UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot

Lohela, Terhi J.; Kiviniemi, Vesa; Lilius, Tuomas

2020
Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
http://hdl.handle.net/10138/326957
Lohela, T J, Kiviniemi, V & Lilius, T 2020, 'Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot', Duodecim, Vuosikerta. 136, Nro 12, Sivut 1401-1409. < https://www.duodecimlehti.fi /duo15417 >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Terhi J. Lohela, Vesa Kiviniemi ja Tuomas Lilius

Aivo-selkäydinneste virtaa puhdistamaan aivoja unen ja anestesian aikana

Glymfaattinen järjestelmä avaa aivojen padot

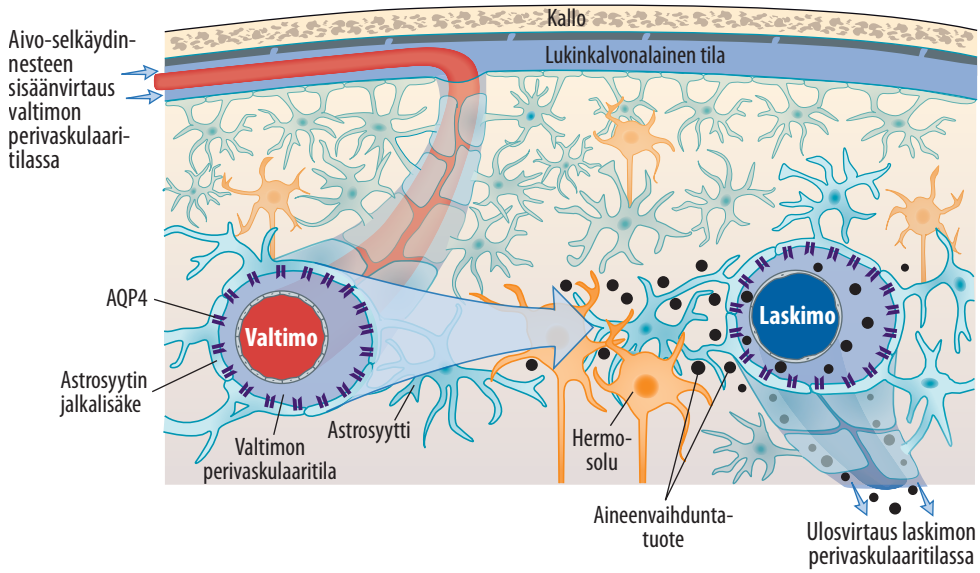
Glymfaattinen (glia-lymfaattinen) järjestelmä eli glianestekierto on aivojen perivaskulaarinen puhdistusjärjestelmä, joka toimii syvän unen ja anestesian aikana ja mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen virtauksen aivokudokseen huuhtomaan valveen aikana kertyneitä aineenvaihduntatuotteita. Aivo-selkäydinneste sukeltaa aivoihin valtimoita ympäröivissä perivaskulaaritiloissa ja pääsee aivokudokseen perivaskulaaritiloja ympäröivien astrosyyttien akvaporiini 4 (AQP4) -vesikanavien avustamana. Aivokudoksessa solunulkoinen neste ja sen sisältämät aineenvaihduntatuotteet, kuten beeta-amyloidi, sekoittuvat aivo-selkäydinnesteeseen. Tämä neste poistuu aivojen soluvälitilasta laskimoiden perivaskulaaritilojen kautta käyttämällä useita ulosvirtausreittejä, muun muassa aivokalvojen imusuonia. Glymfaattisen järjestelmän puutteellisen toiminnan arvellaan altistavan aivojen rappeumasairauksille sekä heikentävän toipumista aivoverenkiertohäiriöstä tai aivovammasta. Järjestelmän toimintaa tehostamalla voitaisiin puolestaan ehkäistä aivojen rappeumasairauksia tai edesauttaa esimerkiksi lääkkeiden pääsyä keskushermostoon. Glymfaattinen järjestelmä kuvattiin ensin koe-eläintutkimuksissa, ja ihmisen vastaavasta järjestelmästä tarvitaan vielä lisää tutkimusnäyttöä.

Aivot ovat aineenvaihdunnaltaan yksi aktiivisimmista elimistä, mutta aivokudoksesta puuttuvat imusuonet, jotka muualla elimistössä kuljettavat suurikokoisia aineenvaihduntatuotteita takaisin isoon verenkiertoon. On ajateltu, että aivojen aineenvaihduntatuotteet hajoavat paikallisesti solunsisäisillä ja -ulkoisilla mekanismeilla tai poistuvat verenkiertoon veri-aivoesteen aktiivisten kuljettajaproteiinien avulla (1). Kertymäproteiinien esiintyminen aivokudoksessa on yhteistä useille aivojen rappeumasairauksille, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin taudeille. Aivojen rappeumasairauksien yhteinen patofysiologinen nimittäjä voisi siis olla häiriö haitallisten aineenvaihduntatuotteiden hajotuksessa tai poistumisessa (1).

Vuonna 2012 tanskalaisprofessori Maiken Nedergaardin ryhmässä kuvattu aivojen glymfaattinen järjestelmä on muuttanut käsitystä keskushermoston jätehuollosta (**KUVA 1**) (1,2). Suuri osa aivoissa syntyneistä aineenvaihduntatuotteista poistuu unen aikana glymfaattisen virtauksen avulla. Häiriöt järjestelmän toiminnassa johtavat aineenvaihduntatuotteiden kertymiseen (3). Glymfaattisen järjestelmän nimen g-kirjain viittaa gliasoluihin, joihin kuuluvat astrosyytit ovat keskeisiä glymfaattiselle kierrolle. Imunesteen sijaan aineenvaihduntatuotteiden poistoa aivoista ajaa aivo-selkäydinneste.

