al., ۲۰۲۳). همچنین، کاهش ALPS در بیماران مبتلا به بی خوابی مزمن نیز با اختلال شناختی همراه بوده است (Costa et al., ۲۰۲۴).

با توجه به افزایش روزافزون شیوع اختلالات خواب در جوامع امروزی و نقش آن ها در پاتوژنز بیماری های عصبی و نورودژنراتیو، شناسایی مکانیزم های زیربنایی این ارتباط اهمیت ویژه ای دارد. سیستم گلیمفاتیک به عنوان یکی از مکانیسم های نوظهور در این زمینه، می تواند حلقه مفقوده میان خواب و سلامت مغز باشد. از سوی دیگر، نبود ابزارهای غیرتهاجمی و قابل اعتماد برای ارزیابی عملکرد این سیستم در انسان، پیشرفت های علمی و کاربردهای بالینی را محدود کرده است (Wang et al., ۲۰۲۵). شاخص DTI-ALPS به دلیل ماهیت غیرتهاجمی و قابلیت به کارگیری گسترده، می تواند تحولی مهم در این عرصه ایجاد کند. با این حال، عدم اجماع در خصوص اعتبار، حساسیت و ویژگی این شاخص، ضرورت انجام مرورهای جامع و انتقادی را برجسته می سازد تا مسیر تحقیقات آینده روشن تر گردد و زمینه ساز استفاده بالینی از آن فراهم شود. با این وجود، چالش های قابل توجهی همچنان باقی است، از جمله؛ تکرارپذیری و تفاوت های بین ناظر و بین اسکنر، تأثیر عوامل فیزیولوژیک و ساختاری غیرمرتبط با گلیمفاتیک بر اندازه گیری ALPS، حساسیت و ویژگی متوسط در شرایط بالینی پیچیده و فقدان اعتبارسنجی در برابر روش های مرجع مبتنی بر ردیاب. بنابراین پرسش محوری این مرور نظام مند عبارت است از اختلالات خواب تا چه میزان عملکرد سیستم گلیمفاتیک را مختل می کنند و آیا شاخص DTI-ALPS می تواند به عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی معتبر برای ارزیابی این تغییرات به کار رود؟ و با توجه به این پرسش محوری هدف این مقاله، مرور و تحلیل انتقادی شواهد موجود، بررسی نقاط قوت و ضعف شاخص DTI-ALPS و شناسایی شکاف های پژوهشی به منظور ترسیم مسیر تحقیقات آینده در این حوزه است.

روش بررسی

این پژوهش از نوع مرور سیستماتیک است که با هدف بررسی شواهد علمی موجود در خصوص ارتباط عملکرد سیستم گلیمفاتیک و شاخص ALPS با خواب انجام شد. جستجوی نظام مند در پایگاه های داده معتبر شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar صورت گرفت.

راهبردهای جستجو

در این مطالعه مروری، جستجوی مقالات از طریق پایگاه های علمی معتبر با استفاده از کلیدواژه های «glymphatic system»، «sleep», «DTI-ALPS»، «insomnia»، «sleep deprivation»، «REM sleep behavior disorder» و «sleep apnea» و همچنین مترادف های رایج آن ها (perivascular clearance, sleep loss, REM parasomnia) انجام شد. برای افزایش دقت جستجو، از عملگرهای بولی AND, OR, NOT استفاده شد. لازم به ذکر است که جستجو در پایگاه های مذکور به زبان انگلیسی و با استفاده از واژه های استاندارد سیستم MESH انجام گرفت.

معیارهای ورود و خروج

- معیارهای ورود شامل مقالات پژوهشی اصیل (Original Research) منتشر شده بین سال های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵، دارای طراحی کمی (fMRI, DTI, MRI)، پلی سومنوگرافی یا سایر روش های تصویربرداری عصبی و تمرکز بر بررسی عملکرد سیستم گلیمفاتیک در ارتباط با خواب یا اختلالات خواب بود.
- معیارهای خروج: شامل مرورهای سیستماتیک یا روایتی، گزارش های موردی (Case Reports)، مطالعات حیوانی و مقالاتی که فاقد داده های تجربی مرتبط بودند، بود.

فرآیند غربالگری و انتخاب مقالات

در مرحله نخست، جستجو در پایگاه های علمی شامل PubMed, Scopus, Web of Science و Google Scholar انجام شد که در مجموع تعداد ۳۷۹ مقاله مرتبط شناسایی گردید. در مرحله دوم، با حذف مقالات تکراری، تعداد ۳۱۱ مقاله باقی ماند. سپس عنوان و چکیده مقالات مورد بررسی قرار گرفت و مقالاتی که با موضوع «سیستم گلیمفاتیک، خواب و شاخص ALPS» ارتباط مستقیم نداشتند، کنار گذاشته شدند. در این مرحله ۵۳ مقاله حذف شد. در مرحله سوم، متن کامل مقالات باقی مانده مطالعه شد. در نهایت، تعداد ۱۵ مقاله که واجد معیارهای ورود بودند، انتخاب شدند و اطلاعات کلیدی آن ها (شامل نویسندگان، سال انتشار، جمعیت مورد مطالعه، روش تحقیق و نتایج) استخراج گردید. این فرآیند به شیوه ای مشابه دستورالعمل PRISMA انجام گرفت.

ویژگی های مطالعات منتخب

مطالعات منتخب شامل طرح های مقطعی و طولی بودند که از روش های تصویربرداری پیشرفته همچون fMRI, DTI و آنالیز ALPS برای بررسی عملکرد سیستم گلیمفاتیک استفاده کردند. جمعیت شرکت کنندگان شامل بیماران مبتلا به بی خوابی، آپنه خواب، اختلال رفتار خواب REM، پارکینسون و همچنین افراد سالم (جوان و سالمند) بود.

