

De stjärnformade cellerna

Astrocyter inblandade i neurologiska sjukdomars uppkomst och utveckling

Sammanfattat

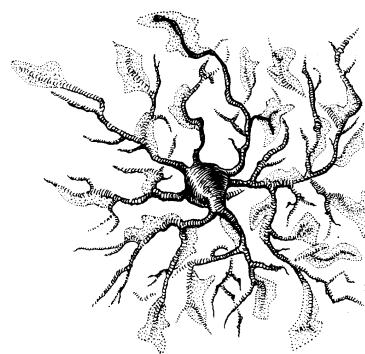
- Kunskapsutvecklingen angående astrocyternas funktioner i hjärnan har under senare tid varit betydande. Som resultat har ett delvis nytt tänkande om hjärnans mest integrerade funktioner uppstått. Neuronen kan inte längre betraktas som enda celler av funktionell betydelse. I stället är bilden betydligt mer komplex med ständigt utbyte av information mellan olika celltyper. Särskilt uttalat tros detta informationsutbyte vara mellan neuron och astrocyter.
- Astrocyterna uttrycker receptorer för flertalet kända transmittorklasser samt har både spännings- och receptoropererade jonkanaler.
- Genom aktiva upptags- och frisättningsystem för olika joner, transmittorer och vatten kontrollerar astrocyterna den extracellulära miljön i hjärnan.
- Astrocyterna bildar genom kontaktpunkter, »gap junctions», på sina utskott ett sammanhållet funktionellt nätverk som möjliggör intercellulär kommunikation och transfer av neuroaktiva substanser.
- Avvikelser i astrocyternas olika funktioner kan på ett signifikant sätt bidra till olika neurologiska sjukdomars uppkomst samt progress. Det gäller till exempel för epilepsi, stroke samt för olika patologiska tillstånd där cellulära volymförändringar utgör en betydelsefull del av sjukdomsutvecklingen.

Hjärnan består av komplexa nätverk av celler, där neuron och gliaceller är strukturellt och funktionellt sammanvävda. Astrocyten, den till antalet dominerande celltypen i gliacellsfamiljen, är den vanligast förekommande celltypen i hjärnan och utgör omkring 50 procent av det totala cellantalet i storkhjärnsbarken. Dess relativa antal är särskilt högt i människa och andra högt utvecklade däggdjur [1], och astrocy-

terna upptar också en stor volym, cirka 20 procent, av däggdjurens hjärnbark [2].

Astrocyterna är stjärnformade celler med utskott som sträcker sig ut i alla riktningar från cellkroppen, och utskotten från de olika cellerna är hopkopplade till ett vidsträckt nätverk, det så kallade astrocytsyncytiet. En del av astrocyternas utskott kontaktar blodkärlens yta med de så kallade ändfötterna, »end-feet», och bildar tillsammans med endotelcellerna en del av blodhjärnbarriären. Andra utskott kontaktar neuronens cellkroppar, och astrocyterna fungerar där som en förbindelselänk mellan neuron och blodcirkulationen. Många utskott angränsar också till synaptiska regioner och omsluter det synaptiska rummet. Dessa synaptiska kontakter är intressanta, då astrocyterna har visats uttrycka receptorer för ett flertal neurotransmittorer och jonkanaler samt förfogar över flera aktiva frisättnings- och upptagsmekanismer för olika neuroaktiva ämnen.

Omslutandet av synapserna i kombi-



SERIE Gliaceller

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nummer 24, 26–27, 28–29 och 30–31.

nation med dessa mekanismer gör det möjligt för astrocyterna att kommunicera med neuronerna och reglera den synaptiska miljön, till exempel avseende extracellulära jon- och transmittorkoncentrationer. Förutom de nämnda kontaktytorna har astrocyterna också utskott som når ependymcellerna, och därigenom ventrikelsystemet, medan andra utskott sträcker sig mot hjärnans yta och kontaktar pia mater-celler.

Astrocyterna delas upp i fibrösa och protoplasmatiska typer avseende morfologi och lokalisation till vit eller grå substans. Fibrösa astrocyter finns framför allt i myeliniserade områden och har en utpräglat stjärnlik morfologi, med tunna och vanligtvis ogrenade utskott som sprider sig symmetriskt ut från cellkroppen. Utskotten, som innehåller höga nivåer av intermediärfilament, sträcker sig över stora avstånd i hjärnan och bildar ofta ändfötter på blodkärlen. De protoplasmatiska astrocyterna har kortare och grenade utskott av varierande dimensioner, vilka kontaktar blodkärlen och neuronens cellkroppar och deras utskott. Det är inte helt klarlagt om det finns specifika funktionella skillnader mellan de fibrösa och protoplasmatiska astrocyterna. I cellkultur har man dock kunnat påvisa skillnader i funktionella egenskaper i celler odlade från olika hjärnområden [3, 4]. En tredje celltyp är radialastrocyterna, vilka sträcker sig över hela vitsubstansen med grupper av relativt raka och ogre-

Författare

MICHAEL NILSSON

docent, verksamhetschef, rehabiliteringsmedicin, SU/Sahlgrenska

THORLEIF THORLIN

leg läk, med dr

FREDRIK BLOMSTRAND

fil mag, med dr

ELISABETH HANSSON

professor i gliacellsforskning; samtliga institutionen för klinisk neurovetenskap, Göteborgs Universitet.

