

Upptäckt av specifika nervfibrer förklarar klådans väg i kroppen

Klåda har unika nervfibrer i huden, med en ledningshastighet som är den långsammaste bland alla idag kända nervfibrer.

Det är forskare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, som i samarbete med tyska forskare nyligen upptäckt klådfibrerna. Ökad kunskap om fibrernas egenskaper kan på sikt leda till förbättrad farmakologisk behandling för bland annat allergiker.

Omkring 70 procent av nervtrådarna i det perifera nervsystemet består av myeliniserade nervtrådar, s k C-fibrer. Deras nervändar, nociceptorer, är specialiserade på att registrera olika typer av smärtsamma retningar, exempelvis hetta, kemiska retningar eller mekanisk skada.

På institutionen för klinisk neurofysiologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala har professor Erik Torebjörk sedan 1970-talet forskat kring C-fibrernas egenskaper. Hans forskargrupp var först i världen med att visa, att det överhuvudtaget gick att registrera enstaka C-fibrers ytterst svaga nervimpulser.

Den mätmetod som utvecklats vid institutionen ligger till grund för den senaste stora upptäckten: nervfibrerna för klåda. Arbetet har bedrivits i samarbete med en forskargrupp vid universitetet i Erlangen-Nürnberg, Tyskland.

– Det har funnits olika teorier om hur klåda uppkommer. En har varit att det rört sig om ett speciellt mönster av lågfrekventa urladdningar i smärtofibrerna, säger Erik Torebjörk.

– Vi visade först att den teorin inte stämmer. Nu har vi även kunnat visa att klåda har en specifik typ av fiberreceptor, vars fysiologiska egenskaper helt stämmer överens med försökspersonens upplevelse av klåda.

In på 1980-talet trodde man fortfarande att det bara fanns en typ av C-fi-

berreceptorer, s k CMH-nociceptorer. CMH-nociceptorer svarar på värme och mekaniska stimuli, och anses vara talrika i huden.

Men nu finns fler kända nociceptorer: CH som bara svarar på värme, CM som bara svarar på mekanisk retning, samt CMiHi som varken svarar på värme eller mekanisk retning. I:et står för »insensitive». CMiHi är i oskadad vävnad »sovande» kemoreceptorer.

Med traditionella neurofysiologiska metoder med ytelektroder går det bara att mäta impulshastigheten i de snabaste, myeliniserade nervfibrerna.

C-fibrerna kräver en mer avancerad mätteknik. Fibrerna är cirka en tusendels millimeter tunna och avger mycket svaga impulser. De har en synnerligen långsam ledningshastighet, omkring 1 meter per sekund mot upp till 50 meter per sekund hos andra nervfibrer.

Vid institutionen för neurovetenskap har man utvecklat en invasiv teknik, mikroneurografi, som gör det möjligt att urskilja olika C-fibrer, dess nociceptorer och samtidigt mäta ledningshastigheten.

Hastighet avgör fibertyp

Registreringspunkten vid försöken förläggs normalt till peroneusnerven vid knäleden, där en mycket vass nålelektrod med 0,2 millimeters diameter sticks in genom huden och kopplas till en förstärkare.

Sedan söks huden på foten av med en pennliknande ytelektrod, tills forskarna hittar ett område som utlöser ett nervfibrersvar som registreras genom nålelektroden i peroneusnerven, cirka 50 centimeter från stimuleringspunkten.

– Det handlar om ytterst ömtåliga registreringar som kräver skärmade rum för att vi inte ska störas av elektriska fält från omgivningen, säger Erik Torebjörk.

Det som bekräftar att det verkligen rör sig om en C-fiber är tiden från stimulering till registrering, som är omkring en halv sekund.

För att sedan avgöra vilken typ av C-fiber det handlar om utnyttjas den för dessa nervfibrer unika egenskapen att repetitiva elektriska urladdningar ökar latensen, vilket i sin tur leder till en allt långsammare ledningshastighet. Det räcker med en enda extraimpuls för att se en klart urskiljbar latensökning.

– Olika C-fibrer har olika retningströsklar beroende på vilka stimuli de svarar på. Mikroneurografi gör det möjligt att bland många tusen C-fibrer urskilja den enstaka C-fiber som aktiveras, säger Erik Torebjörk.

