

Astrocyterna – hjärnans doldisar, delaktiga i neurastena symtom

Sammanfattat

- Astrocyterna har ett strategiskt läge mellan blodkärlen och nervcellerna.
- Kommunikationen mellan astrocyter och nervceller sker via det extracellulära rummet, vilket är förhållandevis litet i hjärnan.
- Astrocyterna registrerar nervcellsaktivitet, blodserums sammansättning och sammansättning av neuroaktiva ämnen extracellulärt.
- Den erhållna informationen påverkar membranpotential, K^+ -redistribution och Ca^{2+} -kommunikation inom det »gap junction»-kopplade astrocytnätverket. Det påverkar i sin tur ett stort antal astrocyters förmåga att reglera koncentrationen av neuroaktiva ämnen, som joner (K^+ , Ca^{2+} och H^+), aminosyror (glutamat och GABA) samt en del trofiska substanser i extracellulära miljön. Astrocyternas funktionella stöd har på så sätt bland annat betydelse för signalbrusförhållandet i glutamattransmissionen i enskilda synapser och till viss del för neuronens retbarhet.
- Hypotetiskt är det således möjligt att astrocyterna kan vara med och bestämma kvaliteten i de neuronal budskapen i flera neuronal system parallellt.
- En astroglial dysfunktion med nedsatt finreglering av extracellulära glutamat- och kaliumnivåer kan under dessa förutsättningar resultera i nedsatt precision vid intensiv neuronal signalering under lång tid.

Mental uttrötthet med koncentrationssvårigheter och sekundära minnessvårigheter är mycket vanliga besvär efter stroke och traumatiska hjärnska-

Författare

LARS RÖNNBÄCK

professor, överläkare i neurologi, institutionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

TORSTEN OLSSON

professor i tillämpad elektronik, institutionen för signaler och system, Chalmers tekniska högskola, Göteborg

ELISABETH HANSSON

professor i gliacellforskning, institutionen för klinisk neurovetenskap, medicinska fakulteten, Göteborgs universitet.

dor, liksom efter lindrigare skallskador och infektioner i hjärnan, men också efter långvarig psykisk belastning. Besvärerna, som årligen drabbar tiotusentals svenskar, kan betraktas som ett dolt handikapp. De syns inte, men försvårar bland annat återgång till yrkeslivet. En orsak till besvärerna kan vara störningar i samspelet mellan astrocyterna, en typ av gliaceller, och nervcellerna. Tillståndet kan, enligt vår hypotes, bero på minskad förmåga hos astrocyterna att ta hand om glutamat och kalium vid nervcellsaktivitet, vilket leder till ökat »brus» i nervcellernas signalering.

Den amerikanska kongressen deklarerade att 1990-talet skulle vara Hjärnans decennium, och 1999 utsågs av Svenska neurologföreningen till Hjärnans år. Den intensifierade hjärnforskningen har presterat många viktiga resultat. Vi har alla sett imponerande bilder som visar hjärnaktivitet när vi tänker. Vi börjar tro på möjligheter att re-



SERIE Gliaceller

parera nervcellsskador. Vi kan förbättra tillvaron för Parkinsonpatienter genom medicinering och elektrisk stimulering i djupa delar av hjärnan. I skymundan av dessa mera spektakulära landvinningar har ny revolutionerande kunskap om gliacellernas roll gjort att en helt ny bild av hjärnans funktion håller på att växa fram.

I den traditionella synen på hjärnan är det nervcellerna (neuronen) som sköter signal- och informationsbehandlingen. De kan leda snabba impulser och kommunicerar med varandra i nätverk av varierande komplexitet. Men gliacellerna tycks vara mer inblandade i signaleringen än man hittills känt till. De är tio gånger fler än nervcellerna och en av typerna, astroglia-cellerna eller astrocyterna, bildar ett tredimensionellt nätverk i vars maskor nervcellerna och blodkärlen ligger inbäddade [1].