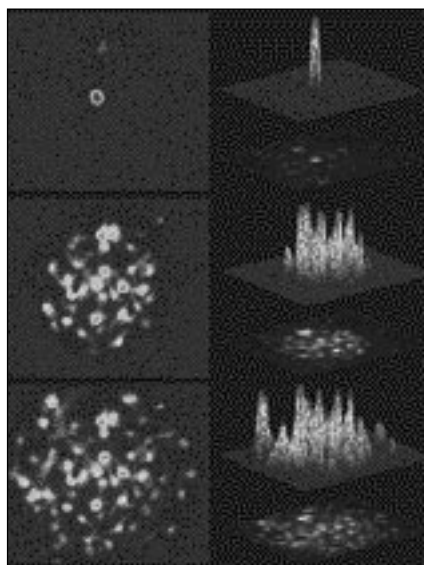
nade utskott. Dessa celler har en stor betydelse under hjärnans utveckling genom att leda de migrerande neuronerna rätt på sin väg från ventriklarna till den blivande grå substansen.

Funktionella egenskaper hos astrocyterna

Astrocyten ansågs vid sin upptäckt i mitten av 1800-talet som en passiv och funktionellt statisk substans med det primära syftet att vara en utfyllnad i utrymmet mellan neuronerna, som ett »nerven kitt» eller »nervklister» (glia av grekiskans ord för klister) [5]. Denna syn tillkom bland annat beroende på frånvaron av elektrisk excitabilitet hos astrocyterna, vilket ansågs nödvändigt för en cell med aktiva funktioner i hjärnan. Bilden bekräftades också av astrocyternas förmåga att fylla tomrummet efter döda neuron genom glial ärrbildning vid olika typer av hjärnskada. Man föreslog också tidigt möjligheten att astrocyterna, som var förbundna med både neuron och kapillärer, försåg nervcellernas cellkroppar och axon med nödvändiga näringsämnen [6]. Denna funktionellt något passiva roll har helt dominerat synen på astrocyterna genom neurovetenskapens historia, och det är först under de senaste två decennierna som en ökande mängd data har insamlats, pekande mot en betydligt mer aktiv och dynamisk roll för astrocyterna i CNS.

Astrocyterna har nu visats uttrycka i princip samma spänningsberoende jonkanaler som neuronerna (det vill säga för K^+ , Na^+ , Cl^- och Ca^{2+}) [7, 8]. Uttrycket av Na^+ -kanaler är dock lägre än på neuronerna och kanalerna är av en långsamare typ, vilket förklarar svårigheterna att utlösa aktionspotentialer hos astrocyterna [9, 10]. Astrocyterna har också receptoraktiverade jonflöden för till exempel Ca^{2+} och Cl^- [11, 12], och de utnyttjar de flesta kända second messenger-system, som cAMP, cGMP, inositol 1,4,5-trisfosfat (IP_3), diacylglycerol, proteinkinase C och Ca^{2+} [8, 13]. Astrocyterna uttrycker ett flertal membranreceptorer för bland annat glutamat och GABA, neuroaktiva peptider som vasointestinal peptid (VIP), bradykinin och »substance P», monoaminerna noradrenalin, dopamin och serotonin samt flera cytokiner, puriner, eikosanoider och hormoner [14–16].

Förutom förmågan att kunna reagera på olika neurotransmittorer har astrocyterna också flera mekanismer viktiga för att reglera den neuronala mikromiljön. Astrocyterna har kapacitet att tillverka och frisätta neuroaktiva substanser, samt aminosyror, glutamat och aspartat [17], neuropeptiderna enkefalin och somatostatatin [18,19] samt arakidonsyra [20]. De har också aktiva mekanismer för upptag och nedbrytning av



Figur 1. Figuren visar en intercellulär Ca^{2+} -våg i en astroglial-neuronal cellkultur odlad från hippocampusvävnad. Vågen är fokalt inducerad genom mekanisk beröring av en enskild astrocyt. Bilderna från toppen till botten är tagna vid stimulering (0 sek) samt vid 4 och 8 sekunder efter detta. Den vänstra vertikala sekvensen visar en pseudofärgskala på fluorescensintensitet hos en Ca^{2+} -känslig fluorokrom (fluo-3). Färgsekvensen motsvarar olika intracellulära kalciumnivåer från låg till hög koncentration, vilket går genom skalan som blått–gult–orange–rött. Den högra vertikala sekvensen visar originalbilder (svartvita) samt en tredimensionell presentation av pixelintensiteten ovan dessa. Bilderna i den högra sekvensen är roterade 37,5 grader motsols.

aminosyror och monoaminer [21]. Det astrocytspecifika enzymet glutaminsyntetas katalyserar till exempel nedbrytningen av glutamat till glutamin [22]. Astrocyterna kan också buffra joner från det extracellulära rummet [23], och man har i in situ-studier visat att astrocyterna har betydelse för reglering av extracellulärt K^+ i samband med neuronal aktivitet [24].

Sammankopplade i astrogliala nätverk med »gap junctions»

Ett utmärkande drag hos hjärnans astrocyter, vilket påvisats morfologiskt, immunologiskt och funktionellt såväl in vitro som in vivo, är att de är sammankopplade med varandra via små porer, gap junction-kanaler. Astrogliala gap junction-kanaler är uppbyggda av en hexamer av connexin-43 (ett transmembranellt protein) och medger passage av lågmolekylära (<1 kDa) ämnen. Neuroaktiva ämnen och metaboliter, som glutamat, glutamin, laktat och glukos [25, 26] samt K^+ [27], kan passera intracellulärt genom astrogliala nätverk och därmed buffras över en större volym. Graden av gap junction-koppling mellan astrocyter regleras dynamiskt av

snabbt samt långsamt verkande mekanismer, och beror på deras öppenhetsgrad samt antalet uttryckta kanaler.

