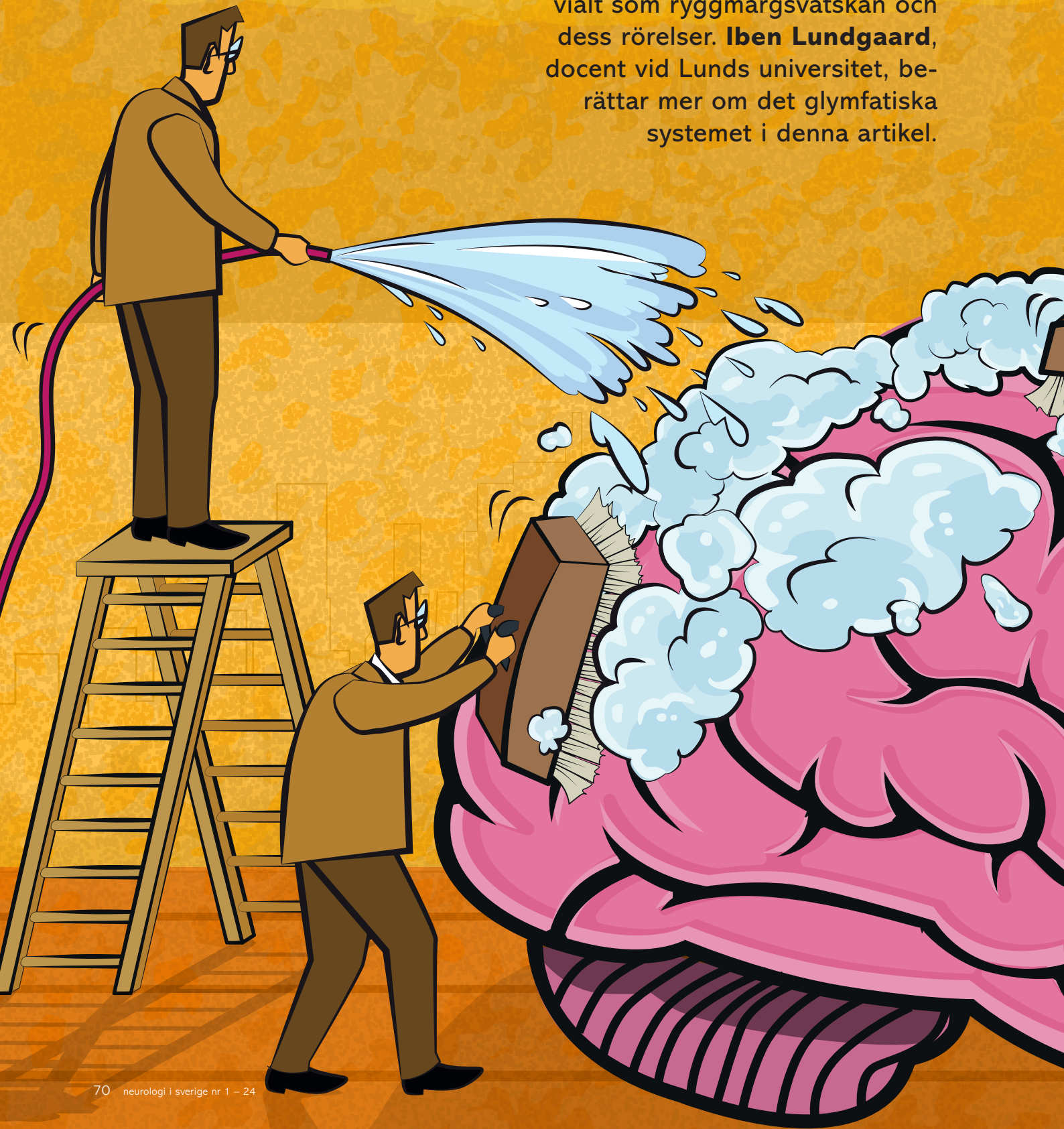