Vain muutama vuosi glymfaattisen järjestelmän kuvaamisen jälkeen havaittiin, että aivokalvoilla on imusuonia (4,5). Vaikuttaa siltä, että glymfaattisen järjestelmän ja aivokalvojen imusuonten välillä on yhteys: glymfaattiset huuhtelutuotteet poistuvat aivokudoksesta aivokalvojen imusuonten kautta (6,7). Itse aivokudoksessa imusuonia ei kuitenkaan ole, eikä glymfaattista järjestelmää pidä sekoittaa aivokalvojen imusuonijärjestelmään.

Erityisen mielenkiintoisen glymfaattisesta järjestelmästä tekee se, että järjestelmän toiminta ilmeisesti paranee syvän unen aikana, mikä mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen virtauksen



KUVA 1. Glymfaattinen järjestelmä (1). Aivo-selkäydinneste virtaa lukinkalvonalaisessa tilassa ja sukeltaa läpäisevien valtimoiden perivaskulaaritilassa syvälle aivoihin. Perivaskulaaritilojen soikiomainen muoto ja suonen sijainti perivaskulaaritilan reunalla vähentävät nesteen virtausvastusta. Valtimoiden perivaskulaaritiloista aivo-selkäydinneste pääsee aivokudokseen akvaporiinien (AQP4) avulla. Aivokudoksessa aivo-selkäydinnesteeseen siirtyy aineenvaihduntatuotteita, kuten beeta-amyloidia. Aineenvaihduntatuotteita sisältävä nestekierto kulkeutuu aivoista pois laskimoiden perivaskulaaritiloissa. Muista elimistä poiketen aivoissa valtimot ja laskimot ovat erillään, mikä mahdollistaa virtausgradientin valtimoiden perivaskulaaritiloista laskimoiden perivaskulaaritiloihin.

aivokudokseen, kun taas valveilla oltaessa virtaus aivokudoksen kautta on olematonta. Puutteellinen aivojen glymfaattinen puhdistus voisi olla yhteinen selittävä tekijä potilastutkimuksissa havaitulle unihäiriöiden ja aivojen rappeumasairauksien vahvalle yhteydelle (8). Glymfaattisen järjestelmän toiminnan ymmärtäminen ei siis pelkästään valota neurologisten sairauksien syntyä, vaan saattaa osaltaan selittää, miksi uni on terveydelle välttämätöntä.

Miten glymfaattinen järjestelmä toimii?

Glymfaattisen järjestelmän olemassaoloa voidaan perustella aivojen ainutlaatuisella anatomialla ja fysiologialla. Aivoverisuonia ympäröivät perivaskulaaritilat eli Virchow–Robinin tilat, joissa aivo-selkäydinneste pääsee virtaamaan (1). Perivaskulaaritilojen soikiomainen muoto ja suonen sijainti näiden reunalla vähentävät aivo-selkäydinnesteen virtausvastusta perivaskulaaritilassa (9). Kun useissa muissa elimissä valtimo- ja laskimopuusto seuraavat toisiaan vierekkäin, aivoissa valtimot ja laskimot kulkevat erillään, mikä mahdollistaa virtausgradientin valtimoiden perivaskulaaritiloista laskimoiden perivaskulaaritiloihin.

Ihmisellä on noin 150 ml aivo-selkäydinnestettä, joka uusiutuu kokonaan neljästi vuorokaudessa (10). Sivukammioiden ja kolmannen aivokammion suonipunoksissa syntyvä neste päätyy aivonesteviemärin (aquaeductus cerebri) ja neljännen aivokammion kautta lukinkalvonalaiseen tilaan (subaraknoidaalitila). Siellä virratessaan osa aivo-selkäydinnesteestä päätyy myös suurten valtimoiden perivaskulaaritiloihin (2). Aivovaltimot haarautuvat aivojen pinnalla ja muuttuvat läpäiseviksi valtimoiksi, joiden perivaskulaaritiloista aivo-selkäydinneste sukeltaa syvälle aivoihin (2) (**KUVA 2**).

Aivovaltimoiden perivaskulaaritilojen sisäreuna muodostuu niiden sisällä olevan verisuonen tyvikalvosta. Ulkoreuna puolestaan muodostuu astrosyyttien jalkalisäkkeistä, jotka verhoavat aivovaltimoita 99-prosenttisesti (11). Jalkalisäkkeissä on suuri määrä akvaporiini 4 (AQP4) -kanavia, jotka mahdollistavat

nesteen virtauksen aivokudoksen sisälle (2). Aivo-selkäydinneste sekoittuu aivojen solunulkoiseen nesteeseen ja virtaa aivokudoksen lomitse, minkä jälkeen aineenvaihduntatuotteita sisältävä neste virtaa laskimoiden perivaskulaaritiloihin ja laskee sieltä aivokalvojen imusuonten sekä muiden aivo-selkäydinnesteen ulosvirtausreittien kautta isoon verenkiertoon (**KUVA 3**) (1,2,4–6).

Aivo-selkäydinnesteen virtaus valtimoiden perivaskulaaritilassa saa energiansa ainakin keskellä olevan valtimon sykkeestä: virtaus on nopeinta jokaisen sydämen supistumisvaiheen jälkeen, kun valtimon pulssiaalto leviää aivovaltimoihin (12). Aiemmin ajateltiin, että aivojen aineenvaihduntatuotteet kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen hitaasti pelkän diffuusion avulla, koska aivo-selkäydinneste ei pääse kosketuksiin aivojen syvien rakenteiden kanssa. Tämä käsitys muuttui, kun glymfaattisen järjestelmän todettiin kuljettavan aivo-selkäydinnestettä aivokudokseen (**KUVA 2**).