Man vet nu att astrocyterna lyssnar på nervcellernas aktivitet och registrerar blodserums sammansättning och mängden neuroaktiva ämnen i den extracellulära vätskan i hjärnan. Denna information påverkar astrocytens tillstånd, men förmedlas samtidigt till andra astrocyter. Processerna kan studeras genom registrering av kalciumkoncentration och förändring av membranpotentialen inom astrocytnätverket [2, 3].

Astrocyterna kan anpassa sitt understöd till nervcellerna inom ett funktionellt område i förhållande till nervcellernas aktivitetsnivå, med hänsyn ta-

gen till näringstillgång, pågående infektion, skada etc. Astrocytnätverket påverkar därför sannolikt kvaliteten i de neuronala budskapen genom att optimera signalmiljön inom de stora basystemen i hjärnan, med glutamat som signalämne [4, 5]. Nya studier talar också för att astrocyterna kan signalera tillbaka till nervcellerna och därmed direkt påverka nervcellsaktiviteten – och möjligen direkt delta i signal- och informationsbehandlingen i hjärnan [6, 7].

Astrocyterna bildar också tillväxt- och mognadsfaktorer med sannolik betydelse för nervcellernas underhåll och kontinuerliga anpassning i samband med aktivitet, och troligen också för reparation efter skada [8].

Störda relationer

I denna artikel för vi fram hypotesen att ett stort samarbete mellan astrocyter och neuron är en viktig orsak till den mentala uttrötthet och de koncentrations- och inlärings svårigheter som man ser vid det mycket vanliga organiska psykosyndromet neurasteni. Enligt Lindqvists och Malmgrens diagnostiska klassifikation [9] används benämningen det astenoemotionella syndromet.

Vi har å ena sidan att göra med symtom som kan spåras till en sämre uthållighet i stora delar av hjärnan, även sådana som inte direkt påverkats av en skada. Vi har å andra sidan ett nätverk av astrocyter som vi vet understödjer signaleringen mellan nervcellerna och som kommunicerar inom sig över kanske hela, eller åtminstone delar av, hjärnan – på gott och ont. Finns det ett samband? Med kunskap om symtomen och astrocyternas funktion vill vi visa att det är mycket troligt.

Kan det i själva verket vara ett minskat funktionellt stöd från astrocyterna i form av minskad borttransport av det glutamat och de kaliumjoner som frisätts från nervcellerna vid intensiv aktivering som ligger bakom? En otillräcklig reglering av koncentrationen av viktiga neuroaktiva ämnen i hjärnans extracellulära rum gör nervcellsaktiviteten mindre selektiv och specifik. Man kan säga att brunsnivån ökar. Det blir svårt att hålla igång intensiv nervcellsaktivitet med hög precision under lång tid, vilket är en förutsättning för att klara koncentrationskrävande uppgifter. Patienten upplever en mental uttrötthet och klarar endast kortare arbetspass och behöver långa vilopausar.

Hypotesen visar också implicit hur »kropp och själ» går in i varandra. Hjärnan kan visa ett likartat uttrycks sätt vid besvär av såväl organiskt som psykologiskt ursprung. Dessutom är hypotesen förenlig med den kliniska iakttagelsen att en psykologisk belastning med oro,

stress och ångest påtagligt förvärrar organiskt utlösta neurastena/astenoemotionella symtom.

Ett dolt handikapp

Det astenoemotionella syndromet är ett av de vanligaste organiska psykosyndromen. Symtomen uppträder i rehabiliteringsfasen efter stroke eller traumatisk hjärnskada, men är också mycket vanliga tidiga symtom vid inflammatoriska sjukdomar i hjärnan, som multipel skleros. De kan ses som tidiga symtom vid degenerativa hjärnsjukdomar och även vid tumörer [10-13]. Symtomen kan uppträda efter en till synes banal hjärnskakning eller efter en hjärnhinneinflammation av relativt beskedligt slag. Men också kraftig och långvarig psykologisk belastning på nervsystemet, till exempel vantrivsel i arbetet, risk för uppsägning eller skilsmässa, kan ge upphov till dessa besvär.

Hörnstenar i symptomatologin är mental uttrötthet, defekter i uppmärksamhet och filterfunktion avseende sensorisk stimulering samt en emotionell labilitet [9, 14, 15].