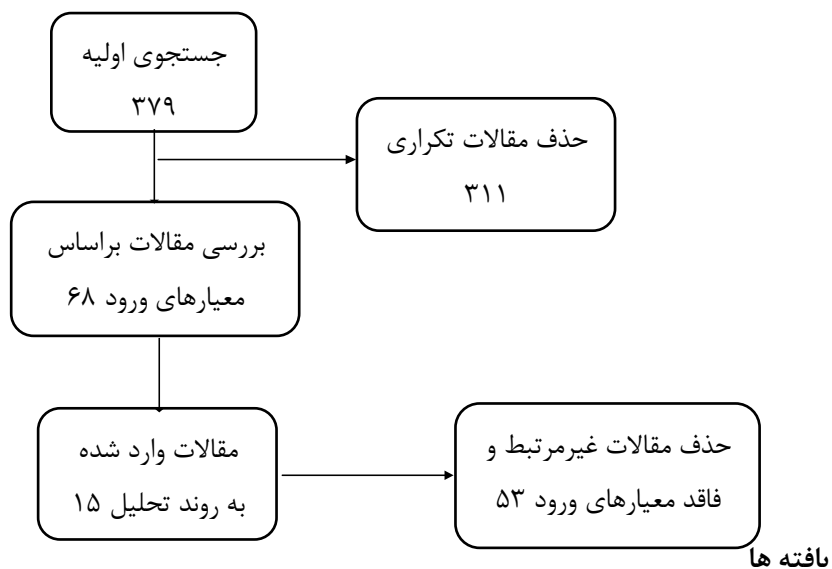
رویکرد تحلیل

اطلاعات استخراج شده از مقالات در قالب یک جدول مقایسه ای شامل عنوان مقاله، نویسندگان، سال انتشار، جمعیت نمونه، روش تحقیق و نتایج کلیدی سازمان دهی شد. سپس تحلیل کیفی و مقایسه ای بین مطالعات صورت گرفت تا شباهت ها و تفاوت های یافته ها مشخص شود.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به ماهیت مروری این مطالعه، داده های ثانویه از مقالات منتشر شده مورد استفاده قرار گرفت و نیازی به اخذ رضایت نامه اخلاقی از شرکت کنندگان وجود نداشت. با این حال، اصول اخلاقی شامل رعایت حق مالکیت فکری، ذکر دقیق منابع و پیروی از دستورالعمل های استاندارد گزارش دهی مقالات مروری رعایت گردید.

شکل ۱: مراحل انتخاب مقالات در پژوهش حاضر



جدول ۱: تأثیر اختلالات خواب بر عملکرد سیستم گلیمفاتیک و پتانسیل شاخص DTI-ALPS به عنوان نشانگر

غیرتهاجمی

ردی ف	نویسندگان مطالعه	شرکت کنندگان	روش تحقیق	نتایج
۱	Rachel M. Custer et al. (۲۰۲۵)	۶۰ شرکت کننده (جوان ۲۰-۳۰ سال مسن ۶۵-۷۵ سال)	طراحی cross-over، خواب طبیعی و کم خوابی جزئی، MRI برای حجم فضای	کم خوابی جزئی تأثیر معناداری بر حجم PVS نداشت؛ تعاملات مرحله N۲/N۳ مشاهده شد اما

پس از تصحیح چندگانه معنی دار نبود.	پارانشیمی اطراف رگ (PVS)			
بیماران OSAHS ALPS کمتر داشتند؛ کارایی شبکه مغزی تا ۲۶.۹٪ تأثیر گلیمفاتیک بر افت شناختی را میانجی گری می کند. ROC = ۰,۸۰	MRI شامل DTI-ALPS و fMRI استراحت، تحلیل شاخص ALPS و کارایی شبکه، تحلیل واسطه گری	۳۱ بیمار OSAHS ۳۴ فرد سالم	Zhenliang Xiong et al. (۲۰۲۴)	۲
ALPS در RBD کمتر بود؛ خطر تبدیل به α -synucleinopathies با افزایش ALPS کاهش یافت؛ کاهش فعالیت گلیمفاتیک مشاهده شد.	مطالعه آینده نگر، MRI با DTI و SPECT، محاسبه ALPS	۲۰ بیمار RBD، ۲۰ فرد سالم ۲۰ بیمار پارکینسون	Yun Jung Bae et al. (۲۰۲۳)	۳
ALPS در بیماران بی خوابی کمتر بود؛ ALPS با درصد خواب REM و N۱ همبستگی داشت؛ ePVS تفاوتی نداشت؛ ALPS به عنوان نشانگر تصویربرداری پیشنهاد شد.	مطالعه مورد-شاهدی، MRI و DTI، تحلیل ALPS و شمارش ePVS با هوش مصنوعی	۲۵ بیمار بی خوابی ۳۷ فرد سالم	Ruifang Xiong et al. (۲۰۲۵)	۴
ALPS با کیفیت خواب همبستگی منفی داشت؛ SC-FC coupling میانجی رابطه ALPS و حافظه بود؛ کیفیت خواب نقش تعدیل گری داشت.	مطالعه مقطعی، MRI (fMRI و DTI)، پلی سومنوگرافی، تحلیل ALPS و SC-FC coupling، مدل میانجی گری و تعدیل گری	۷۲ بزرگسال مسن	Junji Ma et al. (۲۰۲۴)	۵
ALPS در piRBD و PD کمتر بود؛ کاهش ALPS با پیشرفت بالینی PD همبستگی	مطالعه مقطعی، MRI با DTI-ALPS، ارزیابی بالینی	۱۶۸ بیمار PD، ۱۱۹ بیمار piRBD ۱۲۹ فرد سالم	Xiaoli Si et al. (۲۰۲۲)	۶