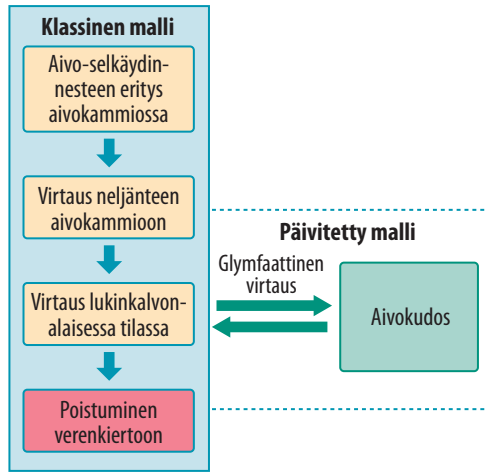
Uni ja anestesia. Glymfaattinen järjestelmä aktivoituu luonnollisen syvän NREM- eli perusunen ja anestesian aikana (2,3). Anestesiamallissa tutkittuna EEG:n hidasaaltoaktiivisuus korreloi glymfaattisen virtauksen kanssa (13). Näin ollen ajatellaan, että hidasaaltojen osuutta lisäävä anestesia aktivoi aivo-selkäydinnesteen virtausta aivoihin.

Aivojen sinitumakkeesta (locus caeruleus) vapautuva noradrenaliini on tärkeä vireyttä välittävä hermovälittäjäaine. Sen ajatellaan selittävän unen ja valveen välistä glymfaattisen toiminnan voimakasta eroa (3). Aivojen noradrenaliinisignalointia vähentävät tilat (uni, anestesia ja aivo-selkäydinnesteeseen ruiskutetut adrenergiset antagonistit) saivat aikaan aivojen soluvälitilan laajenemisen ja vahvan glymfaattisen sisäänvirtauksen. Ajatellaankin, että unen aikana glymfaattinen virtaus tehostuu soluvälitilan laajetessa, jolloin nesteen virtausvastus soluvälitilassa vähenee (3).

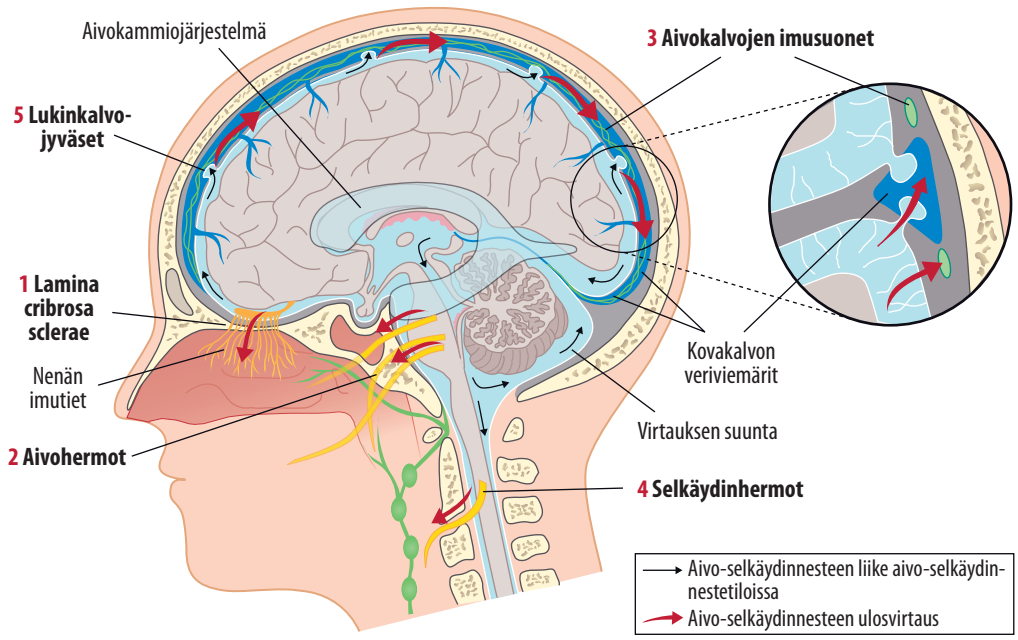
Glymfaattisen järjestelmän yhteys neurologisiin sairauksiin

Alzheimerin tauti ja muut kertymäsairaudet. Koe-eläintutkimusten perusteella glymfaattisella kierrolla on todennäköisesti tärkeä rooli Alzheimerin taudin patofysiologiassa, johon liittyy keskeisesti beeta-amyloidin ja tauproteiinin kertyminen aivokudokseen (1). Hiirimallissa aivoihin ruiskutetun beeta-amyloidin glymfaattinen puhdistuma kaksinkertaistui unen aikana verrattuna valvetilaan (3). Unideprivaation on puolestaan osoitettu vähentävän useiden aineenvaihduntatuotteiden poistumista aivoista (1). Jos glymfaattiselle järjestelmälle tärkeä AQP4 puuttuu, aivoihin ruiskutettua beeta-amyloidia poistuu aivoista huomattavasti hitaammin verrattuna sellaisiin eläimiin, joiden AQP4 on tallella (2). Alzheimerin taudin lisäksi muissakin aivojen rappeumasairauksissa, kuten Parkinsonin ja Huntingtonin taudeissa, aivoihin sakkautuu kertymäproteiineja (1). Glymfaattisen kierron häiriöt saattavat myötävaikuttaa myös näiden sairauksien syntyyn.