Uttrycket av connexin-43 i hjärnan är regionspecifikt och utvecklingsreglerat [28]. Gap junction-kopplingen regleras av omgivningsfaktorer, som ändrat extracellulärt pH, neurotransmittorfrisättning, peptider och tillväxtfaktorer. Av speciellt intresse är den uppreglering som påvisats in vitro efter påverkan av höga glutamat- eller K^+ -nivåer [29], då detta skulle kunna vara en adaptation för ökad möjlighet till spatial buffring i områden med hög neuronal aktivitet och förhöjda extracellulära nivåer av glutamat och K^+ . Genom en kort livstid hos connexin-43 (1–3 timmar), reglerbart uttryck, proteinnedbrytning och reglering av kanalpermeabilitet, tycks astroglial nätverkskoppling vara mycket plastisk [30].

Intercellulära Ca^{2+} -vågor i astrogliala nätverk

Med hjälp av moderna bildtekniker har man på senare tid visat att astrocyterna »kommunicerar» med så kallade intercellulära Ca^{2+} -vågor, där förhöjda intracellulära Ca^{2+} -halter sprids från en enskild cell till omgivande celler efter kemiska, mekaniska eller elektriska stimuli (Figur 1). Ca^{2+} -jonen som är en så kallad second messenger deltar i en mängd olika cellulära processer, och dess koncentration är därför rigoröst reglerad. En förändrad intracellulär Ca^{2+} -halt i astrocyter kan bland annat aktivera jonkanaler, stimulera till frisättning av neuroaktiva ämnen samt förändra genuttryck. Astrogliala Ca^{2+} -vågor, vilka propagerar med runt 20 $\mu\text{m}/\text{sekund}$ med en spridning upp till några hundra μm , har påvisats såväl in vitro som in situ. Ingen direkt fysiologisk roll har kunnat påvisas för intercellulära astrogliala Ca^{2+} -vågor, men hypoteser kring en mekanism varvid funktionella enheter i astrogliala nätverk synkroniserar astrogliala funktioner har framförts.

Förutom att signalera mellan astrocyter finns belägg för att intercellulära Ca^{2+} -vågor representerar en mekanism för glial-neuronal signalering genom en påverkan på extracellulärmiljön [31]. Den dynamiska regleringen av astroglial gap junction-koppling kan således möjligen bidra till att definiera det spatiala utbredningsområdet för en glial-neuronal signalering.

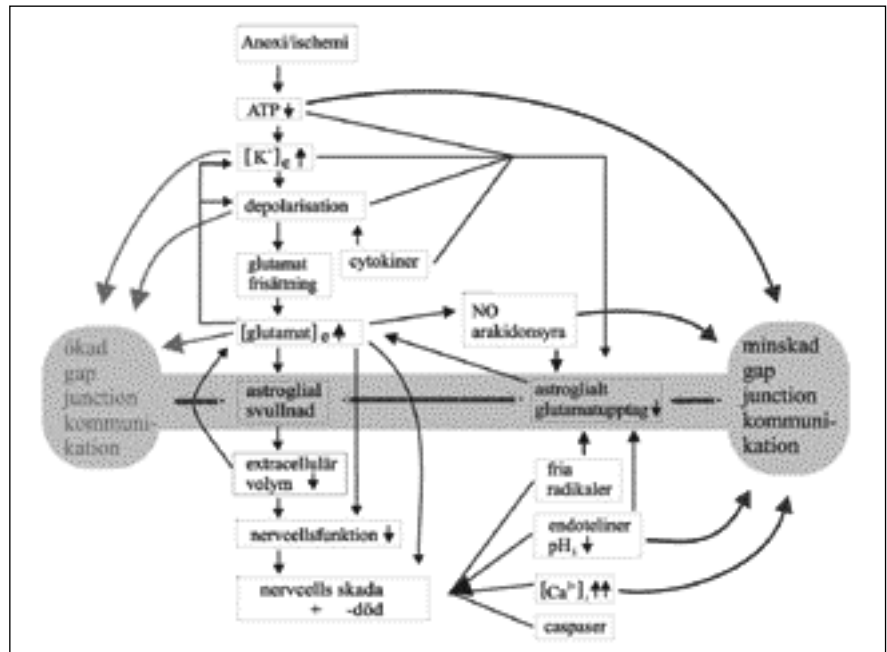
Patologiska förändringar i den astrogliala nätverkskopplingen

Funktionen hos sammankopplingen av astrocyter till cellulära nätverk är inte fullständigt känd. Sannolikt är nätverksuppkopplingen av betydelse för den ovan nämnda spatiala buffringen av

potentiellt toxiska substanser samt för astrocyternas metabola understöd till nervcellerna. Nätverket kan fungera som ett viktigt intermediärt och reglerbart steg mellan källan för energisubstrat (blodcirkulationen) och de huvudsakliga energikonsumenterna, nämligen nervcellerna. En framtida förståelse av nätverkets fysiologiska betydelse kommer sannolikt att kräva utökade studier under experimentellt patofysiologiska betingelser.

Den astrogliala nätverkskopplingen är förändrad vid hypometabola tillstånd. Svagt minskade ATP-nivåer har visats ge en dosberoende och reversibel gap junction-inhibition in vitro [32]. Låg molekylära substanser kan dock, om än med minskad utbredning, diffundera genom astrogliala gap junctions även under ischemisk celldödsprocess in situ [33]. Nyligen visades att ett funktionellt astroglialt nätverk har en neuroprotektiv effekt när astroglia–neuron-kulturer eller organotypa kultureer från hippocampus utsattes för oxidativ stress [34]. Den neuronala skadan verkade delvis genom en effekt på neuronala Ca^{2+} -kanaler, men mekanismen för astrogliala nätverkets protektiva funktion är fortfarande okänd. I en annan studie visades att ett öppet astroglialt nätverk under ogynnsamma förhållanden kan bidra till spridandet av neurondestruktiva substanser och sålunda leda till en förvärrad skada [35]. I överensstämmelse med detta leder gap junction-blockad (intraperitonealt injicerat oktanol) före ocklusion av arteria cerebri media hos råttor till en signifikant minskad infarktstorlek [36]. Astrogliala nätverket kan således tjäna som väg för att föra bort destruktiva ämnen från skadelokalen eller, efter urkoppling, upprätta en barriär för vidare skadeutbredning.