داشت؛ DTI-ALPS پتانسیل نشانگر پیشرفت بیماری را دارد.				
شاخص ALPS در هر دو نیم کره کاهش معناداری داشت؛ همبستگی منفی با کیفیت خواب (PSQI) مشاهده شد؛ تغییرات دینامیک در طول زمان نشان دهنده تغییرات غیرهمزمان در عملکرد گلیمفاتیک بود.	مطالعه طولی، MRI با DTI-ALPS	۵۹ بیمار مبتلا به اختلال خواب ۳۹ فرد سالم	Tang et al. (۲۰۲۵)	۷
کاهش شاخص ALPS با کاهش کیفیت خواب همبستگی معناداری داشت؛ تحلیل های رگرسیون نشان داد که مؤلفه های مختلف PSQI تأثیر متفاوتی بر شاخص ALPS دارند.	مطالعه مشاهده ای مقطعی، تحلیل DTI-ALPS	۳۱۷ نفر با اختلال خواب ۵۱۵ فرد سالم	Saito et al. (۲۰۲۳)	۸
شاخص DTI-ALPS در طول خواب نسبت به بیداری افزایش معناداری داشت، در سه ROI؛ تغییرات در ۱۴، ۱۹ و ۲۵ دقیقه پس از القای خواب مشاهده شد؛ نشانگر بالقوه فعالیت گلیمفاتیک در طول خواب.	مطالعه امکان سنجی، تصویربرداری DTI-ALPS در طول خواب همراه با EEG	۱۲ مرد سالم ۹ نفر در تحلیل نهایی	Yun et al. (۲۰۲۵)	۹
شاخص ALPS با AHI، کاهش اکسیژن، مرحله خواب N ^۱ و شاخص بیداری همبستگی	مطالعه مقطعی، تحلیل و DTI-ALPS پلی سومنوگرافی	۵۴ بیمار تازه تشخیص داده شده PD ۳۲ فرد سالم	Nepozitek et al. (۲۰۲۵)	۱۰

منفی داشت؛ در گروه کنترل چنین همبستگی هایی مشاهده نشد؛ اختلال عملکرد گلیمفاتیک با شدت OSA در بیماران PD مرتبط بود.				
شاخص DTI-ALPS در بیماران OSA به طور معناداری کمتر از کنترل بود. همچنین همبستگی منفی با شاخص آپنه-هیپوپنه در مرحله خواب N، و شاخص کاهش اکسیژن در همان مرحله مشاهده شد.	مطالعه مقطعی، استفاده از DTI-ALPS با MRI	۲۴ بیمار مبتلا به OSA ۲۴ فرد سالم	Lee et al. (۲۰۲۲)	۱۱
شاخص ALPS در هر دو گروه AD کاهش یافته بود نسبت به گروه کنترل. شاخص ALPS با نمره MMSE مثبت و با نمره PSQI همبستگی منفی داشت. تحلیل واسطه ای نشان داد که ALPS به صورت جزئی اثر اختلال خواب بر کاهش شناخت را میانجی گری می کند.	مطالعه مقطعی، محاسبه شاخص DTI-ALPS و تحلیل واسطه ای	۴۰ بیمار AD با اختلال خواب، ۳۹ بیمار AD بدون اختلال خواب ۲۵ فرد سالم	Shang et al. (۲۰۲۴)	۱۲
شاخص ALPS در بیماران OSA به طور معناداری کمتر از کنترل بود؛ ارتباطات معنی دار بین شدت OSA، علائم	مطالعه مشاهداتی مقطعی، DTI-ALPS	۵۹ بیمار OSA تازه تشخیص داده شده ۶۲ فرد سالم	Roy et al. (۲۰۲۲)	۱۳

خواب‌آلودگی و شاخص‌های انتشار نشان داده شد.				
شاخص ALPS در نیم‌کره چپ بیماران iRBD کمتر از کنترل‌ها بود. شاخص پایین‌تر ALPS چپ با افزایش خطر تبدیل به PD همراه بود.	مطالعه چندمرکزی طولی MRI با شاخص DTI-ALPS	۲۵۰ فرد مبتلا به iRBD ۱۷۸ فرد سالم	Ayral et al. (۲۰۲۵)	۱۴
شاخص DTI-ALPS در بیماران NT ^۱ کاهش یافته و حجم پلکسوس کوروئید افزایش یافته است. این تغییرات با شدت بیماری و ساختار خواب همبستگی دارند و نشانگر اختلال عملکرد سیستم گلیمفاتیک در NT ^۱ هستند.	مطالعه مقطعی	۴۱ بیمار NT ^۱ ۴۲ فرد سالم	Hu et al. (۲۰۲۴)	۱۵

در مطالعه‌ای توسط Custer و همکاران (۲۰۲۵)، اثرات کم‌خوابی جزئی یک‌شب بر حجم فضای اطراف رگ (PVS) در مغز بررسی شد. این پژوهش شامل ۶۰ شرکت‌کننده بود. شرکت‌کنندگان در طراحی cross-over هم خواب طبیعی و هم خواب محدود شده را تجربه کردند و پس از هر جلسه MRI برای اندازه‌گیری حجم PVS انجام شد. نتایج نشان داد که کم‌خوابی جزئی تأثیر معناداری بر حجم PVS نداشت؛ هرچند تعاملاتی بین درصد زمان مراحل N^۲ و N^۳ با وضعیت کم‌خوابی مشاهده شد، اما پس از اصلاح چندگانه معنی‌دار نبودند.