Unihäiriöt ja aivojen rappeutuminen. Aivojen rappeumasairauksista kärsivien potilaiden unihäiriöt ovat hyvin tavallisia, ja toisaalta unihäiriöt vaikuttaisivat altistavan näille rappeumasairauksille (8,21). Esimerkiksi



KUVA 2. Aivo-selkäydinnesteen kierron klassinen malli ja glymfaattisen kierron huomioiva päivitetty malli. Aivo-selkäydinneste erittyy sivukammioissa ja kolmannessa aivokammiossa, joista se virtaa neljännen aivokammion kautta lukinkalvonalaiseen tilaan. Osa aivo-selkäydinnesteestä päätyy glymfaattisen virtauksen mukana puhdistamaan aivokudosta. Aivokudoksen kautta kiertävän nesteen tilavuusosuus vaihtelee fysiologisen tilan mukaan. Aivokudoksesta neste laskee jälleen lukinkalvonalaiseen aivo-selkäydinnestetilaan ja poistuu edelleen verenkiertoon.



KUVA 3. Aivo-selkäydinnesteen ulosvirtausreitit (1). Aivo-selkäydinneste poistuu keskushermostosta ainakin 1) nenän kovakalvon seulalevyn (lamina cribrosa sclerae) ja nenän imusuonituksen kautta, 2) aivohermojen perineuraalitiloissa, 3) aivokalvojen imusuonissa, 4) selkäytimestä lähtevien hermojen perineuraalitiloissa ja 5) lukinkalvojyvästen kautta.

unenaikaiset hengityshäiriöt (sleep-disordered breathing), mukaan lukien uniapnea, heikentävät unen laatua ja suurentavat dementiariskiä (21). Jo yksi valvottu yö lisää beeta-amyloidin määrää muun muassa hippokampuksessa ja talamuksessa, ja perusunen keskeyttäminen suurentaa aivo-selkäydinnesteen beeta-amyloidipitoisuuksia (1). On mielenkiintoista, että yleisesti unilääkkeenä käytetyt bentsodiatsepiinit saattavat vähentää glymfaattiselle kierrolle tärkeän perusunen määrää (22).

Ikääntyminen. Glymfaattisen järjestelmän moottori eli valtimoiden pulsatiliteetti ja beeta-amyloidin puhdistuma ovat ikääntyneillä koeeläimillä heikompia nuoriin verrattuna (14). Myös aivojen pienten suonten tautiin liittyvät valkean aineen muutokset, joiden tärkein riskitekijä on ikääntyminen, voivat selittyä glymfaattisen kierron heikentymisellä (15). Ihmisenkin kognitiivinen suorituskyky heikkenee valtimoiden kovettumisen lisääntyessä ja pulsatiliteetin vähentyessä (16).

Liikunta vaikuttaa suotuisasti niin nuorten kuin ikääntyneidenkin hiirten glymfaattiseen puhdistumaan (17,18). Ikääntyneiden hiirten vapaaehtoinen juoksupyöräliikunta lisäsi niiden AQP4:n ilmentymistä ja kognitiivisia kykyjä (18). Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa liikunnan on myös raportoitu vähentävän kognitiivisen heikkenemisen, dementoitumisen ja Alzheimerin taudin riskiä (19,20).

Aivoverenvuoto ja aivoinfarkti. Koe-eläimille aiheutetun lukinkalvonalaisen verenvuodon fibriinikertymät häiritsevät aivo-selkäydinnesteen pääsyä aivokudokseen perivaskulaaritiloja tukkimalla (1). Sen sijaan aivojensisäinen verenvuoto ei näytä vaikuttavan aivo-selkäydinnesteen sisäänvirtaukseen (1).

Koe-eläinten glymfaattinen kierto heikkenee myös aivoinfarktin seurauksena (1). Sisempään kaulavaltimoon ruiskutetuilla kolesterolikiteillä aiheutetut multippelit aivoinfarktit saavat aikaan perivaskulaaritilojen suurenemisen ja astrosyyttien jalkalisäkkeiden AQP4-kanavien vähenemisen, mikä puolestaan korreloi kognitiivisen heikkenemisen ja glymfaattisen sisäänvirtauksen huonontumisen kanssa (15). Glymfaattinen kierto saattaa lisätä myös nekrootti-

sesta aivoinfarktiarvesta soluvälinesteeseen vapautuvien neurotoksisten aineiden poistumista aivokudoksesta (1).

Aivovamman mahdollista vaikutusta ihmisen glymfaattisen järjestelmän toimintaan ei tunneta, mutta koe-eläintutkimuksissa ”hit & run” -menetelmällä aiheutettu aivovamma huonontaa aivo-selkäydinnesteen sisäänvirtausta ja tau-proteiinin puhdistumista aivokudoksesta (23). Aivovamman jälkeinen aksonaalinen degeneraatio ja fosforyloituneen tau-proteiinin määrä lisääntyvät hiirillä, joilta on poistettu AQP4:ää koodaava geeni (23).

Aivovamman merkkiaineet. Voisivatko erot glymfaattisen järjestelmän aktiivisuudessa osittain selittää, miksi aivovaurion merkkiainemäärät plasmassa eivät aina ole aivovaurion saaneen potilaan ennusteen määrittämisen kannalta herkkiä, tarkkoja tai toistettavia (24)? Koe-eläintutkimuksessa selvitettiin aivovaurio-merkkiaineiden S100B:n, gliasoluperäisen glial fibrillary acidic -proteiinin (GFAP) ja neuronispesifisen enolaasin (NSE) määrää hiirten veressä, kun niille oli aiheutettu aivovamma muunnellulla hit & run -menetelmällä ja niiden glymfaattisen järjestelmän toimintaa oli häiritty neljällä eri mekanismilla (24). Merkkiaineiden pitoisuudet plasmassa olivat merkittävästi suurempia verrokkihiirillä, joiden glymfaattinen järjestelmä toimi ja huuhtoi merkkiaineet verenkiertoon (24).