Vidare har studier från råttor visat att connexin-43-immunoreaktiviteten är förhöjd efter en mild ischemisk skada, medan kraftigare skada ger en minskad immunoreaktivitet, vilket ytterligare indikerar komplexiteten avseende förändrad gap junction-koppling vid ischemiska tillstånd [37]. Utökad kännedom om hur hypometabola förhållanden kan påverka astroglial gap junction-koppling, astroglial svullnad och glutamatupptag är sannolikt av stor betydelse för att kunna förstå det astrogliala nätverkets betydelse för neuronal överlevnad under och efter en ischemisk period. Möjligheten att manipulera nätverkets spatiala funktionsutbredning avseende förändrat glutamatupptag, cellsvullnadsspridning samt diffusion av lågmolekylära substanser måste ses som en möjlighet för neuroprotektion vid hypoxiska och hypoglykemiska tillstånd. Intressanta i detta avseende



Figur 2. Vid cirkulationssvikt leder energibrist till svikt av jonpumparna hos såväl nerv- som gliacellerna. Kalium och andra joner ackumuleras extracellulärt, och membranerna depolariseras med ökad glutamatfrisättning och minskat glutamatupptag genom reversering av glutamattransporten över cellmembranen. Resultatet blir en kraftig ökning av de extracellulära koncentrationerna av glutamat och kalium samt ganska snart pH-minskning. Samtliga faktorer leder var för sig till att astroglialcellerna svullnar, vilket ytterligare ökar nervcellernas retraherbarhet och så småningom kan leda till nervcellsdöd. Den initiala depolarisationen av astroglialcellsnätverket, liksom de initialt ökade glutamatnivåerna, öppnar upp det gap junction-kopplade astrocytnätverket och möjliggör borttransport av neurondestruktiva ämnen från skadeområdet. Senare i skadeutvecklingsförloppet kommer andra ämnen, däribland NO, arakidonsyra och endoteliner, samt energibristen i sig och minskat pH att medföra stängning av gap junctions. En ny möjlighet vid akut hjärnskada-behandling kan vara att genom manipulation av astroglialcellernas glutamatupptag och volymreglering (och sekundär reglering av extracellulära volymen) samt gap junction-kommunikation (blåmarkerat i figur) försöka bryta den »onda cirkel» med ökande extracellulära glutamat- och kaliumkoncentrationer och minskande pH som uppstår, för att därmed tillsammans med cirkulationsbefrämjande åtgärder och övrig nervcellsskyddande behandling begränsa den bestående hjärnskadans omfattning. Kunskap om astrogliala normala hantering av extracellulärt väte, det vill säga pH, kalium, kalcium, glutamat och vatten, kan leda till ökad förståelse av de basala mekanismer vilka sannolikt kan påverkas för att hjälpa till att bromsa de patofysiologiska förloppen.

är de fynd som visar på en i det närmas-te total gap junction-blockad vid förhöjda nivåer av neuropeptider inom endotelinfamiljen [38]. Endoteliner, som kan uttryckas i en rad celltyper i hjärnan och har visats öka i likvor efter bland annat subaraknoidalblödning, kan således utradra en av astrocyternas mest karakteristiska egenskaper, nämligen deras hopkoppling i stora cellulära nätverk. Resultaten visar att astrogliala nätverksfunktioner kan manipuleras genom farmakologisk påverkan på endotelinreceptorer.

Förändrad connexin-43-uttryck samt förändrade egenskaper hos astrogliala nätverk har också påvisats i hyperexcitabel vävnad. Temporal kortex hos epilepsipatienter har visats innehålla förhöjda connexin-43-mRNA-halter [39]. Dessutom visar en studie på förhöjd gap junction-kommunikation och intercellulär Ca^{2+} -signalering hos astrocyter som odlats från hyperexcitabel human vävnad [40]. Om detta är sekundära förändringar till en abnormal miljö eller om förändringarna bidrar till sjukdoms-

uppkomsten är däremot ännu inte känt.

Sammantaget talar således mycket för att funktionsstatus hos det astrogliala nätverket är av signifikant betydelse för skadeutvecklingen efter akut hjärnskada.

Betydelse för patologiska volymförändringar i hjärnan

Efter en hjärnskada, traumatisk eller anoxisk/ischemisk efter stroke, svullnar hjärnans celler och ett hjärnödem utvecklas med åtföljande tryckökning i skallkaviteten. Svullnad av hjärnan är ett bekymmersamt problem i kliniken och en vanlig orsak till patientens död i akutskedet efter hjärnskada. Störning av hjärnans vätske- och volymreglering inträffar snabbt efter skada. Man vet att det är astroglialcellerna som svullnar initialt och att det är astroglialcellernas utskott mot blodkärlen som svullnar först. Senare svullnar även astrocyternas cellkroppar. Denna svullnad leder till en minskning av extracellulärvolymen. På grund av energibrist till nerv-

ANNONS

och gliacellerna kommer jonpumparnas aktivitet i cellmembranerna att minska och K^+ -nivån i extracellulärutrymmet ökar. Både nervcellerna och astroglia-cellerna depolariseras, vilket i sin tur leder till att mindre mängd glutamat tas upp från det extracellulära rummet [41, 42]. Detta är särskilt betydelsefullt eftersom glutamat är den enskilda substans som sannolikt har störst inverkan på svullnadsutvecklingen (Figur 2). Följden blir att även koncentrationen av extracellulärt glutamat ökar, parallellt med K^+ , och kan nå nivåer som är direkt skadliga för nervcellerna.