Typiskt är att patienterna klagat över svårigheter med koncentrationskrävande arbetsuppgifter. De kan koncentrera sig under en kortare period, men om längre tids koncentrationsförmåga krävs får patienterna problem och kan få huvudvärk. Mycket besvärande är svårigheten att sortera inkommande signaler. En tickande klocka, en lågfrekvent fläkt, människor som samtalar i omgivningen – alla impulser betyder lika mycket, vilket försvarar möjligheten att koncentrera sig på specifika uppgifter. Patienterna klagat även över irriterbarhet och lättretlighet, de brusar ofta upp för småsaker och ångrar sig efteråt. Symtomen inom det astenoemotionella syndromet går under den allmänna benämningen neurasteni, medan de i dess lite mer avancerade former går under benämningar som posthjärnskadesyndrom, postkomotionellt syndrom, postvirusinfektion etc.

Det faktum att symtomen har en spännvidd alltifrån normalfysiologi till tydlig patologi gör att de, till och med bland medicinskt kunnig personal, i bland betraktas som ospecifika. Eftersom symtomen har en mängd olika orsaker, alltifrån psykologiska till strikt organiska, ger de begränsad vägledning angående genes. Däremot är symptomkomplexet specifikt vad gäller ingående symtom. Diagnostiken bygger på anamnestiska uppgifter. Specifika undersökningar och testinstrument saknas för positiv diagnostik och i stället används differentialdiagnostiska överväganden.

Det astenoemotionella syndromet orsakar stora problem i allt rehabilite-

ringsarbete efter en patologisk hjärnpåverkan. Många patienter som rehabiliterats väl efter en hjärnskada, där förlamning, känselstörning, talstörning och andra symtom från nervsystemet har gått tillbaka, och som utåt tycks må ganska bra, kan ha avsevärda svårigheter att rehabiliteras tillbaka till arbetet på grund av astenoemotionella symtom. Patienterna har svårt att få förståelse för besvären från sin omgivning. De ser ju friska ut och fungerar bra när de får arbeta i sin egen takt och kan ta pauser. Problemen uppstår då man ställer krav på prestationsförmågan och framför allt om det uppstår tidpress. Då kan ett fullständigt kaos utvecklas och patienten blir helt chanslös inför en oförstående omgivning.

Symtomen leder således till stort mänskligt lidande och avsevärda kostnader för individen, samhället och försäkringsbolagen. Symtomens vara eller inte vara för den enskilda patienten kan betyda skillnaden mellan pension och aktivt arbetsliv.

Flera delar av hjärnan påverkas

De olika symtomen inom det astenoemotionella syndromet är förvånansvärt enhetliga, trots att de rent anatomiskt omfattar störningar i stora delar av hjärnan. Det handlar om strukturer som tar emot och bearbetar sensoriskt inflöde – framförallt hörsel och synkognitiva funktioner som inlärning och minne samt emotionellt beteende. Sannolikt är delar av hippocampus, limbiska systemet, temporallober och delar av frontalloberna påverkade. Även basala, subkortikala kärnor som talamus, locus coeruleus, rafejärnorna och retikulära aktiveringssystemet i hjärnstammen kan vara påverkade, eftersom de har inflytande över stora delar av hjärnbarken.

Den omfattande men specifika symptomatologin oberoende av genes samt den mestadels goda prognosen indikerar att symtomen i sig utlöses av en funktionsstörning i stora hjärnområden, och inte nödvändigtvis beror på en primär nervcellsskada. Att tillståndet utgörs av en funktionsstörning framstår än mer tydligt av att patienten ofta har god kognitiv kapacitet under kortare tid medan uttröttheten är påtaglig.

Det kan handla om en primärt störd filterfunktion. Oväsentliga inkommande signaler undertrycks inte och alla impulser betyder lika mycket. Signaler relaterade till den tickande klockan eller den lågfrekventa fläkten blandas under sådana förhållanden med signaler från koncentrationskrävande uppgifter. Det är lätt att förstå att högre hjärnfunktioner mycket snart blir överstimulerade. De kognitiva processerna exponeras för

signalkombinationer som inte är identifierbara. Belöningssubstanser och signaler uteblir, vilket leder till trötthet och andra försvarsreaktioner [16].