Miten glymfaattisen järjestelmän toimintaan voidaan vaikuttaa?

Anestesia-aineet. Tehohoito- ja toimenpidesedaatiossa käytettävä deksmedetomidiini on selektiivinen alfa-2-adrenergisten reseptorien agonisti, joka aiheuttaa aivojen noradrenergisen tonuksen vähenemisen ja saa aikaan perusunta muistuttavan tilan (25). Koe-eläintutkimuksissa deksmedetomidiini lisäsi glymfaattista virtausta, kun sitä annettiin lisälääkkeenä isofluraanin rinnalla (13,26). Isofluraanilla yksinään oli tutkituista anestesia-aineista heikoin hidasaaltoaktiivisuus ja glymfaattinen sisäänvirtaus (13). On vielä selvittämättä, liittyvätkö anestesian, tehohoidon tai leikkauksen aiheuttamat kognitiiviset ongelmat glymfaattiseen kiertoon ja voitaisiinko niitä estää kiertoa parantavilla interventioilla.

Ydinasiat

- Glymfaattinen järjestelmä mahdollistaa aivo-selkäydinnesteen virtauksen aivokudokseen puhdistamaan aivoista haitallisia aineenvaihduntatuotteita.
- Järjestelmä on aktiivinen pääosin syvän perusunen ja anestesian aikana.
- Järjestelmän puutteellisen toiminnan arvellaan olevan keskeistä Alzheimerin taudin ja muiden aivojen rappeumasairauksien patofysiologiassa.
- Eläinmalleissa kuvatusta glymfaattisesta järjestelmästä tarvitaan lisää tutkimusnäyttöä ihmisten osalta.
- Järjestelmää voitaneen tulevaisuudessa hyödyntää esimerkiksi neurologisten sairauksien hoidossa ja lääkkeiden toimituksessa keskushermoston syville alueille.

Hyperosmolaariset liuokset. Plasman osmolaarisuuden äkillinen lisääminen on yksi parhaiten tunnetuista koe-eläinten aivo-selkäydinnesteen sisäänvirtausta hetkellisesti lisäävistä interventioista (27). Hyperosmolaarinen plasma vetää puoleensa aivojen solunsisäistä nestettä, joka korvautuu glymfaattisen virtauksen kautta aivoihin pääsevällä aivo-selkäydinnesteellä (27).

Koe-eläintutkimuksessa veri-aivoesteen läpäisevyys säilyi normaalina ja hyperosmolaarisen natriumkloridin tai mannitolin systeeminen antaminen sai aikaan glymfaattisen sisäänvirtauksen kolminkertaistumisen jopa anestesian aikana (27). Lisääntynyt virtaus korreloi aivopaineen laskun kanssa (27). Esimerkiksi neurokirurgisen hätätilapotilaan aivopaineen laskemiseen käytettävä hyperosmolaarinen suolaliuos tai mannitoli voivat siis olla hyödyllisiä myös glymfaattisen kierron kannalta.

Glymfaattinen järjestelmä ja farmakokinetiikka. Deksmedetomidiinia ja klonidiinia käytetään lisälääkkeinä tehostamaan neurak-

siaalisten puudutteiden ja opioidien vaikutusta (28). Tätä opioidien ja alfa-2-agonistien välistä hyödyllistä yhteisvaikutusta on tavanomaisesti selitetty reseptoritason synergistisillä vaikutusmekanismeilla, mutta vaikutus saattaa ainakin osin johtua myös glymfaattisen järjestelmän välittämästä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta. Koe-eläintutkimuksessa systeemisesti ja intratekaalisesti annettu deksmedetomidiini lisäsi intratekaalisesti annettujen biologisen vasta-aineläkkeen ja pienimolekyylisten opioidien pääsyä aivokudokseen ja selkäytimeen (29).

Myös hyperosmolaarisia liuoksia käyttämällä voidaan lisätä intratekaalisesti annettavien lääkkeiden pääsyä vaikutuskohteisiinsa keskushermostossa. Hiirimallissa systeemisesti annettu hyperosmolaarinen suolaliuos lisäsi intratekaalisen beeta-amyloidivasta-aineen sitoutumista amyloidiplakkeihin ja vasta-aineen pääsyä syvemmälle aivokudokseen (27).

Ihmisille mannitolia voidaan antaa myös paikallisesti kaulavaltimoon tai nikamavaltimoon, mikä tehostaa samanaikaisesti annettavien solunsalpaajien pääsyä aivokudokseen. Mannitolin ajatellaan avaavan veri-aivoesteen solunsalpaajille, ja hoidosta on raportoitu hyviä tuloksia Suomessakin (30). Vaikka glymfaattisen järjestelmän merkitystä hoidon tehoon ei vielä tunneta, mannitoli saattaisi edesauttaa solunsalpaajien leviämistä aivojen solunulkoisessa tilassa glymfaattista virtausta hyödyntämällä.

Pyöriikö aivojen pesukone sittenkään?

Suurille tieteellisille hypoteeseille löytyy haastajansa, eikä glymfaattinen järjestelmä tee poikkeusta. Käytännössä jokainen glymfaattisen kierron vaihe, kuten AQP4-kanavien avulla tapahtuva nestevirtaus, valtimoiden pulsatiliteetin vaikutus nesteen liikkeeseen ja nesteen konvektiivinen virtaus aivojen parenkyymin soluvälitilassa, on kyseenalaistettu (31). On myös esitetty, että aivo-selkäydinnesteeseen infusoitujen merkkiaineiden pääsy aivokudokseen olisi koe-eläimen kuolemasta johtuva artefakti (32).

