



Vannkanaler renses hjernen

De mystiske vannkanalene har fått en forklaring: De hjelper hjernen med å bli kvitt avfallsstoffer.

Siv Tonje Håkensen
Informasjonskonsulent



I samarbeid med
Universitetet i Oslo

Onsdag 05. september 2012
kl. 05:00

– Det finurlige med hjernen er at den mangler et lymfesystem, forteller forsker Erlend A. Nagelhus.

– Derfor har det lenge vært et mysterium hvordan den kvitter seg med avfallsstoffer og overflødig vevsvæske.

Nagelhus er leder av Lettensenteret ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap (CMBN), gruppeleder ved Norsk senter for molekylærmedisin (NCMM) og forsker ved Nevrologisk avdeling på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Sammen med forskere i USA har Nagelhus og student ved Forskerlinjen ved Det medisinske fakultet Georg Andreas Gundersen som de første i verden beskrevet en ny sirkulasjonsvei for væske i hjernen.

Denne sirkulasjonen ivaretar en rensende funksjon på linje med lymfesystemet ellers i kroppen. Gjennombruddet ble publisert i tidsskriftet *Science Translational Medicine*, og kaster nytt lys over de såkalte vannkanalenes funksjon i hjernen.

Fra skade til nytte

Vannkanaler er vanntransporterende proteiner som finnes i hele kroppen.

Amerikanske Peter Agre, som har vært en viktig samarbeidspartner til de norske forskerne, identifiserte på begynnelsen av 1990-tallet det første vannkanalproteinet i de røde blodcellene. For dette fikk han Nobelprisen i kjemi i 2003.

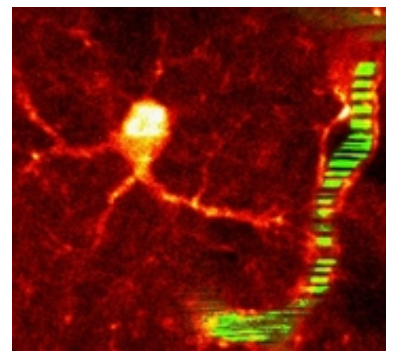
Nagelhus og kolleger har kartlagt at hjernens vannkanaler sitter i cellemembranen til astrocyttene – de stjerneformede gliacellene som omgir nervecellene.

Vannkanalene er spesielt tallrike i enden av utløperne til astrocyttene, i grenseflatene mellom hjernevev og blodårer og langs hjernens overflate. Men hittil har ikke forskerne forstått hvorfor det er slik.

– Tidligere forskning har gitt verdifull kunnskap om skadelige effekter av vannkanalene, forteller Nagelhus.

– Dersom man utsettes for akutt hjerneslag eller en alvorlig hodeskade, vil vannkanalene gjøre at væskeansamlingen i hjernen øker. Trykket dette skaper i hjernen kan være dødelig.

– Vi stilte oss derfor spørsmålet: Hvorfor har naturen utstyrt oss med disse vannkanalene – hva er deres fysiologiske funksjon? Og det er det vi nå mener å ha funnet et svar på, sier han.



Bildet er tatt med et 2-foton lasermikroskop og viser en astrocytt med røde utløpere som kontakter en liten blodåre (grønn) i hjernebarken på en mus. For å kunne ta bildet måtte selvlysende fargestoffer injiseres i hjernen og blodårene. (Foto: Erlend Nagelhus)

Sirkulasjon langs hjernens blodårer

I studien viser forskerne væskestrømmen i hjernen til levende forsøksdyr.

Cerebrospinalvæsken (CSF) finnes i ventrikkelsystemet – et sammenhengende hulromssystem sentralt i hjernen, og i det såkalte subaraknoidalrommet mellom to av hjernens beskyttende hinner, på utsiden av selve hjernevevet.