Det primära felet skulle också kunna härröra från en minskad förmåga hos olika delsystem i hjärnan att upprätta och bibehålla ett aktiveringsmönster. Aktiviteten blir diffus och sprids troligen till väsentligt fler nervceller än normalt. Effekten förvärras ytterligare då flera neurala system måste vara igång samtidigt.

Uppkomsten av lättretlighet kan bland annat bero på minskad aktivering av inhibitoriska system från frontalloberna. De inhibitoriska systemen är mycket energikrävande, och under patofysiologiska förhållanden minskar aktiviteten i dessa före motsvarande aktivitetsminskning i excitoriska system [17].

Symtomens hemvist

Orsaken till symtomen ligger knappast hos ett specifikt neuronalt system eller någon specifik nervbana. Vi bör istället leta efter ett system eller en struktur som har kontakt med flera neuronsystem i hjärnan eller utgör stödfunktioner för flera neuronsystem.

Locus coeruleus, rafekärnorna och andra basala kärnor med omfattande

kontakter mot kortikala strukturer kan vara aktuella för vidare analys. Det noradrenerga systemet, som för övrigt samverkar med det serotoninerga, anses ha betydelse för uppmärksamhet. Systemet är även involverat i stressreaktioner och anses höja signal-brusförhållandet för neuronal aktivitet i hjärnbarken [18]. Talamus är en annan viktig struktur, som tar emot sensorisk information och kopplar om denna till hjärnbarken och till medvetandet.

Men patienter med talamusblödning eller hjärnstamsinfarkt utvecklar astenoemotionella symtom på samma sätt som patienter med stroke eller tumörer i temporal- eller frontallob och som patienter med lindrig hjärnhinneinflammation, vilka i övrigt saknar tecken på hjärnskada. Det betyder att störning i olika subkortikala strukturer visserligen kan vara av betydelse för symtomutvecklingen, men att den primära störningen är att söka i något generiskt system i hjärnan.

Glutamat är den mest förekommande exciterande transmittorn [19]. Glutaminnehållande nervceller finns rikligt i hippocampus, frontalkort och i områden som har betydelse för mottagande av sensorisk stimulering för bland annat syn och hörsel [20], och en omfattande litteratur ger stöd för att glutamat är

nyckelsubstans i kognitiva funktioner [21]. Efter frisättning av glutamat från nervcelländarna interagerar glutamat med den postsynaptiska cellens glutamatreceptorer. Inaktivering sker genom återupptag av glutamat i den presynaptiska terminalen och i omkringliggande astrocytutskott. I själva verket är det astrogliala upptaget troligen mer betydelsefullt än det neuronala för att hålla de extracellulära glutamathalterna låga [22] och underlätta transmissionen [23].

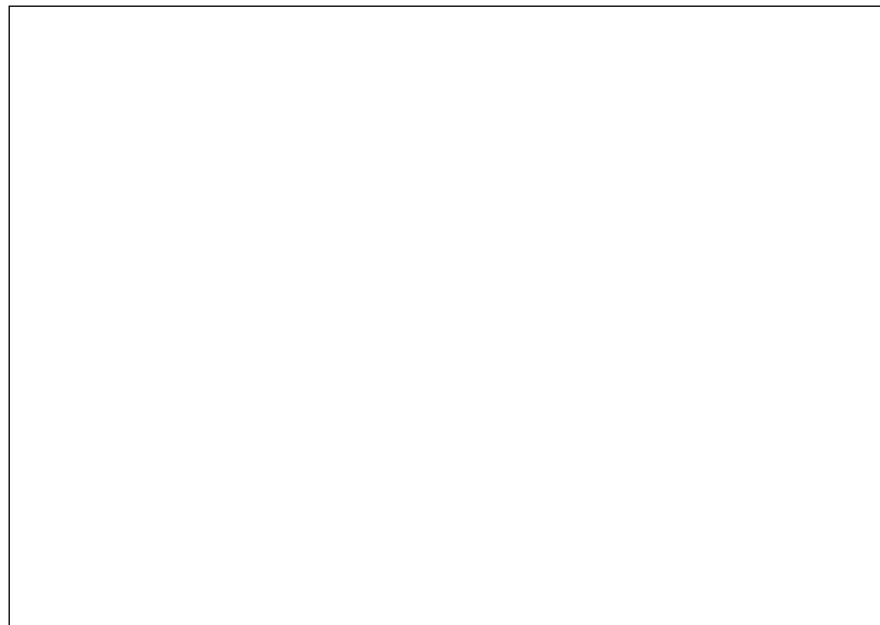
Flera nervcellssystem i olika hjärnområden skulle kunna ha en nedsatt funktion och uthållighet på grund av nedsatt kontroll av glutamattransmissionen. Inte beroende på fel hos enskilda nervceller, utan på en störning i funktionen hos de celler som understöder nervcellerna metabolt och funktionellt och som genom sin verksamhet möjliggör intensiv transmission med hög precision under lång tid: astrocyterna (Figur 1).