En »sovande» nervfiber

Sedan tidigare kände man till att CMiHi-nociceptorn är en »sovande» nervfiberreceptor, som aktiveras av kemisk retning, t ex av kapsaicin. Väl aktiverad blir receptorn överkänslig även för andra stimuli, t ex svag värme eller mekanisk retning (J Neurosci 1995; 15: 333-41).

– Det finns förmodligen många sådana »sovande» fibrer även i höfter, ledkaplar etc, och vid en inflammation i lederna smärtar varje steg. Fibern har vaknat till liv och reagerar därför även på mekanisk belastning, säger Erik Torebjörk.

Dessa fibrer tros vara speciellt viktiga för att åstadkomma den centrala överkänslighet som leder till s k sekundär hyperalgesi. Det är ett fenomen som innebär att ett större område runt det som utsatts för själva retningen utvecklar en överkänslighet, genom en sensibilisering i centrala nervsystemet.

I jakten på »klådfibern» använde Uppsalagruppen histaminjoner, som administrerades i huden med hjälp av jontofores. CMH-nociceptorer reagerade på histamin, men bara obetydligt och det kunde inte förklara den långvariga och intensiva klåda som uppkom.

Så småningom fann forskarna en specifik typ av CMiHi-fibrer, som aktiverades kraftigt efter jontofores med histaminjoner (J Neurosci 1997; 17: 8003-8). Dessa signaler korrelerade med klådsensationen. C-fibern reagerade i begränsad utsträckning även på värme efter histaminjontofores, men inte på mekanisk stimulans.

– Efter jontoforesen dröjer det cirka en minut innan fibern börjar urladda. Sedan sker en spontanaktivitet under ganska lång tid, omkring tio minuter. Det är överensstämmande med den klådprofil som försökspersonen själv beskriver, säger Erik Torebjörk.

– Och att fibern även reagerar på värme stämmer väl med det faktum att klåda förvärras av värme.

Det gick inte att finna dessa fibrer med hjälp av normal elektrisk ytstimu-



Peter Örn
medicinsk nyhetsredaktör
Tel 08-790 34 61
Fax 08-14 57 04
E-post peter.orn@lakartidningen.se

Positiva resultat efter öppen toraxkirurgi bland äldre

Äldre människor erbjuds för sällan öppen toraxkirurgi. Och när de väl opereras har de ofta hunnit bli alldeles för dåliga.

Det anser överläkare Lars Thulin vid Universitetssjukhuset MAS, som gjort en retrospektiv studie av 129 patienter i åldern 80 år och äldre, vilka genomgått öppen toraxkirurgi.

Överläkare Lars Thulin, hjärt- och lungkliniken vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö, menar att det blivit vanligare att läkare och annan vårdpersonal ställer sig kritiska till att äldre människor erbjuds omfattande och ofta riskfylld öppen toraxkirurgi.

– Vi har därför granskat journaler för 129 patienter som behandlats postoperativt på sjukhus i Skåne, Blekinge, Halland och Småland, sedan de genomgått öppen hjärtkirurgi vid toraxkirurgen i Lund, säger Lars Thulin.

– Vid uppföljningen har också samtliga patienter eller anhöriga kontaktats telefonledes.

Patienterna i studien är mellan 80 och 91 år, med en medelålder på 81,1 år. 57 procent är kvinnor. Operationerna genomfördes 1990–1993 och ingen av de 129 patienterna hade tidigare genomgått öppen hjärtkirurgi.

Materialet är uppdelat i fyra åtgärdsgrupper: kranskärlkirurgi (31 procent), aortklaffkirurgi (31 procent), kombinerad kranskärls- och aortklaffkirurgi (28 procent), samt övrig hjärtkirurgi (10 procent), där bland an-

nat mitralisklaffkirurgi och dubbelklaffkirurgi ingår.

Resultatet visar att 30-dagarsmortaliteten var 3,1 procent (4 patienter), varav en avled i hjärtinfarkt under själva operationen.

Ytterligare 18 patienter (14 procent) avled under tiden som studien pågick (till och med juni 1994). Överlevnadstiden för denna patientgrupp var i medeltal 17,7 månader, och den primära dödsorsaken var kardiellt relaterad för 10 av patienterna (56 procent).

Bland patienter med sen mortalitet hade 39 procent haft allvarlig sjukdom före operation (försämrad funktion i njurar och andra inre organ, eller hjärtinfarkt). Majoriteten (67 procent) av dem som avled senare än 30 dagar efter operationen hade haft komplikationer under vårdtiden, främst njurinsufficiens eller hjärtinfarkt.