در مطالعه‌ای توسط Xiong و همکاران (۲۰۲۴)، نقش کارایی شبکه مغزی به عنوان واسطه در رابطه بین عملکرد گلیمفاتیک و توانایی شناختی در افراد مبتلا به آپنه انسدادی خواب (OSAHS) بررسی شد. این پژوهش شامل ۳۱ بیمار OSAHS و ۳۴ فرد سالم بود. تصویربرداری MRI شامل DTI-ALPS و fMRI استراحت انجام شد، همچنین شاخص ALPS و کارایی شبکه مغزی تحلیل شد. نتایج نشان داد بیماران OSAHS دارای شاخص ALPS کمتر هستند و کارایی شبکه مغزی تا ۲۶.۹٪ از اثر عملکرد گلیمفاتیک بر افت شناختی را میانجی‌گری می‌کرد، علاوه بر این تحلیل ROC دقت پیش‌بینی بالایی (۰.۸۰) داشت.

در مطالعه‌ای توسط Bae و همکاران (۲۰۲۳)، جریان گلیمفاتیک مغز در افراد مبتلا به اختلال رفتار خواب REM (RBD) بررسی شد. پژوهش شامل ۲۰ بیمار RBD، ۲۰ فرد سالم و ۲۰ بیمار مبتلا به پارکینسون بود. از تصویربرداری MRI با SPECT، DTI و شاخص ALPS برای ارزیابی عملکرد گلیمفاتیک استفاده شد. نتایج نشان داد شاخص ALPS در گروه RBD کمتر از کنترل بود و افزایش ALPS با کاهش خطر تبدیل به α -synucleinopathies مرتبط بود، همچنین کاهش فعالیت گلیمفاتیک در RBD مشاهده شد.

در مطالعه‌ای توسط Xiong و همکاران (۲۰۲۵)، اختلال عملکرد گلیمفاتیک در بیماران مبتلا به بی‌خوابی بررسی شد. پژوهش شامل ۲۵ بیمار بی‌خوابی و ۳۷ فرد سالم بود. MRI و DTI انجام شد، همچنین شاخص ALPS و تعداد ePVS با استفاده از هوش مصنوعی تحلیل گردید. نتایج نشان داد شاخص ALPS در بیماران بی‌خوابی کاهش یافته بود و با درصد خواب REM و N^1 ارتباط داشت؛ در حالی که تفاوتی در تعداد ePVS بین گروه‌ها مشاهده نشد، علاوه بر این نتایج ALPS به عنوان نشانگر تصویربرداری پیشنهاد شد.

در مطالعه‌ای توسط Ma و همکاران (۲۰۲۴)، اثرات کیفیت خواب بر عملکرد گلیمفاتیک و شبکه‌های چندوجهی مغز مرتبط با حافظه در بزرگسالان مسن بررسی شد. پژوهش شامل ۷۲ بزرگسال مسن بود. MRI (DTI و fMRI) همراه با پلی‌سومنوگرافی انجام شد، علاوه بر این ALPS و SC-FC coupling تحلیل شدند. نتایج نشان داد ALPS با کیفیت خواب همبستگی منفی دارد و SC-FC coupling در رابطه میان ALPS و حافظه نقش میانجی دارد؛ کیفیت خواب نقش تعدیل‌گری در این رابطه دارد.

در مطالعه‌ای توسط Si و همکاران (۲۰۲۲)، اختلال عملکرد گلیمفاتیک در افراد با اختلال رفتار خواب REM احتمالی (piRBD) و بیماران پارکینسون (PD) بررسی شد. پژوهش شامل ۱۶۸ بیمار PD، ۱۱۹ فرد piRBD و ۱۲۹ فرد سالم بود. MRI با DTI-ALPS و ارزیابی بالینی شدت بیماری انجام شد. نتایج نشان داد شاخص ALPS در گروه‌های piRBD و PD کمتر از کنترل بود و کاهش ALPS با پیشرفت بالینی PD همبستگی داشت، همچنین DTI-ALPS به عنوان نشانگر بالقوه پیشرفت بیماری معرفی شد.

در مطالعه‌ای توسط Tang و همکاران (۲۰۲۵)، تغییرات عملکرد گلیمفاتیک در بیماران مبتلا به اختلال خواب پس از COVID-۱۹ بررسی شد. این پژوهش شامل ۵۹ شرکت‌کننده با اختلال خواب و ۳۹ شرکت‌کننده کنترل بدون اختلال خواب بود. کیفیت خواب با شاخص PSQI ارزیابی شد و همه شرکت‌کنندگان MRI مغزی شامل تصویربرداری DTI و محاسبه شاخص DTI-ALPS انجام دادند. نتایج نشان داد که شاخص ALPS در هر دو نیم‌کره در گروه COVID_SD کاهش معناداری داشت و همبستگی منفی با کیفیت خواب مشاهده شد. همچنین تغییرات دینامیک در طول زمان نشان‌دهنده تفاوت غیرهمزمان عملکرد گلیمفاتیک بین نیم‌کره‌ها بود.

در مطالعه‌ای توسط Saito و همکاران (۲۰۲۳)، ارتباط بین کیفیت خواب و عملکرد سیستم گلیمفاتیک با استفاده از شاخص DTI-ALPS بررسی شد. این پژوهش شامل ۳۱۷ نفر با اختلال خواب و ۵۱۵ فرد سالم از پروژه Human Connectome Project بود. نتایج نشان داد که کاهش شاخص ALPS با کاهش کیفیت خواب همبستگی معناداری

دارد. همچنین، تحلیل های رگرسیونی نشان داد که مؤلفه های مختلف PSQI به طور متفاوتی بر شاخص ALPS تأثیر می گذارند.

در مطالعه ای توسط Yun و همکاران (۲۰۲۵)، امکان سنجی استفاده از شاخص DTI-ALPS به عنوان نشانگر کمی فعالیت سیستم گلیمفاتیک در طول خواب بررسی شد. این پژوهش شامل ۱۲ مرد سالم بود که از آن ها تصویربرداری DTI در حالت بیداری و ۱۶ بار در طول خواب انجام شد. پس از محرومیت از خواب به مدت ۲۴ ساعت و تجویز ۱۰ میلی گرم زولپیدم، فعالیت خواب با استفاده از الکتروانسفالوگرافی (EEG) همزمان با تصویربرداری MRI تعیین شد. نتایج نشان داد که در سه ناحیه از نواحی مورد نظر (ROI)، شاخص DTI-ALPS در طول خواب نسبت به بیداری افزایش معناداری داشت.

