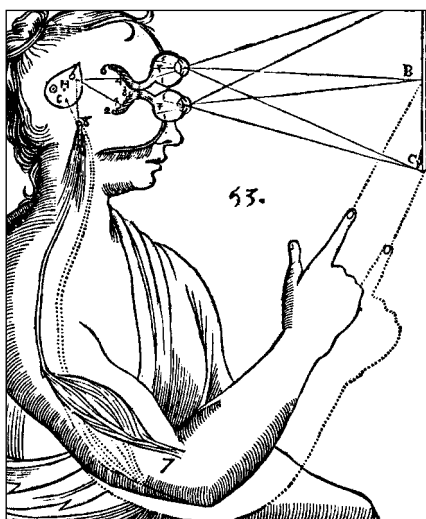


Tusen miljarder dynamiska individer



Figur 1. Denna teckning från *De Homine* (1662) av René Descartes visar hur ljus som går in i ögat skapar en bild på näthinnan. Ihåliga synnerv leder vidare till ventriklarna. Epifysen (H) avger »animal spirits» till armens perifera nerver för att få handen att röra sig.

Den västerländska medicinens fader, Hippokrates (469–379 f Kr), menade att våra sinnesförmågor, vår kunskap, våra normala känslor likaväl som vår galenskap utgår från hjärnan. Andra framstående intellektuella i det klassiska Grekland, till exempel Aristoteles (384–322 f Kr), hävdade att hjärtat är själens säte och att hjärnans uppgift är att kyla det heta blodet från hjärtat. Människan har en extra stor hjärna därför att hennes blod är så hett.

Historik – nervceller

Greken Galenos (130–200 f Kr), som levde i Rom och var Marcus Aurelius' läkare, deducerade från sina hjärn-

Författare

CLAES HILDEBRAND

professor, avdelningen för cellbiologi, institutionen för biomedicin och kirurgi, Hälsouniversitetet, Linköping

ELISABETH HANSSON

professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs universitet.

dissektioner att den mjuka storhjärnan nog sysslar med känsel och den spänstigare lillhjärnan styr musklerna. Känsel och motorik trodde han medierades av vätskeflöden till och från ventrikel-systemet i de förment ihåliga nerverna. Denna syn levde kvar i mer än tusen år. Den franske filosofen René Descartes (1596–1650) hävdade att nervsystemet hos djuren är ett hydrauliskt system. Men eftersom människans unika mentala förmåga inte kunde förklaras med hydraulik postulerade Descartes att den hydrauliska hjärnan reglerar det basala »djuriska» beteendet, medan högre mentala funktioner finns i »själen» utanför hjärnan. Själen och hjärnan sades kommunicera via epifysen [1-3] (Figur 1).

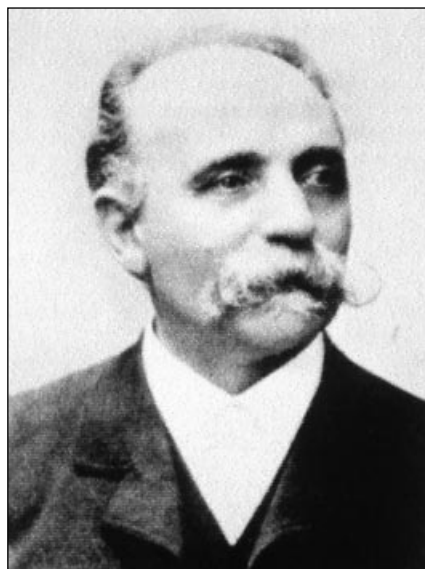
Synen på nervsystemet skulle nu gradvis genomgå dramatiska förändringar, ett resultat av experimentell forskning. Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723) i Holland konstruerade ett enkelt mikroskop och rapporterade 1674 sina observationer på preparationer från retina och synnerv. Synnerven befanns vara massiv, inte ihålig, vilket stred mot tidens uppfattning [2]. År 1781 beskrev Fontana observationer av vad som måste ha varit perifera myeliniserade nervtrådar [4] och på 1790-talet kunde Luigi Galvani visa att nerv-