Vidare leder den cellulära svullnaden till mekanisk påverkan på blod-hjärn-barriären med åtföljande skada och läckage av plasmaproteiner från blodet in i hjärnvävnaden. Ett vasogent ödem bildas. Vid detta tillstånd sjunker pH, bland annat till följd av glukosbrist och laktatbildning, och detta leder i sin tur till ytterligare cellsvullnad [43].

Dessutom bildas fria radikaler, vilka ytterligare minskar astroglia-cellernas glutamatupptagskapacitet [44]. Den intracellulära glutamatkoncentrationen är ganska hög: 50 mM i astrocyter och 10 mM i glutamaterga neuron. Emellertid måste den extracellulära glutamat-

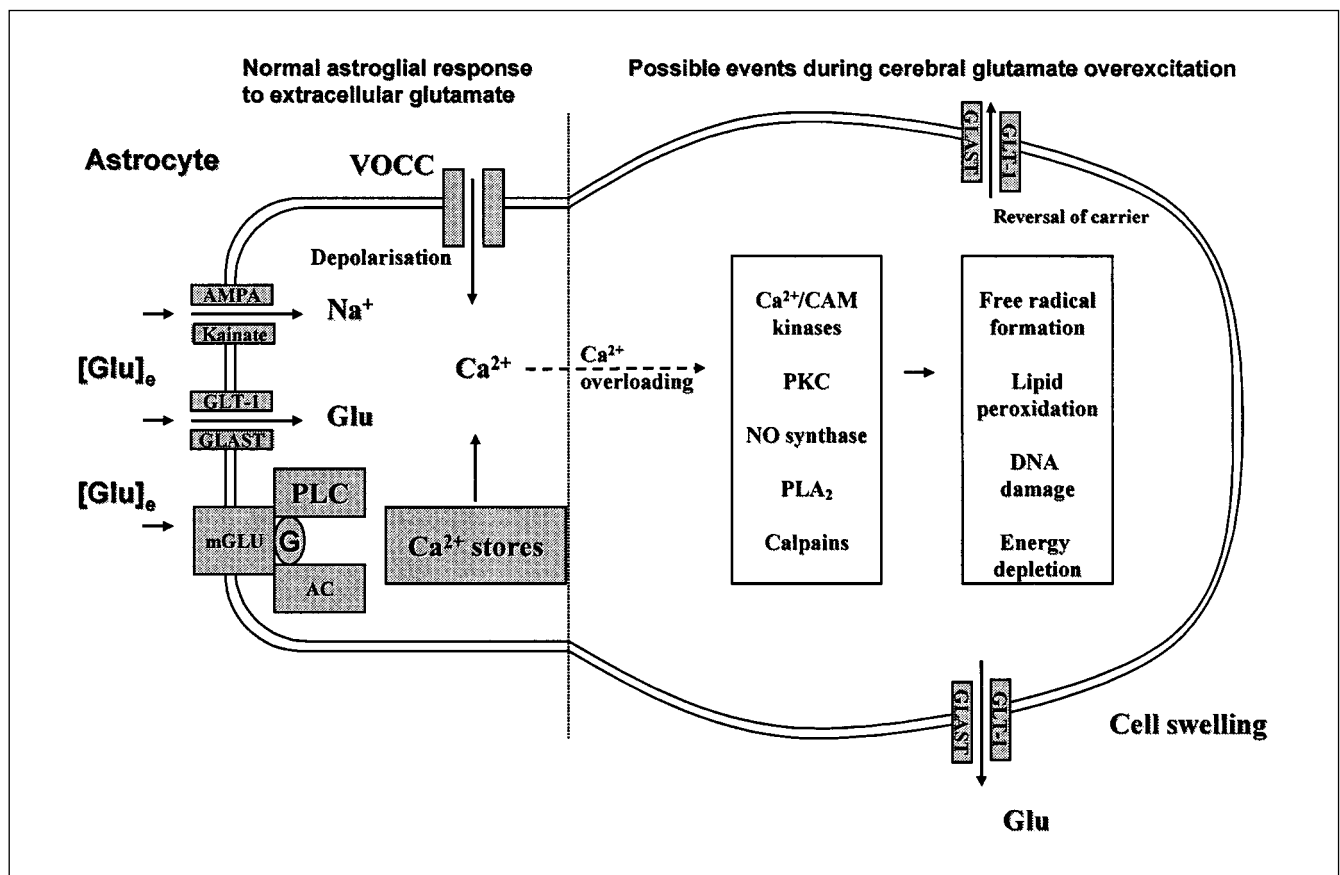
koncentrationen hållas på en låg nivå, ungefär 1–3 mM, för att det med säkerhet skall gå att upprätthålla den normala signal-brus-nivån vid normal glutamaterg transmission samt för att undvika excitotoxiska förändringar av glutamat på neuronerna. Astrocyterna som ligger runt synapsområdet är de celler som tar upp mest glutamat. Om inte glutamatupptaget fungerar optimalt kan allvarliga excitotoxiska skador uppstå.