For å kunne se væskestrømmen i hjernen, injiserte forskerne fluorescerende markørmolekyler inn i cerebrospinalvæsken til mus. Ved hjelp av 2-fotonmikroskopi – en form for avansert lasermikroskopi, kunne forskerne se hvordan markørene beveget seg i hjernen.

Først injiserte forskerne markører i cerebrospinalvæsken i ventrikkelsystemet. De observerte da at mesteparten av væsken forble i ventriklene, mens svært lite av den ble transportert over i selve hjernevevet.

Men da de injiserte markører i cerebrospinalvæsken i hulrommet utenfor selve hjernevevet, så de derimot at væsken raskt fulgte blodkarene inn i selve hjernevevet.

Forskerne så at cerebrospinalvæsken entret hjernen langs pulsårer som er omsluttet av astrocytt-utløpere, før den blandet seg med væsken mellom hjernecellene. Markører som ble injisert mellom hjernecellene fulgte vener ut av hjernevevet.

På denne måten ble det tydelig at vannkanalene i hjernen øker væskestrømmen langs blodkarene. Dermed fant forskerne også forklaringen på hvorfor vannkanalene er så tallrike akkurat i grenseflatene mellom hjernevev og blodårer – fordi det er nettopp der væsketransporten skjer.

Forsøkene viste også at mus som manglet vannkanaler hadde kraftig redusert væskestrøm langs blodkarene.

Kan rense ut Alzheimers

I stedet for å ha lymfeårer bruker hjernen denne væskesirkulasjon langs blodårene til å kvitte seg med avfallsstoffer.

For å kunne se avfallshåndteringen i aksjon, injiserte forskerne radioaktive markørstoffer i selve hjernevevet hos mus med og uten vannkanaler.

– Vi fant at de radioaktive stoffene ble fjernet mye langsommere i dyrene som manglet vannkanaler. Dermed viste vi at vannkanalene er viktige for å fjerne uønskede stoffer fra hjernevevet, forteller Nagelhus.

Forskerne injiserte også proteinet amyloid beta, som er involvert i utviklingen av Alzheimers sykdom, i musenes hjernevev.

Det viste seg at akkurat som med markørstoffene, ble amyloid beta fjernet langsommere fra hjernen til mus som manglet vannkanaler.

– En defekt sirkulasjon av væske i hjernen, og dermed mangelfull fjerning av amyloid, kan være en mulig mekanisme for Alzheimers sykdom, sier Nagelhus.

Det produseres nemlig hele tiden amyloid i hjernen, og hvis proteinet ikke blir fjernet effektivt nok vil det hope seg opp og kunne gi nervecelleskade.

USA-samarbeid gir resultater

Nagelhus, som selv lærte seg å bruke 2-fotonteknikken under et forskningsopphold i Maiken Nedergaards laboratorium i Rochester i New York, forteller at disse forskningsresultatene ikke hadde vært mulige uten det internasjonale samarbeidet.

– Forskingen ble utført delvis i Rochester og delvis i Oslo. Musene som mangler vannkanaler ble laget her



Forsker Erlend Nagelhus og forskerlinjestudent Georg Andreas Gundersen.
(Foto: Anna Thoren)

i Oslo og sendt til Nedergaards laboratorium.

– Selv fikk vi tilsendt fiksert hjernevev fra Nedergaards laboratorium som vi analyserte med både lysmikroskop og elektronmikroskop. Ved University of Rochester brukte forskerne 2-fotonmikroskop for å studere prosessene i intakte systemer – altså i levende mus.

– Vi ønsker å forstå mer om mekanismene for vannkanalenes effekt på væskesirkulasjon og avfallshåndtering, sier Nagelhus.

– Det vil være interessant å vite om man kan påvirke og dirigere væskestrømmen slik at fjerningen av avfallsstoffer blir mer effektiv.

Referanse:

Iliff m.fl.: [A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid \$\beta\$](#) , Science Translational Medicine Vol. 4, Issue 147, doi: 10.1126/scitranslmed.3003748