در مطالعه ای توسط Nepozitek و همکاران (۲۰۲۵)، ارتباط بین اختلال عملکرد سیستم گلیمفاتیک و شدت آپنه انسدادی خواب (OSA) در بیماران تازه تشخیص داده شده مبتلا به بیماری پارکینسون (PD) بررسی شد. در این پژوهش، ۵۴ بیمار PD و ۳۲ فرد سالم تحت تصویربرداری MRI قرار گرفتند. شاخص ALPS با استفاده از تحلیل DTI-ALPS محاسبه شد. یافته ها نشان دهنده اختلال عملکرد سیستم گلیمفاتیک در بیماران تازه تشخیص داده شده مبتلا به PD و ارتباط آن با شدت OSA است.

در مطالعه ای توسط Lee و همکاران (۲۰۲۲)، اختلال عملکرد سیستم گلیمفاتیک در بیماران مبتلا به آپنه انسدادی خواب با استفاده از شاخص DTI-ALPS بررسی شد. این پژوهش به صورت مقطعی انجام شد و شامل ۲۴ بیمار OSA و ۲۴ فرد سالم کنترل بود. همه شرکت کنندگان تحت تصویربرداری MRI با تکنیک DTI قرار گرفتند و شاخص ALPS محاسبه شد. نتایج نشان داد که شاخص ALPS در بیماران OSA به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. در مطالعه ای توسط Shang و همکاران (۲۰۲۴)، نقش اختلالات خواب در تشدید اختلال عملکرد سیستم گلیمفاتیک و بروز آسیب شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر با استفاده از شاخص DTI-ALPS بررسی شد. این پژوهش شامل ۴۰ بیمار آلزایمر با اختلال خواب (ADSD)، ۳۹ بیمار آلزایمر بدون اختلال خواب (ADNSD) و ۲۵ فرد سالم کنترل بود. همه شرکت کنندگان تحت تصویربرداری MRI با تکنیک DTI قرار گرفتند و شاخص ALPS محاسبه شد. نتایج نشان داد که شاخص ALPS در بیماران آلزایمر (چه با و چه بدون اختلال خواب) نسبت به افراد سالم به طور معناداری کاهش داشت.

در مطالعه ای توسط Roy و همکاران (۲۰۲۲)، عملکرد سیستم گلیمفاتیک در بزرگسالان مبتلا به آپنه انسدادی خواب با استفاده از DTI-ALPS بررسی شد. پژوهش به صورت مقطعی انجام شد و شامل ۵۹ بیمار OSA تازه تشخیص داده شده و ۶۲ فرد سالم بود. نتایج نشان داد که شاخص ALPS در بیماران OSA به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. همچنین، بین شدت OSA و شاخص های خواب آلودگی با مقادیر انتشار و ALPS ارتباط منفی معنادار مشاهده شد.

در پژوهش Ayral و همکاران (۲۰۲۵)، با بررسی ۲۵۰ بیمار iRBD و ۱۷۸ فرد سالم در یک مطالعه طولی چندمرکزی، مشخص شد که شاخص DTI-ALPS در نیم کره چپ بیماران iRBD پایین تر از کنترل ها است. در پیگیری ۶ ساله، ۶۵ بیمار iRBD دچار phenoconversion به پارکینسون یا DLB شدند و این افراد شاخص ALPS چپ پایین تری نسبت به افراد بدون تبدیل داشتند. تحلیل ها نشان داد کاهش شاخص ALPS چپ خطر تبدیل به بیماری های سینوکلینوپاتی را افزایش می دهد.

در مطالعه ای توسط Hu و همکاران (۲۰۲۴)، تغییرات سیستم گلیمفاتیک و ارتباط آن با علائم بالینی در افراد مبتلا به نارکولپسی نوع ۱ (NT¹) بررسی شد. این پژوهش به صورت مقطعی انجام شد و شامل ۴۱ بیمار NT¹ و ۴۲ فرد سالم کنترل بود. شاخص DTI-ALPS و حجم پلکسوس کوروئید محاسبه شد. نتایج نشان داد که شاخص DTI-ALPS در بیماران NT¹ کاهش یافته و حجم پلکسوس کوروئید افزایش یافته است. این تغییرات با شدت بیماری و ویژگی های ساختار خواب همبستگی داشتند.