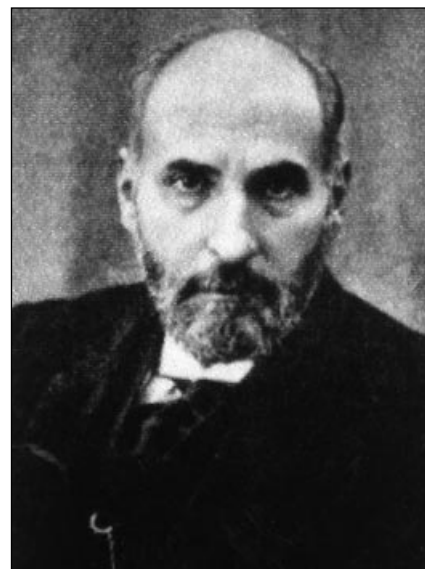
SERIE Gliaceller

systemet kommunicerar med elektriska signaler, inte med vätska [2, 3]. Ett annat viktigt steg var den franske fysiologen François Magendies upptäckt 1810 att perifera nerver innehåller sensoriska och motoriska trådar som når ryggmärgen via bakrötter respektive framrötter [3]. I perifer nerv noterade Remak på 1830-talet både myeliniserade och omyeliniserade nervtrådar, men det faktum att de senare består av både axoner och celler beskrevs först 1895 av Tucket i Cambridge [4].

När det gäller hjärnans substruktur var begreppen länge mycket diffusa.



Figur 2. Camillo Golgi.



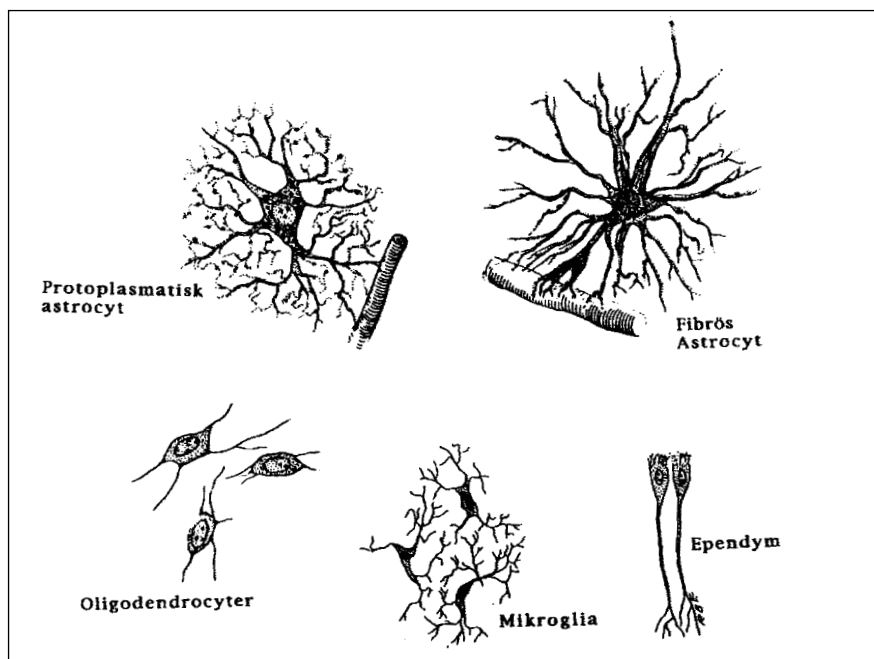
Santiago Ramon y Cajal.

Under det tidiga 1800-talet lärde man sig att härda hjärnan med alkohol eller formalin, och då kunde bitar av den snittas i tunna skivor med en mikrotom. I och med detta, och genom utvecklingen av bättre ljusmikroskop med akromatiska objektiv runt 1830, blev det möjligt att undersöka central nervvävnad i hög förstoring. 1837 beskrev Jan Evangelista Purkinje i Prag nervceller i cortex cerebelli [2]. År 1839 presenterade den tyske zoologen Theodor Schwann den så kallade cellteorin: både djur och växter består av vävnader, som i sin tur består av mikroskopiskt små levande celler [2].