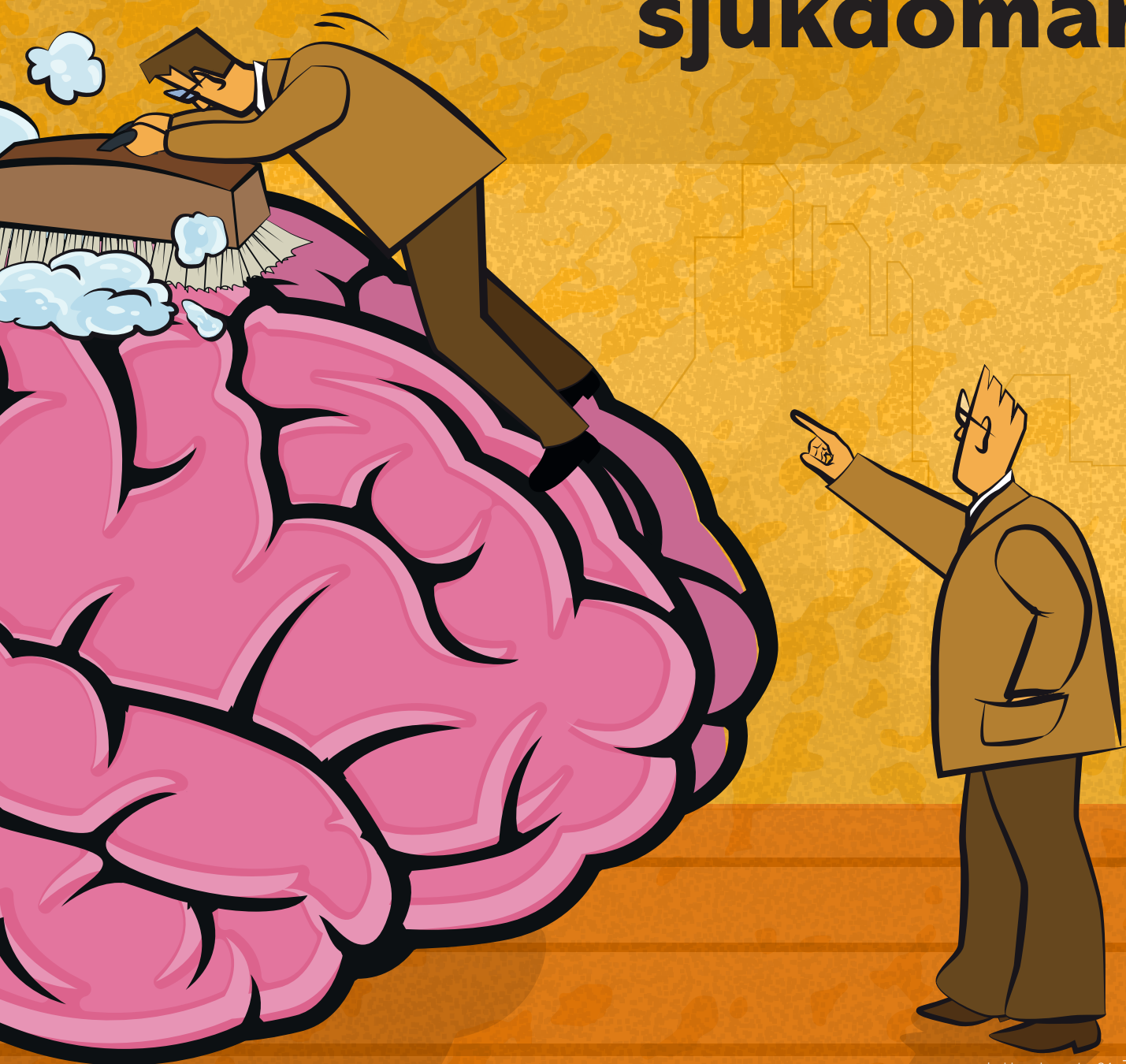