بحث و نتیجه گیری

یافته های مرور حاضر به وضوح نشان می دهد که اختلالات خواب، از جمله آپنه انسدادی خواب (OSA)، بی خوابی مزمن، اختلال رفتار خواب (RBD) REM و نارکولپسی نوع ۱ (NT¹) با کاهش عملکرد سیستم گلیمفاتیک مغز همراه هستند. این کاهش عملکرد می تواند مسیرهای پاک سازی مغز را مختل کرده و به تجمع پروتئین های سمی مانند β -آمیلوئید و پروتئین تاو منجر شود، که در پاتوژنز بیماری های نورودژنراتیو نقش کلیدی دارند (Nepozitek et al., ۲۰۲۵). شاخص DTI-ALPS به عنوان یک ابزار غیرتهاجمی مبتنی بر MRI، امکان ارزیابی عملکرد سیستم گلیمفاتیک بدون نیاز به تزریق ماده حاجب را فراهم کرده و در مطالعات مختلف، تغییرات عملکردی این سیستم را در شرایط گوناگون خواب و بیماری های نورودژنراتیو آشکار ساخته است (Custer et al., ۲۰۲۵). بر اساس نتایج جمع آوری شده، کاهش ALPS در بیماران مبتلا به اختلالات خواب و افراد سالمند به طور مستقیم با کاهش کیفیت خواب، اختلال در مراحل REM و NREM و تغییرات شناختی مرتبط است (Saito et al., ۲۰۲۳). مطالعات طولی و مقطعی نشان می دهند که فعالیت سیستم گلیمفاتیک در طول خواب عمیق NREM به طور چشمگیری افزایش می یابد و کاهش شاخص ALPS در این افراد با اختلال عملکرد حافظه، کاهش انعطاف پذیری شبکه های مغزی و افزایش خطر پیشرفت بیماری های نورودژنراتیو همراه است (Yun et al., ۲۰۲۵). به طور خاص، بیماران مبتلا به RBD و iRBD که شاخص ALPS کمتری داشتند، در طول پیگیری بالینی طولانی مدت، افزایش خطر تبدیل بالینی به پارکینسون یا سایر α -synucleinopathies را تجربه کردند (Ayral et al., ۲۰۲۵). علاوه بر این، شاخص DTI-ALPS قادر است تغییرات عملکردی سیستم گلیمفاتیک را در بیماران مبتلا به OSA، NT¹ و اختلالات خواب ناشی از COVID-۱۹ نشان دهد و به عنوان یک بیومارکر پیش بینی کننده، با شدت بیماری و ویژگی های ساختار خواب همبستگی دارد. این شواهد نشان می دهد که DTI-ALPS نه تنها توانایی بازتاب عملکرد سیستم گلیمفاتیک را دارد،

بلکه می تواند به پیش بینی تغییرات شناختی و خطرات نورودژنراتیو مرتبط با اختلالات خواب کمک کند. همچنین با توجه به ماهیت غیرتهاجمی و قابلیت تکرارپذیری DTI-ALPS، این شاخص می تواند به عنوان یک ابزار بالینی و پژوهشی مهم در ارزیابی سلامت مغز و پایش بیماران با اختلالات خواب و نورودژنراسیون مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، برای بهره گیری گسترده و اعتماد بالینی، مطالعات بیشتر با نمونه های بزرگ تر، استانداردسازی پروتکل های تصویربرداری و ارزیابی طولی عملکرد سیستم گلیمفاتیک ضروری است.

تحلیل شکاف های پژوهشی

با وجود پیشرفت های اخیر در استفاده از شاخص DTI-ALPS برای ارزیابی عملکرد سیستم گلیمفاتیک، هنوز محدودیت ها و شکاف های پژوهشی قابل توجهی وجود دارد که تفسیر نتایج و کاربرد بالینی این شاخص را تحت تأثیر قرار می دهد. یکی از مهم ترین چالش ها، محدودیت در اعتبارسنجی شاخص است؛ به طوری که تعداد اندکی از مطالعات، DTI-ALPS را در برابر روش های مرجع مبتنی بر ردیاب های تهاجمی مورد مقایسه قرار داده اند و فقدان مقایسه مستقیم با معیارهای طلایی، اعتبار بالینی این شاخص را کاهش می دهد. همچنین، بسیاری از مطالعات به طور کافی تأثیر عوامل فیزیولوژیک غیرمرتبط با سیستم گلیمفاتیک مانند سن، فشار خون، مصرف داروها و تغییرات ساختاری مغز را کنترل نکرده اند؛ این امر می تواند موجب سوگیری در نتایج و کاهش دقت تفسیر اثرات واقعی اختلالات خواب بر عملکرد گلیمفاتیک شود. محدودیت دیگر، نمونه های کوچک و عدم نمایندگی جمعیت مورد مطالعه است؛ اکثر مطالعات با گروه های بالینی خاص یا جمعیت سالمند انجام شده اند که تعمیم یافته ها به جمعیت وسیع تر را دشوار می سازد. علاوه بر این، کمبود داده های طولی در بسیاری از مطالعات، بررسی تغییرات طولانی مدت عملکرد سیستم گلیمفاتیک و توانایی شاخص ALPS در پیش بینی پیشرفت بیماری های نورودژنراتیو را محدود می کند. به علاوه، هنوز اطلاعات محدودی در مورد تأثیر مداخلات درمانی و تغییرات سبک زندگی بر شاخص DTI-ALPS وجود دارد. همچنین، پویایی زمانی و تأثیر چرخه های خواب و ریتم شبانه روزی بر شاخص ALPS به طور کامل مورد ارزیابی قرار نگرفته است و مطالعات طولی همزمان با ثبت مراحل خواب می تواند نوسانات عملکرد سیستم گلیمفاتیک را بهتر مشخص کند. در مجموع، این شکاف ها و محدودیت ها نشان می دهند که اگرچه DTI-ALPS پتانسیل بالایی به عنوان بیومارکر غیرتهاجمی دارد، اما نیازمند تحقیقات بیشتر با طراحی های طولی، نمونه های بزرگ و متنوع، کنترل دقیق عوامل مزاحم و مقایسه با معیارهای طلایی برای تثبیت جایگاه آن در پژوهش ها و کاربردهای بالینی است.