– Det verkar finnas ett samband mellan komplikationer under vårdtiden och sen mortalitet. Samtidigt har det varit svårt att finna ett mönster preoperativt för att kunna svara på den viktiga frågan om vilka patienter som kan förväntas klara en operation bäst, säger Lars Thulin.

När studien avslutades i juni 1994 levde fortfarande 107 (82,9 procent) av de opererade patienterna.

Studien visar, menar Lars Thulin, att äldre människor ofta klarar en avancerad hjärtoperation bättre än vad kardiologer och vårdpersonal i allmänhet tror. Även om mortaliteten – grovt räknat – är fördubblad jämfört med patienter yngre än 75 år »gav studien ett betydligt positivare resultat än vad vi hade trott».

– Prognosen vid klaffsjukdom utan operation är ju generellt sett dålig, och de flesta av dessa patienter hade utan kirurgi mycket snabbt krävt stora och upprepade vårdinsatser.

– Många kardiologer anser fortfarande att man inte ska operera symtomfria gamla människor och utsätta dem för den risk som operationen innebär. Det gör att när dessa patienter slutligen kommer till oss – då symtomen väl visat sig – är det ofta för sent. De har börjat få fibros i hjärtat och har betydligt sämre utsikter att klara sig än om operationen hade utförts tidigare, säger Lars Thulin.

Den rädsla som en del kardiologer kan känna inför att tvingas ge t ex blodförtunnande medel till äldre patienter efter en klaffoperation, är överdriven, menar Lars Thulin.

– Det har skett en utveckling inom området antikoagulation som många kardiologer inte känner till. Idag provas bland annat självkontroll, vilket innebär att patienten själv kontrollerar sina värden och justerar sina medicindoser. Det fungerar bra även för äldre patienter.

Lars Thulin anser att läkarna mer måste se till patientens biologiska ålder och inte bara till födelseår. En aspekt som blivit allt tydligare under studiens gång är också den ärftliga faktorn, en aspekt som dock inte belysts i själva studien.

– Arvet betyder oerhört mycket vid ett sådant här ingrepp; har patienten syskon eller föräldrar som blivit mycket gamla är det en faktor som helt klart talar för en god prognos efter operationen, säger Lars Thulin.

Peter Örn

tering. Det förklaras med att klådfibrerna antingen ligger förhållandevis djupt ner i huden eller har ytterst tunna förgreningar vid hudytan, med hög elektrisk stimuleringsröskel.

Vid histaminjontoforesen visar det sig att en och samma fiber kan reagera på stimulering över ett stort hudområde.

– Det kan röra sig om ett område stort som en handflata. Att det är en och samma fiber som reagerar vet vi genom fibrens unika latens, säger Erik Torebjörk.

Ledningshastigheten för klådfibrerna är endast omkring hälften av andra kända C-fibers ledningshastighet. Det kan vara en indikator för att fibrernas axon är mycket tunna.

Upptäckten av klådfibrerna har gett upphov till ett nytt forskningsområde, som på sikt kan innebära ökade möjligheter att hjälpa exempelvis allergiker.

Men först måste en mängd grundläggande frågor besvaras. Hur ser t ex allergikers klådfiberreceptorer ut i förhållande till icke-allergikers? Och finns det skillnader i utbredningen av dessa fibrer?

En av flera förutsättningar för att nå vidare är att man hittar ett relativt enkelt sätt att identifiera klådfibrerna. Erik Torebjörk tror att det finns goda möjligheter att finna någon sorts markör, utifrån det faktum att olika C-fibrer har unika latensperioder vid upprepad elektrisk stimulering.

Men ännu har bara fibrernas elektrofysiologiska egenskaper beskrivits och det är långt kvar innan kunskapen om klådfibrer eventuellt kan komma patienter tillgodo.

– Det är mycket möjligt att dessa fibrer har membranegenskaper eller axonala ledningsegenskaper som skiljer sig från andra C-fibrer, säger Erik Torebjörk.

– Kan vi öka kunskapen om vilka specifika jonkanaler som gör att dessa fibrer utmärker sig, kan det kanske i förlängningen innebära en möjlighet att skraddarsy läkemedel som selektivt påverkar impulsöverföringen i just dessa fibrer.

Peter Örn