Det har dessutom framlagts teorier om möjligheten av ett kausalsamband mellan cellsvullnad och glutamatupptag. Glutamat tas upp via ett hög-affinitetsupptag tillsammans med tre Na^+ -joner och en H^+ -jon, medan en K^+ -jon transporteras i motsatt riktning [45]. Fem olika glutamattransportörer har klonats hittills: GLAST, GLT-1, EAAC1, EAAT4 och EAAT5. De är distribuerade i olika hjärnområden och på olika celltyper. Astrocyter har GLAST och GLT-1. Astrocyter som är lokaliserade vid nervterminaler har en högre koncentration av transportörer än astrocyter som är lokaliserade vid kapillärer och hjärnhinnan pia mater [46], vilket hör ihop med betydelsen av att ta upp glutamat från det extracellulära området efter synaptisk transmission.

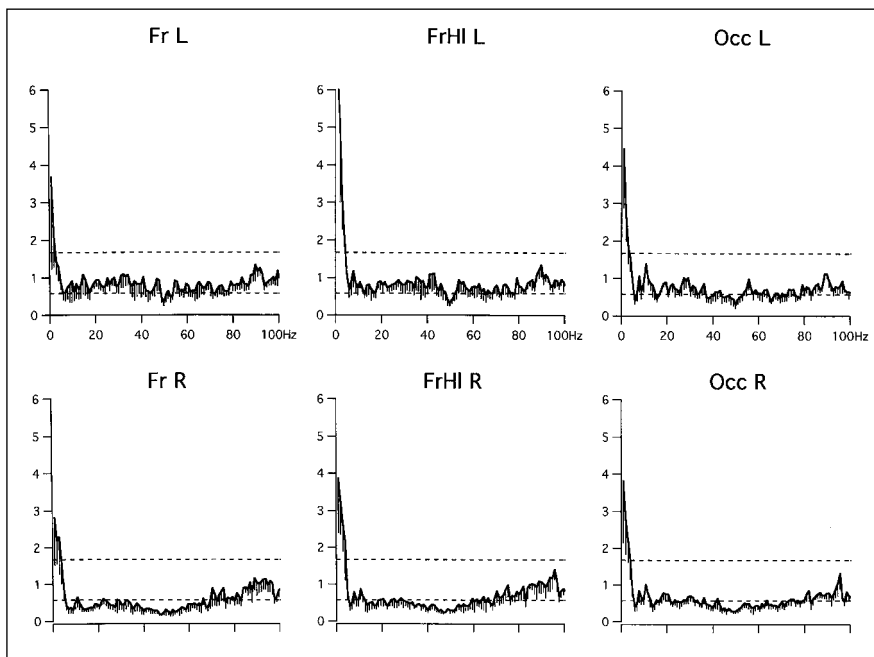
Det är viktigt att finna vägar för påverkan av glutamatupptaget och därmed få möjlighet till sekundär reglering av cellvolymen och den extracellulära koncentrationen av glutamat. Det är känt att en rad substanser påverkar glutamatupptaget [47]. Det finns också andra faktorer som påverkar glutamattransportörerna, till exempel osmolarietsförändringar orsakade av Na^+ -inflöde och inhibition av Na^+ - K^+ -ATPAs [48, 49]. Både intra- och extracellulärt kalcium påverkar också volymregleringen [50, 51], vilket för övrigt indikerar att de metabotropa glutamatreceptorerna på astroglia-cellerna sannolikt spelar en viktig roll vid cellsvullnad. Som stöd för denna teori föreligger det data som visar att glutamatreceptorblockerare minskar den patofysiologiska svullnaden [52].

Astrocyter och glutamat vid patologiska tillstånd i hjärnan

Som redan nämnts frisätts det höga halter av glutamat från både neuron och astrocyter efter trauma eller ischemi i CNS. Patologiskt förhöjda extracellulära nivåer av glutamat leder till så kallad excitotoxisk påverkan på hjärnans celler och en efterföljande neural celldegeneration [53, 54]. De ökade gluta-



Figur 3. Schematisk bild visande glutamatinducerad excitotoxisk påverkan genom bindning till både jonotropa och metabotropa receptorer på en astrocyt. Olika astrocyter kan uttrycka flera receptorklasser. Receptoraktivering orsakar en cellulär respons via intracellulär Ca^{2+} -ökning och aktivering av proteinkinaser. Överstimulering av receptorerna kan leda till initiering av intracellulära nedbrytande processer, svullnad och slutligen celledöd. Mekanismerna liknar dem som uppstår i nervceller som utsätts för höga extracellulära glutamatnivåer. Tidsförlopp för cellulär skada och dignitet av de specifika skademekanismerna är dock sannolikt olika för de två celltyperna.



Figur 4. Relativ EEG-spektral respons (\pm SEM) tre timmar efter injektion av det selektiva gliotoxinet fluorocitrat till rättans cerebrala cortex visar på reduktion av de höga (30–70 Hz) frekvenserna i EEG-spektrat (kurvan understiger lägsta nivån i konfidensintervallet). Resultaten tyder på att selektiv reversibel manipulation av den astrogliala metabolismen *in vivo* på ett signifikant vis kan påverka grundaktiviteten hos omgivande nervceller i hjärnan. Fynden stöder teorierna om ett intimt samspel mellan hjärnans astrocyter och omgivande nervceller. Fr = »frontal cortex»; FrHI = »frontal hindlimb cortex»; Occ = »occipital».

mathalterna orsakar en excitotoxisk kaskadreaktion på grund av en okontrollerad aktivering av både jonotropa (iGluRs) och metabotropa glutamatreceptorer (mGluRs) (Figur 3). De molekylära mekanismerna bakom dessa toxiska effekter är inte fullständigt kända, men involverar massivt inflöde av kalcium och natrium i cellerna.