روندهای آینده در پژوهش های این حوزه

روندهای آینده پژوهش در حوزه شاخص DTI-ALPS و عملکرد سیستم گلیمفاتیک نشان دهنده مسیرهای تحقیقاتی نوآورانه و با پتانسیل بالاست. انتظار می رود مطالعات طولی بزرگ مقیاس به طور گسترده برای بررسی تغییرات شاخص ALPS در طول زمان و ارزیابی قابلیت پیش بینی آن برای بروز بیماری های نورودژنراتیو به کار گرفته شوند، که می تواند بینش ارزشمندی در تشخیص زودهنگام و پایش پیشرفت بیماری ها ارائه کند. همزمان، اعتبارسنجی چندمرکزی و

استانداردسازی پروتکل های تصویربرداری و تحلیل ALPS در چند مرکز تحقیقاتی ضروری است تا قابلیت تعمیم یافته ها افزایش یابد و نتایج حاصل از تجهیزات و نرم افزارهای مختلف قابل مقایسه شوند. ادغام داده های تصویربرداری MRI با داده های نوروفیزیولوژیک مانند EEG و آزمون های شناختی می تواند درک بهتری از ارتباط میان خواب، عملکرد سیستم گلیمفاتیک و حافظه فراهم کند و نقش مراحل مختلف خواب در فعالیت پاک سازی مغزی را روشن سازد. علاوه بر این، مطالعات بین نسلی و جمعیت بنیاد با تمرکز بر اثر سن، جنس، ژنتیک و عوامل محیطی می توانند تنوع فردی در عملکرد گلیمفاتیک و شاخص ALPS را شناسایی کنند و امکان تحلیل دقیق تر ریسک عوامل بالینی و محیطی فراهم گردد. در نهایت، توسعه کاربردهای بالینی DTI-ALPS به عنوان ابزار غربالگری و ارزیابی پاسخ درمانی در اختلالات خواب و بیماری های نورودژنراتیو، مسیر تحقیقات آینده را مشخص می سازد. استفاده از این شاخص در محیط بالینی می تواند امکان شناسایی زودهنگام اختلالات عملکرد گلیمفاتیک، ارزیابی اثربخشی مداخلات درمانی و برنامه ریزی استراتژیک برای پیشگیری از اختلالات شناختی و نورودژنراتیو را فراهم کند و به تدریج به یک ابزار کاربردی و غیرتهاجمی در نورولوژی و علوم خواب تبدیل شود.

حامی مالی: این مطالعه بدون دریافت هیچگونه حمایت مالی مستقیم از نهادها یا مؤسسات تحقیقاتی انجام شده است.

تضاد منافع: نویسندگان اظهار می کنند که هیچ تضاد منافع مالی یا شخصی مرتبط با موضوع مقاله وجود ندارد.

سپاسگذاری: نویسندگان از تمامی پژوهشگران و مؤلفانی که داده ها و یافته های خود را در دسترس قرار دادند و امکان انجام این مرور سیستماتیک را فراهم کردند، صمیمانه قدردانی می کنند.

منابع

۱. Ayral, V., Pastor-Bernier, A., Daneault, V., Tremblay, C., Filiatrault, M., Haddad, C., ... & Rahayel, S. (۲۰۲۰). Association of DTI-ALPS glymphatic index with differential phenoconversion in isolated REM sleep behavior disorder: A multi-cohort MRI study. *Neurology*, 105(۷), e۲۱۴۰۴۲. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002140>
۲. Bae, Y. J., Lee, S. H., Kim, H. J., & Kim, S. H. (۲۰۲۳). Altered brain glymphatic flow at diffusion-tensor MRI in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Radiology*, 307(۵), e۲۲۱۸۴۸. <https://doi.org/10.1148/radiol.221848>
۳. Chen, S., Wang, H., Zhang, L., Xi, Y., Lu, Y., Yu, K., ... & Tong, F. (۲۰۲۰). Glymphatic system: A self-purification circulation in brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 19, ۱۵۲۸۹۹۵. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.1528995>
۴. Chong, P. L. H., Garic, D., Shen, M. D., Lundgaard, I., & Schwichtenberg, A. J. (۲۰۲۲). Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system. *Sleep Medicine Reviews*, 61, ۱۰۱۵۷۲. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101572>
۵. Costa, T., Manuello, J., Premi, E., Mattioli, I., Lasagna, L., Lahoz, C. B., ... & Liloia, D. (۲۰۲۴). Evaluating the robustness of DTI-ALPS in clinical context: A meta-analytic parallel on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Scientific Reports*, 14(۱), ۲۶۳۸۱. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-۷۸۱۳۲-9>
۶. Custer, R. M., Nilsonne, G., Tamm, S., Schwarz, J., Almeida, R., Fischer, H., Kecklund, G., Lekander, M., Fransson, P., & Åkerstedt, T. (۲۰۲۰). Effects of one-night partial sleep deprivation on perivascular space volume fraction: Findings from the Stockholm Sleepy Brain Study. *Sleep*, 48(۳), zsa۱۰۶. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.106037>
۷. Ghaderi, S., Mohammadi, S., & Fatehi, F. (۲۰۲۰). Glymphatic pathway dysfunction in severe obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Medicine*, ۱۰۶۵۲۸. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.106528>
۸. Hu, P., Yuan, Y., Zou, Y., Xiong, R., Dai, J., Zhao, X., ... & Tang, X. (۲۰۲۴). Alterations in the DTI-ALPS index and choroid plexus volume are associated with clinical symptoms in participants with narcolepsy type ۱. *Sleep Medicine*, 124, ۴۷۱-۴۷۸. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.10.019>
۹. Lee, H. J., Lee, D. A., Shin, K. J., & Park, K. M. (۲۰۲۲). Glymphatic system dysfunction in obstructive sleep apnea evidenced by DTI-ALPS. *Sleep Medicine*, 89, ۱۷۶-۱۸۱. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.12.013>
۱۰. Ma, J., Chen, M., Liu, G.-H., Gao, M., Chen, N.-H., Toh, C. H., Hsu, J.-L., Wu, K.-Y., Huang, C.-M., Lin, C.-M., Fang, J.-T., Lee, S.-H., & Lee, T. M. C. (۲۰۲۴). Effects of sleep on the glymphatic functioning and multimodal human brain network affecting memory in older adults. *Molecular Psychiatry*, 30(۷), ۱۷۱۷-۱۷۲۹. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-۰۲۷۷۸-۰>
۱۱. Marín, I., Torres, F., Riveros, R., Oliva, B., Vega, J., Saavedra, C., ... & Chabert, S. (۲۰۲۰). Evaluation of the DTI-ALPS Index as a biomarker of the glymphatic