Varför är sömnen så essentiell att vi spenderar en tredjedel av vår tid på att sova? Varför är sömnbesvär en riskfaktor för demenssjukdomar som Alzheimers och Parkinsons sjukdom? En av orsakerna till detta finns i något så trivialt som ryggmärgsvätskan och dess rörelser. **Iben Lundgaard**, docent vid Lunds universitet, berättar mer om det glymfatiska systemet i denna artikel.



Det glymfatiska städningssystemet kopplar sömnbrist till neurodegenerativa sjukdomar



UPPTÄCKTEN

Vi börjar år 2012, där man i danska Maiken Nedergaards laboratorium i Rochester, i norra hörnet av staten New York, använde 2-foton-mikroskopi i mushjärnor för att avbilda ryggmärgsvätskans rörelser. Denna metod som använder laserbaserat mikroskopi av hjärnan utvecklades redan under 1990-talet men forskare hade mest intresserat sig för att studera neuroner och de mycket snabbt responderande mikroglia, hjärnans immunceller, med denna metod. I Maikens labb injicerade man ett fluorescerande spårämne i ett av ryggmärgsvätskans rum, cisterna magna, som finns strax under hjärnhinnan bakom lilla hjärnan. Efter injektionen riktade de 2-foton-mikroskoplinsen mot hjärnbarken. Inom minuter observerade de att spårämnen från ryggmärgsvätskan framträdde och flödade in i hjärnan kring kärlen. Ryggmärgsvätskan följde artären från hjärnytan in i hjärnan. Detta enkla försök var grunden till kunskapen om det glymfatiska systemet. Plötsligt hade man upptäckt att ryggmärgsvätskan alltså inte stannar kvar i hjärnans ventriklar eller subaraknoidalrummet utan genomströmmar hela hjärnan, som en flod. Och i likhet med hur en flod transporterar bort löst material och skräp, rensar det glymfatiska systemet hjärnvävnaden från lösta ämnen.

I samma artikel upptäckte man även att det glymfatiska systemet är beroende av vattenkanalen aquaporin 4. Aquaporin 4, som i hjärnan bara uttrycks i gliaceller av typen astrocyter, är koncentrerat i "fotprocesserna" som finns kring kärl. Därför fick systemet namnet det glymfatiska (glia-lymfatiska) systemet. När aquaporin 4 elimineras i möss fungerar det glymfatiska systemet mycket sämre. Av den anledning