Cellteorin accepterades genast. Detta ledde till att den antika humoralpatologin störtade samman och till att den moderna naturvetenskapliga medicinen föddes, ett viktigt paradigmskifte. I snitt från hjärnan var det emellertid svårt att urskilja separata enheter i mikroskopet därför att allt är så tätt packat och har samma grågula färg. Utvecklingen av olika färgningsmetoder mot slutet av 1800-talet löste det problemet – Nisslfärgningen visualiserar alla cellkärnor och cellkroppar i ett snitt och Golgifärgningen, som bygger på en lösning av silverkromat, färgar en liten andel av alla nervceller i deras helhet [1]. Den spanske neuroanatomen Ramon y Cajal (1852–1934; Figur 2) exploaterade den italienske kollegan Camillo Golgis (1843–1926; Figur 2) färgningsmetod under ett kvarts sekel. Cajal och Golgi hade olika mening om huruvida hjärnan består av individuella celler (neuron doktrinen, Cajals åsikt) eller är ett sammanhängande nätverk av fibrer (syncytieteorin, Golgis åsikt). Vid sekelskiftet 1900 ansåg de flesta att nervsystemet består av individuella celler, men Cajal och Golgi var alltså oeniga när de 1906 delade nobelpriset i medicin. Neuron doktrinen segrade inte definitivt förrän man på 1950-talet i elektronmikroskopet kunde se tydliga gränser mellan pre- och postsynaptiska element [1, 2].

Historik – gliaceller

Insikten att det finns annat än nervceller i nervsystemet växte gradvis fram under 1800-talet. Den som först nämnde detta lär ha varit den franske forskaren Dutrochet som 1824 under sina dissektioner av nervsystemet hos mollusker, utan att egentligen förstå vad han såg, observerade en stor mängd små runda kroppar på ytan av större rundade kroppar [5]. Efter studier av sönderdelade preparat från ischiasnerv hos grisfoster beskrev Schwann på 1830-talet den gliacell som bär hans namn, men han insåg inte att Schwanncellerna är associerade med axoner och har kritiserats för detta [4, 6]. Det var Remak som först förstod att det finns ett axon i varje myeliniserad nervtråd [4]. Den



Figur 3. Några exempel på gliaceller.

tyske neuropatologen Rudolf Virchow svarade 1846 för den första mer insiktsfulla beskrivningen av gliaceller i CNS, som separata element vid sidan av nervcellerna [5]. Virchow använde beteckningen »Nerven kitt» (på svenska nervkister) för gliacellerna, som han beskrev som en sammanbindande substans i hjärnan och ryggmärgen, i vilken nervcellerna är inbäddade. »Nerven kitt» översattes sedan till neuroglia [5, 7]. Virchows syn att glian utgör en nervsystemets bindväv har levt kvar ända in i våra dagar. Det var också Virchow som 1854 myntade namnet myelin för nervtrådarnas fettskida [8].

Senare (1865) ansåg Deiters att alla celler i nervsystemet som saknar axon är gliaceller, och dessa celler kallades »Deiters' cells» av många forskare [9]. Men det var först när Golgi 1885 hade utvecklat sin färgningsteknik som det blev möjligt att i ljusmikroskopet identifiera alla celltyper i nervsystemet hos ryggradsdjur. Nu kunde flera forskare, bland dem den svenske anatomen Gustav Retzius, observera gliaceller med olika morfologier – man såg till exempel fibrös glia med långa gracila radierande grenar i vit substans (Figur 3) och protoplasmatisk glia med mer oregelbundna klumpiga utskott i grå substans.

Nya färgningsmetoder tillkom, bland annat Weigerts metod, och dessa utnyttjades av Cajal som 1895 gav det beskrivande namnet astrocyt till både den fibrösa och protoplasmatiske gliatypen. När det gäller astrocyternas funktioner var man vid denna tid helt hänvisad till spekulationer på strukturell grund. Golgi trodde att astrocyterna, som tycktes ha kontakter med både blodkärl och nervelement, försåg de se-

nare med näring. Cajal gissade att de protoplasmatiske och fibrösa astrocyternas roll kanske var att isolera nervtrådar, att fylla överblivna utrymmen i CNS och att bilda gliaärr [5, 9].

Många gliaforskare anser att vissa bipolära gliaceller, med ett utskott mot nervsystemets yttre yta (pia mater) och ett mot den inre ytan (ventrikelsystemet), och med en mer eller mindre astrocytlik fenotyp också skall räknas in i »astrocyt familjen». Hit hör bland annat näthinnans Müllerceller, lillhjärnans Bergmann glia, tancytterna i ventrikelsystemets ependymlager, ependymocyterna som kläder ut ventrikelsystemet och den radiella glia som tillfälligt förekommer under utvecklingen [10].