- system at ۱,۵ T. *The Open Neuroimaging Journal*, 18(۱).
<http://dx.doi.org/۱۰.۲۱۷۴/۰۱۱۸۷۴۴۴۰۰۳۸۹۰۴۹۲۵۰۷۲۳۰۹۱۳۲۳>
۱۲. Nepozitek, J., Marecek, S., Rottova, V., Dostalova, S., Krajca, T., Keller, J., ... & Dusek, P. (۲۰۲۵). Glymphatic dysfunction evidenced by DTI-ALPS is related to obstructive sleep apnea intensity in newly diagnosed Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 11(۱), ۱۶۰. <https://doi.org/۱۰.۱۰۳۸/s۴۱۵۳۱-۰۲۵-۰۱۰۱۸-۸>
 ۱۳. Ringstad, G. (۲۰۲۴). Glymphatic imaging: A critical look at the DTI-ALPS index. *Neuroradiology*, 66(۲), ۱۵۷-۱۶۰. <https://doi.org/۱۰.۱۰۰۷/s۰۰۲۳۴-۰۲۳-۰۳۲۷۰-۲>
 ۱۴. Roy, B., Nunez, A., Aysola, R. S., Kang, D. W., Vacas, S., & Kumar, R. (۲۰۲۲). Impaired glymphatic system actions in obstructive sleep apnea adults. *Frontiers in Neuroscience*, 16, ۸۸۴۲۳۴. <https://doi.org/۱۰.۳۳۸۹/fnins.۲۰۲۲.۸۸۴۲۳۴>
 ۱۵. Saito, Y., Hayakawa, Y., Kamagata, K., Kikuta, J., Mita, T., Andica, C., ... & Aoki, S. (۲۰۲۳). Glymphatic system impairment in sleep disruption: Diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS). *Japanese Journal of Radiology*, 41(۱۲), ۱۳۳۵-۱۳۴۳. <https://doi.org/۱۰.۱۰۰۷/s۱۱۶۰۴-۰۲۳-۰۱۴۶۳-۶>
 ۱۶. Satpathi, S., Reid, R. I., Przybelski, S. A., Raghavan, S., Cogswell, P. M., Meyer, N. K., ... & Vemuri, P. (۲۰۲۵). Evaluation and interpretation of DTI-ALPS, a proposed surrogate marker for glymphatic clearance, in a large population-based sample. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(۱), ۱-۱۵. <https://doi.org/۱۰.۱۱۸۶/s۱۳۱۹۵-۰۲۵-۰۱۸۴۲-۳>
 ۱۷. Shang, Y., Yu, L., Xing, H., Chang, Y., Dong, K., Xiao, Y., ... & Dai, H. (۲۰۲۴). Diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) demonstrates that sleep disorders exacerbate glymphatic circulatory impairment and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Nature and Science of Sleep*, ۲۲۰۵-۲۲۱۵. <https://doi.org/۱۰.۲۱۴۷/NSS.S۴۹۶۶۰۷>
 ۱۸. Si, X., Guo, T., Wang, Z., Fang, Y., Gu, L., Cao, L., Yang, W., Gao, T., Song, Z., Tian, J., Yin, X., Guan, X., Zhou, C., Wu, J., Bai, X., Liu, X., Zhao, G., Zhang, M., Pu, J., & Zhang, B. (۲۰۲۲). Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 8(۱), ۵۴. <https://doi.org/۱۰.۱۰۳۸/s۴۱۵۳۱-۰۲۲-۰۰۳۱۶-۹>
 ۱۹. Tang, Y. L., Chen, H. B., Liu, P., Liao, Y. H., & Xie, A. (۲۰۲۵). Glymphatic function alterations in sleep disorder patients post-COVID-۱۹: A longitudinal DTI-ALPS study. *Nature and Science of Sleep*, ۱۳۷۷-۱۳۹۰. <https://doi.org/۱۰.۲۱۴۷/NSS.S۵۲۲۷۴۵>
 ۲۰. Venegas, J. M., & Rosenberg, M. (۲۰۲۵). Sleep deprivation and glymphatic system dysfunction as a risk factor for SANS during long-duration spaceflight. *Life Sciences in Space Research*, 46, ۳۹-۴۲. <https://doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.lssr.۲۰۲۵.۰۳.۰۰۹>
 ۲۱. Wang, Y., Yang, M., Zeng, X., Wang, S., Zhang, W., Wang, W., ... & Ding, X. (۲۰۲۵). Glymphatic dysfunction assessed by DTI-ALPS index predicts early cognitive impairment in acute subcortical infarcts: A prospective clinical cohort

- study. *Frontiers in Neurology*, 16, ۱۶۰۵۸۸۹. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.1605889>
۲۲. Xiong, R., Feng, J., Zhu, H., Li, C., Hu, P., Zou, Y., Zhou, M., Wang, Y., & Tang, X. (۲۰۲۰). Evaluation of glymphatic system dysfunction in patients with insomnia via diffusion tensor image analysis along the perivascular space. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 15(۲), ۱۴۴۷-۱۴۵۶. <https://doi.org/10.21037/qims-20-1447>
۲۳. Xiong, Z., Zhang, Y., Li, Y., Wang, X., & Wang, Y. (۲۰۲۴). Resting-state fMRI network efficiency as a mediator in the relationship between the glymphatic system and cognitive function in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: Insights from a DTI-ALPS investigation. *Neuroscience*, 464, ۱-۹. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.05.009>
۲۴. Yun, C. S., Sohn, C. H., Yeon, J., Chung, K. J., Min, B. J., Yun, C. H., & Han, B. S. (۲۰۲۰). Feasibility of observing glymphatic system activity during sleep using diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index. *Diagnostics*, 15(۱۴), ۱۷۹۸. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15141798>