Astrocyternas upptag och kommunikation

Astrocyterna tycks vara nästan lika komplicerat uppbyggda som nervcellerna. Idag vet man också, efter studier vid många laboratorier runt om i världen, att astrocyterna uttrycker membranreceptorer för de flesta kända neurotransmittorerna [24]. Receptorerna är kopplade till signalöverföringssystem i cellmembranet, och budskap kan således föras från utsidan och in i cellens inre. Uppsättningen av receptorer är varierande beroende på vilket hjärnområde cellerna finns i och sannolikt beroende på vilka krav som ställs för att samarbetet med nervcellerna skall fungera optimalt [25]. Cellerna har även transportsystem för aminosyror, och det är väl känt att de har en stor kapacitet att ta upp aminosyran glutamat från det extracellulära rummet. Viss kapacitet att ta upp aminosyran GABA (en hämmande signalsubstans) har också noterats [26].

Man vet att astrocyterna uttrycker jonkanaler och således kan förändra sin membranpotential [27, 28]. De kan inte utlösa någon aktionspotential på det sätt som neuronerna, på elektrokemisk väg, för impulser vidare längs sina utskott. I astrocyterna har man istället påvisat kemisk signalering [3].

Astrocyterna är kopplade till varandra via utskott och »gap junctions» i ett tredimensionellt nätverk. Efter stimulering med exempelvis glutamat startar en process som frisätter kalcium inne i cellen. Processen kan föras vidare från cell till cell som en kalciumvåg i astrocytnätverket. Från studier i cellkulturer har man uppskattat hastigheten till 1–2 mm/minut, vilket är oerhört mycket långsammare än den snabba utbredningen av aktionspotentialer hos nervcellerna. Man antar att kalciumkommu-



Figur 1. Astrocyterna formar nätverk parallellt med nervcellerna (bilden ovanför hjärnan i figuren). Utskott från en astrocyt omsluter synapser (nere till höger i figuren) från ett eller flera neuron, där de bland annat reglerar halten av kaliumjoner (K^+) och signalsubstanserna glutamat och GABA. Men astrocyterna har membranreceptorer för de flesta kända neurotransmittorerna. En ökning av exempelvis glutamathalten i det extracellulära utrymmet betyder ökad mängd kalciumjoner (Ca^{2+}) inne i cellerna. Det påverkar inte bara upptaget och frisättandet av olika ämnen lokalt. Astrocyterna är kopplade till varandra via gap junctions, i »kemiska» nätverk, med kalciumjoner som signalämne. Kalciumvågen i det tredimensionella astrocytnätverket kan på det sättet koordinera signaleringen mellan nervcellerna i ett område av hjärnan – eller sprida störning orsakad av stroke, infektion eller stress till flera annars opåverkade områden. Andra astrocytutskott omsluter blodkärlen (uppe till höger i figuren) där de känner av blodets sammansättning och reglerar upptaget av olika ämnen. Figuren är ritad av Eva Kraft, Göteborg.