Andra gliaforskare hävdar att Müllercellerna, tancytterna, ependymocyterna och den radiella glian skall sammanföras till en egen grupp – ependymoglia. Tidiga beskrivningar av denna typ av glia publicerades av bland annat Müller 1851, Dogiel 1893, Retzius 1893 och Cajal 1892, 1911 [11]. Bland ependymogliacellerna har den till synes triviala ependymocyten, som hittills framkallat måttlig entusiasm, nu kommit i fokus för ett avsevärt intresse [12].

Med hjälp av Golgis färgningsmetod upptäckte Cajal »ett tredje element» i centrala nervsystemet som skilde sig från både nervceller och astrocyter, och han trodde att dessa celler motsvarade Schwanncellen i perifera nervsystemet [5, 9]. Genom tillämpning av nya färgningsmetoder (silverkromatmetoden och silvernitrattmetoden) kunde sedan den spanske neuroanatomen del Rio Hortega, Cajals lärjunge, i en serie arbeten runt 1920 visa att »det tredje elementet» innefattar två olika celltyper

som han kallade oligodendroglia respektive mikroglia [9, 13].

Hortega och Cajals medarbetare Penfield anade båda att oligodendrocyten producerar myelinskidorna i CNS [9], men det var inte möjligt att bevisa detta med den tidens metoder. Oligodendrocyten var ett extra besvärligt studieobjekt eftersom den är svår att färga in med histologiska färgningar och eftersom dess struktur är så komplex. Därför var detta den gliacelltyp i CNS som beskrevs sist [13].

Redan i mitten av 1800-talet tyckte man sig se att CNS i ett tidigt skede av utvecklingen invaderades utifrån av aktivt fagocyterande mesodermala celler, det som i framtiden skulle kallas mikroglia. På basis av observationer på obduktionspreparat från nyfödda barn myntade Virchow, som observerat en koppling mellan patologiska processer i CNS och riklig förekomst av sådana celler, uttrycket »encephalitis interstitialis neonatorum». Men det var Hortega som gjorde de första systematiska studierna av mikroglia (1932), och dessa celler kallades »Hortegas celler» av många författare [9]. När det gäller dessa cellers funktioner och deras ursprung är bilden än i dag inte helt klar [14, 15].

Gliaceller är viktiga

Det finns i runda tal 100 miljarder nervceller i människans hjärna. Gliacellerna är åtminstone 10 gånger fler. Historiskt har man länge betraktat gliacellerna som en nervsystemets motsvarighet till bindväven, med uppgift att stödja de viktiga nervcellerna. Det synsättet har levt kvar i nästan hundra år. Men vi vet i dag att gliaceller inte alls är några enkla bindvävsliga stödjeceller. I dag vet vi att gliaceller medverkar i nervsystemets alla funktioner, som partner till nervcellerna. De medverkar i det sjuka nervsystemets patofysiologi, och spelar då många gånger en huvudroll. Man kan inte förstå hjärnans arbete som summan av funktionerna hos en separat kompartiment av gliaceller och en separat kompartiment av nervceller. Man kan bara förstå detta underverk om man ser det som en nära samverkan mellan nervceller och gliaceller.

Den stora litteratur om nervsystemet som vuxit fram på senare år innehåller en rik uppsättning av fakta om nervcellernas struktur och funktion, men det är sämre beställt med nya fakta om gliacellerna. Man kan inte hitta aktuell kunskap om gliaceller i dagens moderna textböcker. Ett lysande undantag är Helmut Kettenmanns och Bruce Ransoms bok »Neuroglia» som är på mer än 1 000 sidor och publicerades 1995 [12].

En viktig anledning till att kunskapen om gliaceller vuxit sig stark först i

modern tid är att de är svåra att studera. De är relativt små, de är mycket komplexa och diversifierade, och deras funktioner låter sig inte avläsas på ett enkelt sätt i form av elektriska impulser. Eftersom vår kunskap om neuroglia har ökat dramatiskt de senaste decennierna och då denna kunskap är relevant för alla delar av neurobiologin och för förståelsen av de flesta patologiska tillstånd som rör nervsystemet har vi valt att presentera viktiga fakta om dessa celler för Läkartidningens läsare i form av en artikelserie.