Joukko tutkimusryhmiä, Nedergaardin ryhmä etunenässä, on vastannut näihin epäilyksiin. Esimerkiksi AQP4:n osuutta tutkittiin viidessä itsenäisessä laboratoriossa ympäri maailmaa, ja kaikissa havaittiin glymfaattisen sisäänvirtauksen vähentyneen, kun hiiriltä puuttui AQP4:ää koodaava geeni (33). Koe-eläimen kuoleman aiheuttamien artefaktien välttämiseksi glymfaattisen järjestelmän tutkimuksen painopiste on siirtymässä in vivo -tekniikoihin.

Nedergaardin ryhmä on osoittanut yksittäisten mikropartikkelien liikkeen perivaskulaaritiloissa suuntautuvan aivoihin in vivo (12). Nesteen konvektiivista virtausta aivokudokseen puoltavat tutkimukset, joissa ihmisille lannepistolla aivo-selkäydinnestetilaan annettu magneettikuvauksen tehosteaine pääsee aivokudokseen nopeammin kuin olisi odotettavissa pelkästään laskennallisen diffuusionopeuden perusteella (34). Kriittisten näkökohtien lähempi tarkastelu vaatisi syvällistä menetelmäanalyysiä, joka ei mahdu katsauksemme puitteisiin tai ole sen tarkoitus.

Ihmisen glymfaattisen järjestelmän tutkimus – missä mennään?

Ihmisen glymfaattisesta järjestelmästä on saatu alustavaa näyttöä ainakin tulkitsemalla aivo-selkäydinnestenäytteiden vuorokausivaihtelua, kuolemanjälkeisillä kudosnäytteillä, positroniemissiotomografialla ja magneettikuvauksella (**TAULUKKO**) (1,35–40). Uusilla ultranopeilla toiminnallisilla magneettikuvaustekniikoilla tehdyissä tutkimuksissa hiiren aivoja huomattavasti kookkaammat ihmisaivot näyttävät sykkivän kolmen eri fysiologisen pulssiaallon tahdissa (35). Näiden pulsaatioiden ajatellaan liikuttavan aivo-selkäydinnestettä (35).

Useat muutkin koe-eläintutkimusten löydökset näyttävät pätevän myös ihmistutkimuksissa. Esimerkiksi hyvin samankaltaisia tuloksia kuin eläintutkimuksissa on saatu tarkastelemalla magneettikuvauksen tehosteaineen jakautumista idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta sairastavien potilaiden sekä aivo-selkäydinnestevuodon epäilyn vuoksi tutkittujen potilaiden aivokudoksessa ja perivaskulaaritiloissa (34).

Ihmisaivojen unenaikaisen hidasaaltoaktiivisuuden osoitettiin vastikään korreloivan

TAULUKKO. Tutkimusmenetelmät ja havainnot, jotka tukevat ihmisen glymfaattisen järjestelmän olemassaoloa (1,35–40).

Menetelmä	Tutkimuslöydökset
Aivo-selkäydinneste-näytteet	Beeta-amyloidin määrä aivo-selkäydinnesteessä lisääntyy unideprivaation tai syvän perusunen keskeytymisen seurauksena, mikä voisi viitata näiden hitaampaan glymfaattiseen puhdistumiseen (1). Toisaalta esimerkiksi valvetilan aikaisen hermosolujen suuremman aktiivisuuden seurauksena lisääntyvä beeta-amyloidin synteesi saattaa selittää löydöksen.
Histologiset näytteet kuoleman jälkeen	Histologisissa näytteissä on osoitettu Alzheimerin tautia sairastaneiden potilaiden perivaskulaaristen akvaporiinien (AQP4) määrän vähentyneen verrattuna kognitiivisesti terveisiin verrokkeihin (1).
Positroniemissiotomografia (PET)	PET-kuvissa on beeta-amyloidiin sitoutuvaa PET-ligandia käyttämällä havaittu, että beeta-amyloidin määrä aivoissa lisääntyy unideprivaation myötä (1). Toisaalta esimerkiksi valvetilan aikaisen hermosolujen suuremman aktiivisuuden seurauksena lisääntyvä beeta-amyloidin synteesi saattaa selittää löydöksen.
Magneettikuvaukset	
Tehosteainekuvaukset	Idiopaattista normaalipaineista hydrokefalusta sairastaville potilaille intratekaalisesti ruiskutetun gadoliniumtehosteen latautumista on verrattu kallonsisäisen hypotensioepäilyn vuoksi tutkittujen potilaiden magneettikuviin (1). Ensin mainituilla tehosteaine latautui verrokkeja hitaammin perivaskulaaritiloihin ja aivokudokseen, lisäksi tehosteaine poistui hitaammin. Tutkimustulokset tukevat glymfaattisen järjestelmän olemassaoloa myös ihmisellä. Ihmisen meningeaaliset imusuonet, joihin glymfaattinen nestekierto laskee, on onnistuttu kuvantamaan käyttämällä tehosteaineita (37). Veri-aivoeste voidaan avata magneettikuvausohjatusti kohdennetulla kaikukuvauksella. Tällä tekniikalla on tutkittu tehosteaineen leviämistä Alzheimerin tautia ja amyotrofista lateraaliskleroosia sairastavien potilaiden perivaskulaari- ja lukinkalvonalaistiloissa (38).
Diffuusiokuvaukset	Yhdessä tutkimuksessa aivo-selkäydinnesteen keskimääräisen diffuusionopeuden todettiin hidastuvan unideprivaation seurauksena (37). Tutkijat arvelivat tämän liittyvän vähentyneeseen aivo-selkäydinnesteen muodostumiseen valveilla oltaessa ja glymfaattisen kierron häiriöihin. Muutokset palautuivat korvausunen jälkeen.
Tilavuuskuvaukset	Ihmisaivojen tilavuuden on havaittu vaihtelevan vuorokaudenajan mukaan siten, että aivojen tilavuus oli suurimmillaan valveilla oltaessa (39). Tutkimuksessa analysoitiin takautuvasti MS-tautia sairastavien potilaiden ja iäkkäiden ihmisten pään magneettikuvia. Tulos voi selittyä yön aikana tapahtuneen glymfaattisen kierron aiheuttamalla vesipitoisuuden lisääntymisellä.
Ultranopeat toiminnalliset magneettikuvaustekniikat (esimerkiksi magneetti-resonanssienkefalografia, MREG)	MREG on kajoamaton toiminnallinen magneettikuvausmenetelmä, jolla voidaan kuvantaa koko aivot kymmenen kertaa sekunnissa. MREG-tutkimuksissa aivojen pulsaatioon, joka liikuttanee aivo-selkäydinnestettä aivoissa, vaikuttavat ainakin kardiovaskulaariset ja respiratoriset pulsaatiot (35). Vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavien potilaiden aivojen respiratorinen pulsaatio MREG:llä kuvannettuna on poikkeavaa verrattuna terveisiin ihmisiin (40). Unenaikainen hidasaaltoaktiivisuus korreloi aivojen verenvirtauksen, hapenkulutuksen ja aivo-selkäydinnesteen liikkeiden kanssa, mikä saattaa selittää perusunen hyödyllisiä vaikutuksia aineenvaihduntatuotteiden poistumiseen aivoista (36).