ANNONS



Figur 2. En ond cirkel. Figuren visar ett flödesschema med dynamiska processer involverade i uppkomsten av neurastena symtom. Långvarig psykisk belastning, hjärnskada, infektion eller inflammation i nervsystemet leder till en hög koncentration av specifika ämnen som arakidonsyra, cytokiner, NO, fria radikaler, hemosiderin och endoteliner. Dessa ämnen har i modellsystem visats minska astrocyternas förmåga att ta upp glutamat, försämma kommunikationen i astrocytnätverket och/eller depolarisera cellerna. Koncentrationskrävande uppgifter med åtföljande hög nervcellsaktivitet kan under dessa förhållanden resultera i ökande glutamat- och kaliumnivåer runt nervcellerna. Precisionen i glutamatsignaleringen minskar, vilket leder till att intag och bearbetning av information blir mindre distinkt. En ökad mängd glutamat leder också till att astrocyterna svullnar. Eftersom avståndet mellan nervcells- och astrocytmembranerna på sina håll är mycket litet leder även en liten volymökning till att koncentrationen av neuroaktiva ämnen förändras drastiskt i nervcellernas omgivning. Nervcellernas retbarhet kan öka något och man vet, åtminstone från djurförsök, att det finns en bana från basala frontala kortex på vänster sida som hämmar locus coeruleus-aktiviteten i hjärnstammen. Därmed minskar noradrenalinmängden i hjärnbarken, med sämre uppmärksamhet som resultat. Minskad uppmärksamhet i kombination med minskad precision i intaget och bearbetningen av informationen i hjärnan kan vara orsaken bakom de neurastena symtomen: sämre koncentrationsförmåga, inlärningskapacitet och minne. Då patienten blir varse symtomen utvecklas en oro och ångest som ytterligare ökar nervcellsaktiviteten i centrala delar av hjärnan i en ond cirkel. Kommunikation mellan locus coeruleus och rafekärnorna gör det troligt att även serotoninhalten i hjärnbarken kan minska – en orsak bakom den depression som också är ett vanligt symtom efter hjärnskada. Figuren är ritad av Eva Kraft, Göteborg.

nikationen mellan cellerna kan aktivera vissa enzymssystem, öppna kalciumberoende kaliumkanaler, påverka cellernas membranpotential och deras förmåga att ta upp glutamat [29, 30].

Astrocyterna kan åtminstone teoretiskt samordna understödet till nervcellerna inom ett funktionellt område. Förutom kommunikationen i nervcellsnätverken och återkopplingsystemen innebär detta att nervsystemet även kan ha kontroll på retbarheten via kommunikationen i astrocytnätverket.

Intressant är att inte bara neuronerna, utan även astrocyterna påverkas av noradrenalin och serotonin (5-HT) som frisätts i hjärnbarken och transporteras i den extracellulära vätskan. Noradrenalin ökar glukosbildningen i astrocyterna och kan därmed underlätta en högre nervcellsaktivitet [31, 32].

Pusselbitar och ny behandling

Efter genomgången stroke eller annan vävnadsskada kan glutamathalter-

na bli relativt höga inuti och runt skadan, och nervcellerna depolariserade. Dessutom skickas speciella ämnen, cytokiner, ut i det extracellulära rummet. Kväveoxid, fria radikaler och arakidonsyra bildas, liksom hemosiderin vid blödningsinslag. Gemensamt för alla dessa ämnen är att de depolariserar astrocyterna, minskar deras förmåga att ta upp glutamat och kalium och/eller minskar kommunikationen i astrocytnätverket [33-52].

Störning i kommunikationen inom astrocytnätverket och depolariseringen leder till sämre reglering av de extracellulära glutamat- och kaliumnivåerna i ett större område. Detta kan medföra en relativ depolarisering av nervcellerna och därmed en mindre distinkt transmission, alltså ett något högre brus i glutamatsignaleringen. Aktivering av många neuronsystem parallellt, med hög precision och under lång tid, försvåras. Detta kan vara en av grunderna för utveckling av de

astenoemotionella symtomen (Figur 2).

Fler ledtrådar

En hjärnskakning medför sträckning av olika strukturer. Man vet att bland annat sträckaktiverade jonkanaler öppnas, vilket leder till relativ depolarisering av astrocyterna [53].