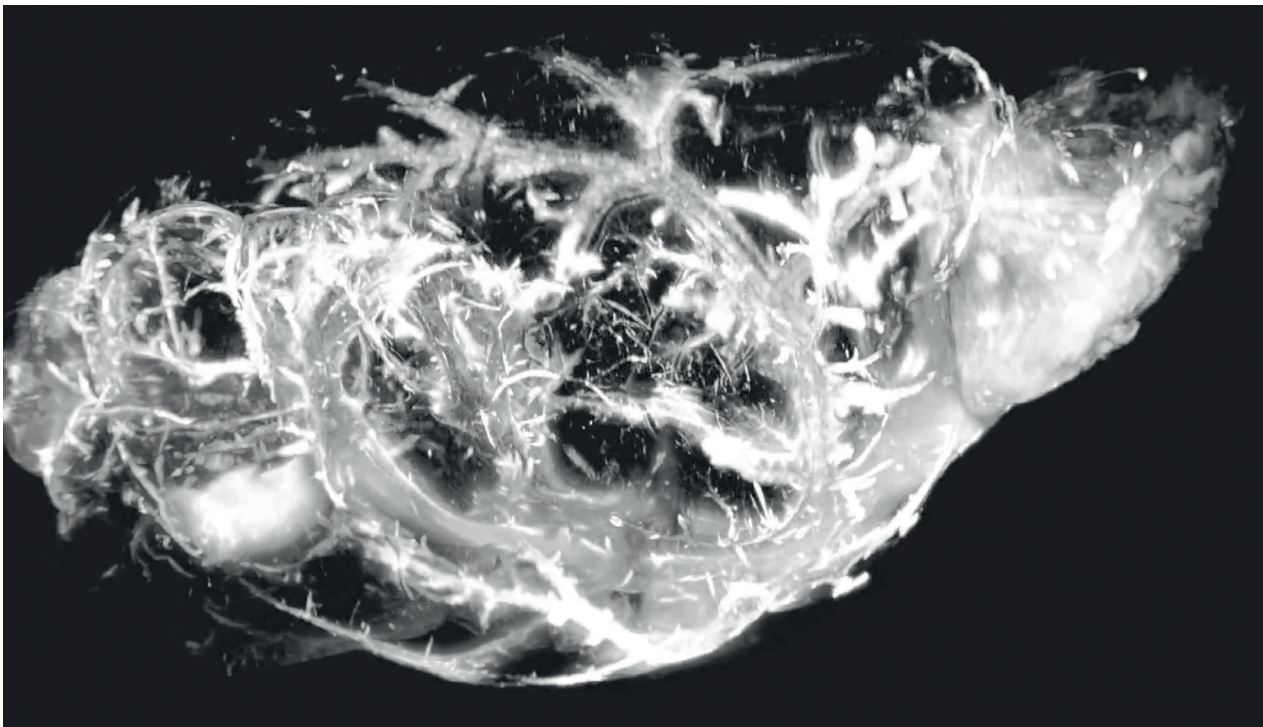


Och i likhet med hur en flod transporterar bort löst material och skräp, rensar det glymfatiska systemet hjärnvävnaden från lösta ämnen.

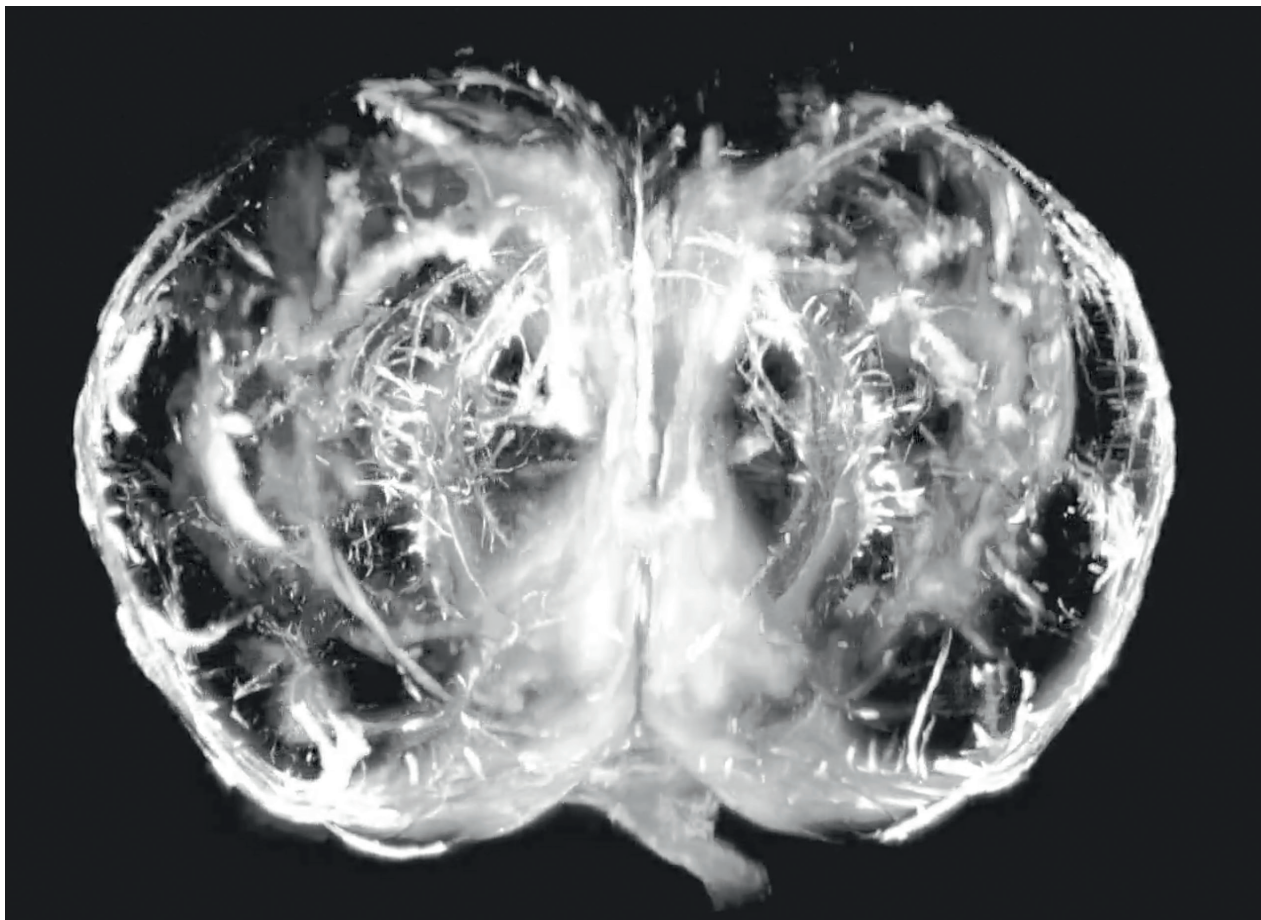
kunde en ny roll hos astrocyters funktion beskrivas, vilken är mer specifik än generell homeostas och "förmedlingen" av ny likvor till hjärnan förklarar varför en vattenkanal finns i hög koncentration kring kärl som i hjärnan är väldigt tajta.