Inflöde av kalcium via glutamatstyrda och spänningsberoende kalciumkanaler, och via frisättning från intracellulära depåer, leder till en hyperaktivering av neurala proteinkinaser, fosfolipaser, proteaser och NO-syntas [55]. Den efterföljande proteolysen, lipidperoxidationen samt bildningen av fria radikaler resulterar i degeneration av de centrala nervcellerna och senare även av astrocyterna.

Fastän den glutamatinducerade celledöden sannolikt sker inom några få minuter samt att en del av den neuronala cellpopulationen dör i den akuta fasen av skadan, så är det klarlagt att ett stort antal neuron och astrocyter går under i en senare långsamt progredierande celledöd [56]. Stort intresse har därför ägnats möjligheten att förhindra excitotoxisk nervcellsskada genom att modifiera glutamatfrisättningen, blockera glutamatreceptorer eller att inhibera den efterföljande proteolysen och lipidperoxideringen [57, 58].

Hur kan astrocyterna bidra?

Som det inledningsvis nämnts betraktas astrocyterna numera inte bara

som statiska/passiva komponenter i hjärnvävnaden. Istället utgör dessa celler en population med dynamiska egenskaper, som svarar på externa stimuli och som också har förmåga till intercellulär kommunikation med omgivande neuron och astrocyter genom extracellulära (receptor–ligand-interaktioner) och intercellulära (via gap junctions) signalvägar. Dessa möjligheter gör att astrocyterna inte bara deltar på ett integrerat sätt i den normala transmissionen i hjärnan, utan också att de kan respondera på ett diversifierat sätt vid olika typer av skada i CNS (Figur 4).

I det initiala förloppet av en skadesituation betar sig inte astrocyterna mycket annorlunda jämfört med normalsituationen. I senare skeden påverkas dock viktiga biokemiska funktioner hos astrocyterna, som en försämrad förmåga till interstitiell homeostas, och detta kan senare leda till att skadan på nervcellsnivå aggraveras och hjärnskadan följaktligen blir mer uttalad. Denna förändring medför att potentiellt protektiva funktioner, som glutamatupptag, kaliumbuffring, substratproduktion och eliminering av fria radikaler, så småningom reduceras och istället kan bidra till utvecklingen av en neural skada.

Denna situation kan bli särskilt tydlig när det gäller följande funktioner, som samtliga hänför sig till hanteringen av glutamat:

1. Minskat upptag av glutamat och

ett reverserat läge av glutamattransportörerna när de intracellulära nivåerna av ATP sjunker. De låga intracellulära ATP-nivåerna vid anoxi eller ischemi leder så småningom till en nedbromsning av Na^+/K^+ -pumpen och en utjämnning av de transmembranösa gradienterna för $[\text{Na}^+]$, $[\text{K}^+]$ och membranpotentialen totalt sett. Dessa förändringar leder till att glutamattransportörerna reverserar i sin funktion, och därmed frisätts glutamat till extracellulärutrymme där GluRs aktiveras. Genom detta förlopp kan astroglialt frisatt glutamat bidra till neuronal död [59].

2. Ökad volym hos astrocyterna är i enlighet med ovanstående också en tidig respons på akut hjärnskada. Denna volymökning beror på osmolytackumulering (till exempel glutamat och K^+) och ett sekundärt inflöde av vatten. Processen reflekterar astrocyternas försök att eliminera toxiska substanser från extracellulärutrymme [60]. Om den hypometabola situationen består kan astrocyterna efter ett tag få uttalade problem med att hantera överproduktionen av metaboliter, och det kan i sin tur medföra ökad risk för neurotoxisk påverkan. Initialt får man på platsen för skadan en neural cellsvullnad, som i sin tur leder till en intracerebral tryckökning, och senare reduktion av det vaskulära perfusionstrycket. I nästa steg kan denna svullnad leda till en ökad frisättning av glutamat till extracellulärutrymme. Denna ökade extracellulära glutamathalt kan troligtvis bidra till excitotoxiska effekter genom att neuronala N-metyl-D-aspartat-(NMDA)-receptorer aktiveras [17]. Reduktion/kompression av det extracellulära utrymme kan också medföra att jonkoncentrationerna av framför allt K^+ och Ca^{2+} ökar, och detta i sig kan öka den neuronala retbarheten.

3. Resultat från senare tids forskning visar också att astrogliala Ca^{2+} -vågor kan vara involverade i utbredningen av så kallad spreading depression, SD [61]. Ischemisk skada kan inducera SD och den finala skadan som kan uppstå till följd av detta är beroende på hur många vågor av SD som passerar det aktuella hjärnområdet. Vidare har man visat att förhöjda intracellulära Ca^{2+} -nivåer i astrocyter kan ge efterföljande förhöjda intracellulära Ca^{2+} -nivåer i omgivande neuron [61, 62]. Möjliga förklaringar till sådana astrocyt–neuroninteraktioner kan hänföra sig till att glutamat frisätts från astrocyterna till följd av de ökade intracellulära Ca^{2+} -halterna. Glutamat kan sedan depolarisera omgivande neuron och mer specifikt också ge upphov till intracellulära Ca^{2+} -förhöjningar via aktivering av NMDA-receptorer. Ett sådant förlopp är förenligt med möjligheten av att propagerande astrogliala Ca^{2+} -vågor kan inducera propagerande neuro-

nala depolarisationsvågor av liknande art som de som ses vid SD.