Vid svår ångest och oro får man en kraftig aktivering av glutamaterga neuron. Om denna blir bestående under längre tid, med åtföljande förhöjning av glukokortikoidnivåer, kan astrocytnätverket depolariseras med åtföljande relativt minskad glutamat- och kaliumupptagskapacitet [54].

Om den relativa depolariseringen blir bestående under längre tid kan den åtminstone hypotetiskt leda till minskad aktivitet i locus coeruleus- och rafekärnorna, med minskad noradrenalin- respektive 5-HT-frisättning i hjärnbarken [55, 56]. Vi har kanske här ett underlag för utveckling av

depression, som är vanligt efter hjärnskada [57-59].

Man kan konstatera att exponering för bly eller kvicksilver i låga koncentrationer också visats leda till minskad glutamatupptagskapacitet i astrocyterna i hjärnan [60-62]. Resultaten kommer från experimentella system. De är dock mycket intressanta, eftersom lågdosexponering för dessa ämnen visat sig ge upphov till neurastena symtom [63].

Stärk astrocytnätverken

Om hypotesen är riktig skulle farmakologisk behandling kunna riktas mot astrocytnätverket – vid sidan av att så långt möjligt undanröja orsakerna till symtomen, bland annat genom noggrann information till patienten för att minska sekundär oro och ångest. Det handlar om att stärka astrocyternas kapacitet att ta upp glutamat, förbättra kommunikationen i astrocytnätverket och/eller hyperpolarisera detta något för att därigenom öka kaliumupptaget.

Det finns gott hopp om att lyckas. Alfa₁-receptorstimulering har, åtminstone i experimentella system, visats öka glutamatupptaget [64]. Vidare har man funnit att stimulering med adrenerga agonister kan påverka astrocyternas koppling till varandra [46] och att beta₁-receptoragonister i låg dos, liksom astroglial 5-HT_{2A}-receptorstimulering, hyperpolariserar astrocytnätverket [65]. Med utgångspunkt från dessa resultat kan mer selektiv behandling utvecklas.

Mer forskning

Att söka efter patogenetiska mekanismer bakom ett organiskt psykosyndrom med störning i kognitiva funktioner är en utmanande uppgift. Symtomen hör hemma bland det mest mänskliga vi kan tänka oss – våra högre hjärnfunktioner.

Vi finner emellertid att vi i stora stycken saknar modeller och funktionella beskrivningar över hjärnans arbetssätt för att fullt ut kunna formulera vår hypotes i vetenskapligt testbar form. Det behövs förmodligen nya begrepp och förklaringsmodeller för hjärnans funktion som bland annat kombinerar morfologi och fysiologi med informations- och systemteknik.

Vi behöver såväl studier på cellulär nivå som omfattande kliniska studier. De cellulära studierna bör ta sikte på att klarlägga betydelsen av astrocytnätverket för att bestämma signal-brusförhållandet för glutamattransmissionen. Dessutom bör astrocytnätverkets möjligheter att modulera den neuronala excitabiliteten belysas (allt för att kunna extrapolera vilken roll astrocytnätverket har i den neuronala informa-

tionsbearbetningen). Eftersom dessa förlopp är dynamiska kräver försöken omfattande experimentell kapacitet för att följa flera olika parametrar hos astrocyterna parallellt: kalciumjonsignaler, kaliumjonbuffring, membranpotential, förändringar av cellvolymen, pH-förändringar etc.

Vårt resonemang grundar sig i första hand på resultat från studier på cellulär nivå, inte minst från modellsystem baserade på cellodling. Det är förstås ytterst angeläget att verifiera riktigheten även i preparationer in vivo.

Det har dröjt nästan in på 2000-talet för den medicinska forskningen att upptäcka att hjärnans signal- och informationshantering ombesörjs av komponenter där mer än nervceller ingår. Så mycket längre kom vi kanske inte under Hjärnans decennium, men vi har åtminstone ett bra utgångsläge i jakten på orsakerna till den mentala kapacitetsminskningen och de koncentrations- och inlärningssvårigheter som är vanliga efter hjärnskador.