ajallisesti aivo-selkäydinnesteen virtauksen ja aivojen verenvirtauksen kanssa (36). Kun neuronaalinen aktiivisuus oli hidasaallon pohjalla vähäistä, väheni myös aivojen verenvirtausta ja hapenkulutusta kuvastava signaali magneettikuvassa. Aivo-selkäydinnesteen virtaus aivoihin neljännestä aivokammiosta mitattuna puolestaan lisääntyi (36). Tutkijat päättelivät ilmiön selittävän hidasaaltounen hyödyllisiä vaikutuksia esimerkiksi haitallisten aineenvaihduntatuotteiden poistamiseen aivoista (36).

Lopuksi

Tieto ihmisen glymfaattisesta järjestelmästä on vajavaista, minkä vuoksi odotusten järjestelmän vaikutuksista vakaviin aivosairauksiin tai niiden hoitoon tulee olla maltillisia. Useat tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että ihmiselläkin on glymfaattinen järjestelmä, jonka toimintaa voitaisiin edesauttaa useilla jo käytössä olevilla hoitomuodoilla.

Nähtäväksi jää, selittyykö unihäiriöiden ja

aivojen rappeumasairauksien välinen yhteys glymfaattisen kierron heikkenemisellä, jonka seurauksena haitalliset aineenvaihduntatuotteet kertyvät aivokudokseen vuosien kuluessa. Mikäli näin on, unihäiriöiden hoito syvää unta ja glymfaattista virtausta tukevilla keinoilla saattaa tulevaisuudessa olla yksi aivojen rappeumasairauksien ehkäisyn kulmakivistä. Bentsodiatsepiinien syvän unen määrää vähentävä vaikutus puolestaan saattaa heikentää glymfaattista kiertoa ja siten edesauttaa patogeneesiakin.

Glymfaattisen kierron ymmärtäminen avaa useita visioita neurologisten sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn. Kuvannammeko tulevaisuudessa kognitiivisista oireista kärsivän potilaan aivot glymfaattisen virtauksen näyttävällä ultranopealla toiminnallisella magneettikuvauksella varhaisemman ja tarkemman diagnoosin saamiseksi? Kannattaisiko vaikkapa aivokasvaimien hoidossa käytettävät intratekaaliset lääkkeet antaa iltaisin, anestesiassa tai hypertonisen nesteen kera? Tulisiko aivovamman saanut potilas nukuttaa hidasaaltoanestesiaan glymfaattisen virtauksen parantamiseksi ja sekundaarisen vaurion estämiseksi? Mikäli glymfaattinen järjestelmä täyttää odotukset myös ihmisten osalta, on järjestelmän toiminnan ymmärrys todellinen neurotieteen läpimurto. ■

* * *

Kiitämme artikkelimme sisällön ja kielen kannalta arvokkaista kommenteista professori Eija Kalsoa, apulaisprofessori Susanna Melkasta, dosentti Sari Atulaa, LT Hanna Harnoa ja LL Yasmina Siléniä sekä rahoituksesta Novo Nordisk -säätiötä, Lundbeck-säätiötä ja Euroopan Unionin Horisontti 2020 -tutkimus- ja innovaatio-ohjelmaa (Marie Skłodowska-Curie -apuraha GlymPharma 798944).