4. Astrocyter kan bilda kväveoxid (NO) och peroxyinitrit (ONOO⁻) utan att cellerna går under [63]. Till följd av denna egenskap kan man postulera att vid vissa neurologiska sjukdomar kan astroglialt producerat NO/ONOO⁻ orsaka mitokondrieskada hos särskilt känsliga celler, som neuron. Exponering för glutamat och olika cytokiner leder till induktion av kväveoxidsyntas (NOS) och en uttalad produktion av NO och ONOO⁻ (bildat från reaktionen mellan NO och superoxid). Mitokondriell skada kan sannolikt också observeras i astrocyterna, men ATP-nivåerna bibehålls till följd av en ökad glykolys. Sannolikt minimeras den cellulära skadan också som en konsekvens av de relativt höga intracellulära glutathionhaltarna i astrocyterna. Diffusion av NO och/eller ONOO⁻ till omgivande neuron kan, förutsatt att de intracellulära nivåerna av glutatation är låga, leda till skada på mitokondrierna. Eftersom neuronerna inte kan kompensera sina energinivåer genom att öka glykolysen kan följden bli att de neuronala energinivåerna kraftigt reduceras, och detta kan slutligen leda till celledöd.

Sammanfattningsvis förefaller det som om astrocyterna kan bidra till uppkomsten och etablerandet av neuronal skada vid olika patologiska tillstånd i hjärnan. Dessutom kan astrocyterna sannolikt modifiera glutamatinducerad excitotoxicitet. Detta betyder att astrocyterna med största sannolikhet bidrar med rent protektiva, skyddande, egenskaper under en hjärnskadad uppkomst, men också i hög grad till det motsatta, det vill säga en aggravering av skadan.

Resultaten stimulerar till ett nytt konceptuellt tänkande angående hur neural dysfunktion kan leda till olika typer av störningar och sjukdomar i CNS.

Referenser

2. Pope A. Neuroglia: Quantitative aspects. In: Schoffeniels E, Franck G, Tower DB, eds. Dynamic properties of glia cells. Oxford and New York: Pergamon Press, 1978: 13-20.
7. Barres BA, Chun LLY, Corey DP. Ion channels in vertebrate glia. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 441-74.
10. Sontheimer H. Astrocytes, as well as neurons, express a diversity of ion channels. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70 suppl: 223-38.
11. MacVicar BA, Tse FW. Norepinephrine and cAMP enhance a nifedipine-sensitive calcium current in cultured rat astrocytes. *Glia* 1988; 1: 359-60.
17. Kimelberg HK, Goderie SK, Higman S, Pang S, Waniewski RA. Swelling-induced release of glutamate, aspartate and taurine from astrocyte cultures. *J Neurosci* 1990; 10: 1583-91.
21. Hansson E. Astroglia from defined brain re-

gions as studied with primary cultures. *Prog Neurobiol* 1988; 30: 369-97.

24. Walz W. Role of glial cells in the regulation of the brain ion microenvironment. *Prog Neurobiol* 1989; 33: 309-33.
26. Giaume C, Taberero A, Medina JM. Metabolic trafficking through astrocytic gap junctions. *Glia* 1997; 21: 114-23.
28. 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.
31. Charles A. Intercellular calcium waves in glia. *Glia* 1998; 24: 39-49.
33. Cotrina ML, Kang J, Lin JHC, Bueno E, Hansen TW, He L et al. Astrocytic gap junctions remain open during ischemic conditions. *J Neurosci* 1998; 18: 2520-37.
35. Lin JHC, Weigel H, Cotrina ML, Liu S, Bueno E, Hansen AJ et al. Gap-junction-mediated propagation and amplification of cell injury. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 494-500.
36. Rawanduzy A, Hansen A, Hansen TW, Nedergaard M. Effective reduction of infarct volume by gap junction blockade in a rodent model of stroke. *J Neurosurg* 1997; 87: 916-20.
37. Hossain MZ, Peeling J, Sutherland GR, Hertzberg EL, Nagy JI. Ischemia-induced cellular redistribution of the astrocytic gap junctional protein connexin 43 in rat brain. *Brain Research* 1994; 652: 311-22.
45. Zerangue N, Kavanaugh MP. Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. *Nature* 1996; 383: 634-7.
47. Hansson E, Muyderman H, Leonova J, Allansson L, Sinclair J, Blomstrand F et al. Astroglia and glutamate in physiology and pathology. Aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap junction communication. *Neurochem Int* 2000; 37: 317-29.
52. Hansson E. Metabotropic glutamate receptor activation induces astroglial swelling. *J Biol Chem* 1994; 269: 21955-61.
56. Lynch DR, Dawson TM. Secondary mechanisms in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 510-6.
61. Nedergaard M. Direct signalling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science* 1994; 263: 1768-71.
62. Parpura V, Basarsky TA, Liu F, Jęftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature* 1994; 369: 744-7.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

Summary

The star-shaped cells; astrocytes involved in the pathogenesis and progress of neurological diseases

Michael Nilsson, Thorleif Thorlin, Fredrik Blomstrand, Elisabeth Hansson

Läkartidningen 2000; 97: 3604-10.

Recently, knowledge about the role of astrocytes in the brain has increased substantially. As a result we have had to rethink old views regarding how the brain works at the cellular level. Neurons can no longer be regarded as the only cell types of functional significance. The

picture instead appears to be far more complex, with an ongoing exchange of information between different cell types, and this interaction is suggested to be particularly important between neurons and astrocytes. Astrocytes express receptors for different classes of neurotransmitters, and have both voltage and receptor operated ion channels. Through active uptake and release of ions, neurotransmitters and water they control the brain interstitium. Intercellular communication via transfer of neuroactive substances through gap junctions makes it possible to coordinate different activities in large areas of the brain. Dysfunction of astrocytic physiology is thought to contribute to the pathogenesis and progress of various neurological disorders such as epilepsy, stroke and cerebral edema.

Correspondence: Michael Nilsson, Neurologi och rehabilitering, Göteborgs universitet, SE-413 45 Göteborg, Sweden.