RELATION TILL DEMENSSJUKDOMAR

När det glymfatiska systemet slogs ut via genetisk manipulation i möss såg man även att avlägsnandet av beta-amyloid-peptid försämrades i hjärnan. Alzheimermöss med dålig glymfatisk funktion bildade fler plack och hade försämrat minne jämfört med alzheimermöss med normal glymfatisk funktion. Här har man då ett system som kan förhindra viktiga aspekter av alzheimerpatologi såsom mängd av beta-amyloid samt plack. Post mortem-analys av människohjärnor visade att aquaporin 4-vattenkanalerna var lokaliserade kring kärl, men var så i lägre grad i alzheimerpatienter jämfört med icke-dementa personer av samma ålder. Dessa upptäckter tillsammans vittnar om ett system som är beroende av glia-celler och som tar bort beta-amyloid. Med det glymfatiska systemet har man då ett verktyg som man kan för-



Det glymfatiska systemet i en mushjärna. Ett fluorescerande spårämne injicerades i musens ryggmärgsvätska och med hjälp av ett 'lightsheet' mikroskop kan hela hjärnan avbildas. Den vita färgen är spårämnen och man ser var ryggmärgsvätskan tar sig in i och genomströmmar hjärnan. Bild från sidan.



Här har bilden av mushjärnan tagits framifrån.

söka använda för att förhindra sjukdomar där proteiner ackumulerar och klumpar ihop, såsom Alzheimers sjukdom. Senare fick man även evidens för att det glymfatiska systemet är relevant för att förhindra Parkinsons sjukdom.

KOPPLINGAR TILL SÖMNFORSKNING

I de första försöken där det glymfatiska systemet studerades var mössen sövda. Det ledde till ytterligare frågor: Finns detta system bara i ett artificiellt tillstånd under påverkan av narkosmedel? För att det glymfatiska systemet ska kunna ha betydelse på riktigt var det viktigt att systemet också förekom i ett mer fysiologiskt relevant tillstånd. Forskarna upprepade försöken med möss i vaket tillstånd. De såg då nästan ingen aktivitet av systemet. De upprepade då försöken i möss som fick sova på mikroskopet. I naturligt sovande möss såg man att systemet var lika aktivt som i sövda möss. Detta blev publicerat i tidningen Science i 2013 och väckte ännu mer intresse än den första artikeln, inklusive många artiklar i vanliga tidningar. Det glymfatiska systemet var nu etablerat som ett nytt forskningsområde, och har även inspirerat till ytterligare forskning kring kopplingar mellan sömn och demenssjukdomar. Vad händer då under sömn? Man vet nu att cellerna krymper under sömn och ger mer plats så att likvor kan ta sig från det perivaskulära utrymmet helt in i hjärnan och få access till lösta ämnen i de interstitiella rummen. Särskilt djupsömn samt liknande hjärnaktivitet, med långsamma del-

ta-vågor, i sövda möss är gynnsamma för det glymfatiska systemet, även om det inte är känt varför. Dygnsrytmen medverkar också till det glymfatiska rengöringssystemet. Det finns flera aquaporin 4-vattenkanaler i astrocyternas fotprocesser kring kärlen under sömn-fasen av dygnet. En 30 år gammal dansk-svensk studie, som visade en flertalet gånger högre likvorproduktion på natten jämfört med på dagen, fick nu ny relevans – man kan säga att även ”rengöringsmedlet” i form av ny likvor är mer tillgängligt i sömnfasen. Det finns därmed olika processer som samverkar och leder till en bättre städning av hjärnan medan vi sover och på natten.