Klinisk relevans

Tillsammans med framväxande nya detaljerade kunskaper om nervsystemets sjukdomar har den nya kunskapen om gliacellernas biologi stimulerat intresset för studier av gliacellernas roll i nervsystemets olika sjukdomar. Vi kan förvänta oss flera kliniskt betydelsefulla genombrott i en relativt nära framtid. Behandlingar som för ett par decennier sedan skulle ha ansetts vara science fiction är nu föremål för experimentella studier.

Patienter med degenerativa sjukdomar i hjärnan (som Parkinsons sjukdom och Alzheimers sjukdom) kan komma att behandlas med transplantation av genmanipulerade gliaceller som producerar trofiska substanser. Transplantation av unga gliaceller som aktiverats in vitro prövas som ett sätt att åstadkomma remyelinisering av demyeliniserade områden i vit substans [16]. Transplanterade gliaceller används experimentellt för att åstadkomma regeneration av axoner i CNS [7]. Behandling av tidiga stadier av stroke med faktorer som inaktiverar gliaceller prövas experimentellt [17].

Upptäckten att ependymceller kan generera nya nervceller och gliaceller i hjärnan hos vuxna försöksdjur, och sannolikt även hos människa, är idag föremål för intensiva studier [18]. Studier med moderna cellfysiologiska metoder har på senare tid visat att gliaceller uppvisar en häpnadsväckande rik arsenal av neurotransmittorer, receptorer, jonkanaler, adhesionsmolekyler och trofiska substanser. De senaste årens forskning har frambringat ett berg av fakta rörande egenskaper hos gliaceller. Forskningen om gliacellernas biologi har de senaste åren utvecklats så starkt att framtidsperspektiven är minst sagt spännande.

Artikelserie

Den serie om sex artiklar som nu följer inleds med en artikel om Schwanncellen. Därefter följer en artikel om astrocyten, en om oligodendrocyten, en om mikroglia och en om ependymceller och neurala stamceller. Den sista artikeln handlar om övergångszo-

nen mellan det centrala och det perifera nervsystemet. Självfallet avser vi inte att täcka hela fältet med dessa artiklar. Vår avsikt är att belysa några valda delar av området. Vår förhoppning är att denna serie skall leda till en ökad medvetenhet om gliacellernas biologiska och kliniska betydelse.

Referenser

1. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: exploring the brain. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
2. Finger S. Origins of neuroscience. A history of explorations into brain function. New York: Oxford University Press, 1994.
3. Spillane JD. The doctrine of the nerves. Chapters in the history of neurology. Oxford: Oxford University Press, 1981.
4. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. Peripheral Neuropathy, 3rd edition. Philadelphia: Saunders, 1993: 28-91.
5. Privat A, Gimenez-Ribotta M, Ridet JL. Morphology of astrocytes. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 3-23.
6. Gould RM, Jessen KR, Mirsky R, Tennekoon G. The cell of Schwann: An update. In: Martenson RE, ed. Myelin: biology and chemistry. Boca Raton: CRC Press, 1992: 123-71.
7. McKerracher L, Julien JP, Aguayo AJ. Role of cellular interactions in axonal growth and regeneration. In: Waxman G, Kocsis JD, Stys PK, eds. The Axon. New York and Oxford: Oxford University Press, 1995: 579-89.
8. Raine CS. Morphology of myelin and myelination. In: Morell P, ed. Myelin. New York: Plenum Press, 1984: 1-51.
9. Somjen GG. Nervenkit: Notes on the history of the concept of neuroglia. Glia 1988; 1: 2-9.
10. Fedoroff S, Vernadakis A, eds. Astrocytes. Development, morphology and regional specialization of astrocytes. Orlando: Academic Press, 1986.
11. Reichenbach A, Robinson SR. Ependymoglia and ependymoglia-like cells. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 58-85.
12. Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995.
13. Szuchet S. The morphology and ultrastructure of oligodendrocytes and their functional implications. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 23-44.
14. Fedoroff S. Development of microglia. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 162-81.
15. Streit WJ. Microglial cells. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 85-97.
16. Blakemore WF, Crang AJ, Franklin RJM. Transplantation of glial cells. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 869-82.
17. Giulian D. Microglia and neuronal dysfunction. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. Neuroglia. New York: Oxford University Press, 1995: 671-84.
18. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisén J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. Cell 1999; 96: 25-34.