Referenser

1. Peters A, Palay SL, Webster H de F. The neuroglial cells. In: The fine structure of the nervous system: Neurons and their supporting cells. 3rd ed. London: Oxford University Press, 1991: 273-295.
2. Verkhratsky A, Orkand RK, Kettenmann H. Glial calcium: homeostasis and signaling function. *Physiol Rev* 1998; 78: 99-141.
3. Cornell-Bell A, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science* 1990; 247: 470-3.
4. Smith SJ. Do astrocytes process neural information? In: Yu ACH, Hertz L, Norenberg MD, Syková E, Waxman SG, eds. *Progress in Brain Research* 1994; 94: 119-36.
5. Rönnbäck L, Hansson E. Does the astroglial network perform qualitative modifications of neuronal messages? In: Hansson E, Olsson T, Rönnbäck L, eds. *On astrocytes and glutamate neurotransmission: New waves in brain information processing*. New York: Springer, 1997: 155-87.
6. Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science* 1994; 263: 1768-71.
7. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jęftinija K, Jęftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature* 1994; 369: 744-7.
8. Martin DL. Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells. *Glia* 1992; 5: 81-94.
9. Lindqvist G, Malmgren H. Organic mental disorders as hypothetical pathogenetic processes. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88 suppl 373: 5-17.
10. Schalén W, Hansson L, Nordström G, Nordström CH. Psychosocial outcome 5-8 years after severe traumatic brain lesions and the impact of rehabilitation services. *Brain Injury* 1994; 8: 49-64.
11. Böhnen NI, Jolles J, Twijnstra A, Mellink R, Wijnen G. Late neurobehavioural symptoms after mild head injury. *Brain Injury* 1995; 9: 27-33.
12. Åström M, Adolfsson R, Asplund K, Åström T. Life before and after stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1992; 2: 28-34.

13. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-5.
14. McFarlane AC, Weber DL, Clark CR. Abnormal stimulus processing in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 311-20.
21. Riedel G. Function of metabotropic glutamate receptors in learning and memory. *Trends Neurosci* 1996; 19: 219-24.
22. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl R et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role of astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* 1996; 16: 675-86.
23. Yudkoff M, Nissim I, Daikhin Y, Lin ZP, Nelson D, Pleasure D et al. Brain glutamate metabolism: neuronal-astroglial relationships. *Dev Neurosci* 1993; 15: 343-50.
51. Blomstrand F, Åberg ND, Eriksson PS, Hansson E, Rönnbäck L. Extent of intercellular calcium wave propagation is related to gap junction permeability and level of connexin-43 expression in astrocytes in primary cultures from four brain regions. *Neuroscience* 1999; 92: 255-65.
57. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 190-5.
58. Jørgen RE, Robinson RG, Arndt SV, Starkstein SE, Forrester AW, Geisler F. Depression following traumatic brain injury: a 1 year longitudinal study. *J Affect Disord* 1993; 27: 233-43.

En fullständig referenslista kan erhållas från Lars Rönnbäck, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.

Summary

Astrocytes and cognitive dysfunction after brain damage

Lars Rönnbäck, Torsten Olsson, Elisabeth Hansson

Läkartidningen 2000; 97: 2956-61.

During rehabilitation after brain damage due to stroke or trauma, or after meningitis, patients often suffer from mental fatigue and decreased capacity for concentration and learning. We hypothesize that one pathogenic cause of these symptoms could be a failure on the part of astroglia to remove glutamate and K⁺ from synaptic regions during glutamatergic transmission. As astroglial support of neuronal glutamate transmission has been shown to be of utmost importance, such an astroglial failing might lead to a decreased signal-to-noise ratio in glutamatergic neurotransmission, especially when the transmission is intense for a considerable time period. Three aspects of astroglial failing are focused upon: decreased capacity of the astroglial glutamate transporters, depolarization of the astroglial network, and uncoupling of the gap junction coupled astroglial network. It has been shown that several neuroactive substances, present within the nervous system even long after damage or infection, influence upon these three astroglial properties.

Correspondence: Lars Rönnbäck, Institute of Clinical Neuroscience, Sahlgrenska University Hospital, SE-413 45 Göteborg, Sweden.