TERHI J. LOHELA, LT, anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, tutkijatohtori
Center for Translational Neuromedicine, Division of Glial Disease and Therapeutics, Kööpenhaminan yliopisto

VESA KIVINIEMI, neuroradiologi, professori
Oulu Functional Neuroimaging (OFNI), Medical Imaging, Physics and Technology
Kuvantaminen, Oulun yliopisto ja OYS

TUOMAS LILIUS, dosentti, kliinisen farmakologian erikoislääkäri, apulaisprofessori
Center for Translational Neuromedicine, Division of Glial Disease and Therapeutics, Kööpenhaminan yliopisto
Farmakologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Kliinisen farmakologian osasto, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto ja HUS

SIDONNAISUUDET
Terhi Lohela: Ei sidonnaisuuksia
Vesa Kiviniemi: Ei sidonnaisuuksia
Tuomas Lilius: Asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim ja Traficom)

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu J. Lindsberg

SUMMARY

The glymphatic system clears the brain of harmful waste during deep sleep and anesthesia

The glymphatic (glial-lymphatic) system is mainly active during deep sleep and anesthesia, and allows the passage of cerebrospinal fluid into the brain parenchyma to wash the brain of harmful endogenous metabolic waste. Cerebrospinal fluid flows from the subarachnoid space to the periarterial spaces, and enters the brain parenchyma facilitated by astrocytic aquaporin 4 (AQP4) water channels. In the brain parenchyma, metabolic waste products in the interstitial fluid mix with the cerebrospinal fluid. This solute-containing fluid then flows to the perivenous spaces and is drained from the brain through several efflux routes, including the meningeal lymphatic vessels. Impaired glymphatic flow may contribute to the pathogenesis of several chronic neurodegenerative diseases and poor recovery from traumatic brain injury and ischemic stroke. On the other hand, enhancing glymphatic flow might help to prevent neurodegenerative diseases or facilitate drug delivery to the central nervous system. Although the glymphatic system was first described in rodents, recent studies suggest that a similar system functions in the human brain.

KIRJALLISUUTTA

1. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. Lancet Neurol 2018;17:1016–24.
2. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, ym. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. Sci Transl Med 2012;4:147ra11.
3. Xie L, Kang H, Xu Q, ym. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science 2013;342:373–7.
4. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, ym. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. J Exp Med 2015;212:991–9.
5. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, ym. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. Nature 2015;523:337–41.
6. Ahn JH, Cho H, Kim JH, ym. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. Nature 2019;572:62–6.
7. Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, ym. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature 2018;560:185–91.
8. Leng Y, Musiek ES, Hu K, ym. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. Lancet Neurol 2019; 18:307–18.
9. Tithof J, Kelley DH, Mestre H, ym. Hydraulic resistance of periarterial spaces in the brain. Fluids Barriers CNS 2019;16:19.
10. Wright EM. Transport processes in the formation of the cerebrospinal fluid. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1978;83:3–34.
11. Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, ym. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. Glia 2010;58:1094–103.
12. Mestre H, Tithof J, Du T, ym. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. Nat Comm 2018;9:4878.
13. Hablitz LM, Vinitsky HS, Sun Q, ym. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. Sci Adv 2019;5:eaav5447.
14. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, ym. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. Ann Neurol 2014;76:845–61.
15. Venkat P, Chopp M, Zacharek A, ym. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies. Neurobiol Aging 2017;50:96–106.
16. Picano E, Bruno RM, Ferrari GF, Bonuccelli J. Cognitive impairment and cardiovascular disease: so near, so far. Int J Cardiol 2014;175:21–9.
17. von Holstein-Rathlou S, Petersen NC, Nedergaard M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. Neurosci Lett 2018;662:253–8.
18. He XF, Liu DX, Zhang Q, ym. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. Front Mol Neurosci 2017;10:144.
19. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, ym. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA 2009;302:627–37.
20. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, ym. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2005;4:705–11.
21. Bah TM, Goodman J, Iliff JJ. Sleep as a therapeutic target in the aging brain. Neurotherapeutics 2019;16:554–68.
22. Dijk DJ. Slow-wave sleep deficiency and enhancement: implications for insomnia and its management. World J Biol Psychiatry 2010;11:22–8.
23. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, ym. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. J Neurosci 2014;34:16180–93.
24. Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, ym Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. J Neurosci 2015;35:518–26.
25. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, ym. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures. Anesthesiology 2015; 123:937–60.
26. Benveniste H, Lee H, Ding F, ym. Anesthesia with dexmedetomidine and low-dose isoflurane increases solute transport via the glymphatic pathway in rat brain when compared with high-dose isoflurane. Anesthesiology 2017;127:976–88.
27. Plog BA, Mestre H, Olveda GE, ym. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. JCI Insight 2018;3:e120922.
28. Engelman E, Marsala C. Efficacy of adding clonidine to intrathecal morphine in acute postoperative pain: meta-analysis. Br J Anaesth 2013;110:21–7.
29. Lilius TO, Blomqvist K, Hauglund NL, ym. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs. J Control Release 2019; 304:29–38.
30. Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T, ym. Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Neurooncol 2017;131:293–300.
31. Smith AJ, Verkman AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? FASEB J 2018; 32:543–51.
32. Ma Q, Ries M, Decker Y, ym. Rapid lymphatic efflux limits cerebrospinal fluid flow to the brain. Acta Neuropathol 2019; 137:151–65.
33. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, ym. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. Elife 2018;7:e40070.
34. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, ym. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. JCI Insight 2018;3:e121537.
35. Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, ym. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity – glymphatic pulsation mechanisms? J Cereb Blood Flow Metab 2016;36:1033–45.
36. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, ym. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. Science 2019;366:628–31.
37. Benveniste H, Heerdt PM, Fontes M, ym. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states. Anesth Analg 2019;128:747–58.
38. Meng Y, Abrahao A, Heyn CC, ym. Glymphatics visualization after focused ultrasound induced blood-brain barrier opening in humans. Ann Neurol 2019; 86:975–80.
39. Nakamura K, Brown RA, Narayanan S, ym. Diurnal fluctuations in brain volume: statistical analyses of MRI from large populations. Neuroimage 2015;118:126–32.
40. Kananen J, Tuovinen T, Ansakorpi H, ym. Altered physiological brain variation in drug-resistant epilepsy. Brain Behav 2018;8:e01090.