KVARSTÅENDE FRÅGOR

Om vår hjärna är utrustad med detta städningssystem som kan avlägsna beta-amyloid innan det klumpar ihop – varför är då Alzheimers sjukdom så vanlig? Tyvärr är det så med det glymfatiska systemet som mycket annat: Dess funktion avtar med åldern. Förmodligen börjar aktiviteten att avta kring medelåldern. Alzheimers sjukdom inträffar ofta ungefär 15–20 år därefter, vilket kan förklaras med att beta-amyloid bildas ett tag, sedan uppstår plack och demens parallellt. Det finns nu en stor mängd av data både från möss, stora däggdjur samt människor som alla pekar på att det glymfatiska systemet är viktigt för att förhindra Alzheimers och Parkinsons sjukdom. Hur långt har vi då kommit kliniskt sett? Flertalet grupper jobbar på att tillverka en dia-



agnostik av det glymfatiska systemet i människor. Det har funnits flera teorier som använder olika MR-avbildningstekniker med detta syfte. Men med MR-upplösning går det inte att avbilda det glymfatiska systemet som perivaskulärt flöde kring kärl som i möss, och man tvingas därför till mer kreativa metoder. Olika metoder syftar därför på att kvantifiera vätskerörelser i hjärnan och korrigera för dem som var blodflöde. Det finns ett flertal lovande forskningsframsteg inom detta, men validering av detta som glymfatisk flöde eller en "proxy" för glymfatisk flöde är fortfarande inte etablerad. Först när man har ett verktyg som kan diagnostisera ett dåligt glymfatiskt flöde kan vi få slutliga bevis för att försämrade glymfatiska funktion i människor är en riskfaktor för demenssjukdomar.

HUR KAN VI STYRA DET GLYMFATISKA SYSTEMET?

Har vi då ett "reglage" som vi kan använda för att skruva upp det glymfatiska systemet? Master-regulatorn av det glymfatiska systemet är sömn och vi vet att djup sömn är speciellt gynnsamt för det glymfatiska systemet. Ett mål skulle därför kunna vara en mer utförlig behandling av olika sömndiagnoser eller helt nya droger eller terapier som kan främja djup sömn. Det glymfatiska systemet är ett fysiologiskt system som beror på många faktorer såsom hjärtslag och likvorrörelser generellt och är också beroende av andetag. När en klinisk diagnos för glymfatisk funktion är tillgänglig kommer det att vara möjligt att undersöka om exempelvis djup andning kan främja det glymfatiska systemet. I relation till

detta vet vi också att träning är bra för det glymfatiska systemet. Kärlfysiologi är också viktigt för det glymfatiska systemet och högt blodtryck är väldigt negativt för dess funktion. Flertalet forskargrupper har visat att en låg dos av alkohol är främjande för det glymfatiska systemet, och det finns tecken på att kärlen och speciellt kärlvidgande är viktigt.

Aquaporin 4-vattenkanalerna i astrocyter är väldigt viktiga för det glymfatiska systemet, och det forskas i att ta fram läkemedel som kan främja flödet av vatten genom dessa på molekylär nivå. Detta mål kan vara olönsamt, eftersom lokaliseringen av aquaporin 4-vattenkanalerna – och därför riktningen – förmodligen är viktigare än hur mycket vatten som de kan transportera.

Sammanfattningsvis är sömn, kärhälsa och fysisk aktivitet alla faktorer som påverkar det glymfatiska systemet i positiv riktning. Det kan vara ytterligare en orsak till att ta sig tid att få en god natts sömn.

I Lund arrangeras ett internationellt symposium om det glymfatiska systemet den 17–20 juni. Läs mer på glymphaticsymposium.com.



FOTO: KENNETH RUDINIA

IBEN LUNDGAARD
Docent vid Lunds universitet
iben.lundgaard@med.lu.se