

Schwanncellen främjar utveckling och reparation av nervceller

Sammanfattat

- Schwanncellen, som först beskrevs på 1830-talet av Theodor Schwann, kommer från neurallisten. De neurofibrom som karakteriserar von Recklinghausens neurofibromatos består av sådana celler.
- För överlevnad och utveckling är de tidiga Schwanncellsprekursorerna beroende av signaler från axoner.
- Sensoriska och motoriska nervceller behöver för sin överlevnad trofiskt stöd från tidiga Schwannceller under en del av sin utveckling.
- Schwanncellen spelar en avgörande roll för nervtrådens funktionella utveckling genom att svara för myelinisering och bildning av Ranvierska noder.
- Schwanncellen styr uppkomsten av den perifera nervens organisation genom att inducera endo-, peri- och epineurium.
- Det är axonet som via sin diameter bestämmer om Schwanncellerna skall göra myelin eller inte. Myelinet är en expansion av en Schwanncells plasmamembran virat i spiral runt axonet. Utrullat kan det mäta upp till 2 gånger 5 mm – en enorm dimension på cellnivå.
- Efter en neurotomi degenererar axonerna, men Schwanncellerna prolifererar och dedifferentierar. De stimulerar axonregeneration, bland annat genom att producera neurotrofiner.
- Schwanncellernas förmåga att stimulera regeneration av axoner och att leda axoner långa sträckor gör att perifera nervgraft är en värdefull reservdel i kliniken. Perifera nervgraft kan också locka axoner i det centrala nervsystemet att regenerera.

Under den tidiga utvecklingen har Schwannceller trofiska effekter på nervceller med utväxande axoner. Senare svarar de för bildning av myelinskidor och Ranvierska noder i perifera nervsystemet (PNS), och har därmed dramatiska funktionella effekter. I vuxna nerver samverkar Schwannceller och axo-

ner nära. Vid nervskador degenererar axonerna, men Schwanncellerna prolifererar och dedifferentierar. Schwanncellernas stimulerande egenskaper på nervväxt utnyttjas kliniskt i stor skala genom användande av nervgraft för reparation av nervskador. I dag används Schwannceller experimentellt för att befrämja regeneration av axoner i centrala nervsystemet (CNS). I morgon används de kanske kliniskt – en spännande utveckling.

Författare

CLAES HILDEBRAND
professor

CHRISTINA LILLESÅR
doktorand; båda avdelningen för cellbiologi, institutionen för biomedicin och kirurgi, Hälsouniversitetet, Linköping.

Historik

I perifera nervsystemet förekommer gliaceller i tre olika skepnader: som satellitceller, som bildar kapslar kring nervceller i ganglier, som den enteriska glian i tarmväggens nervsystem och



SERIE Gliaceller

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nummer 24/00.

som de celler som bildar skidor utmed perifera nervtrådar. Nedan kommer vi att fokusera på den nervtrådsrelaterade gliacellen som Theodor Schwann (Figur 1) beskrev på 1830-talet.

År 1872 beskrev Ranvier att en perifer myelinskada består av en fettdroppe innesluten i en Schwanncell, liksom fett i en adipocyt. Tidigare trodde många forskare att myelinskidan bildas av axonet, inte av Schwanncellen. Ända in på 1900-talet ansåg man att ett nyligen



Figur 1. Theodor Schwann (1810–1882) beskrev först de myelinbildande cellerna i perifera nerver. Han är också känd för att 1839 ha framlagt cellteorin, det vill säga teorin att hela kroppen består av celler.

myeliniserat axon täcks av ett kontinuerligt fettlager med utanpåliggande Schwannceller och att den nybildade skidan genom ytpännskrafter senare bryts ned i kortare segment åtskilda av Ranvierska noder [1]. Ännu 1948 hävdade Vizoso och Young att noderna förankrar myelinet så att det inte kan glida utmed axonerna ned i händer och fötter på grund av tyngdkraften [1]. När man några år senare klarlagt att det är noderna som genererar och propagerar nervimpulsen var Schwanncellens stora betydelse för nervsystemets funktion etablerad [2]. År 1954 visade Betty Ben Geren att Schwanncellen gör myelin genom att vira en duplikatur av sitt plasmamembran i spiral runt axonet [2].

Schwanncellen kommer från neurallisten

Alla gliaceller i perifera nervsystemet kommer från neurallisten (»neural crest»). Vävnader som härrör från neurallisten medverkar vid vissa sjukdomar, »neurocristopathies». Den mest typiska är von Recklinghausens neurofibromatos där pigmenterade fläckar i huden förekommer tillsammans med tumörer som består av Schwannceller – neurofibrom. Neurallisten är också inblandad i uppkomsten av neuroblastom, pheochromocytom och vissa endokrina tumörer samt Sturge–Webers sjukdom [3].

Utvecklingen från neurallistceller till Schwanncellsprekursorer och sedan till mogna Schwannceller styrs delvis

Några viktiga strukturella myelinproteiner i perifera nervsystemet [14]

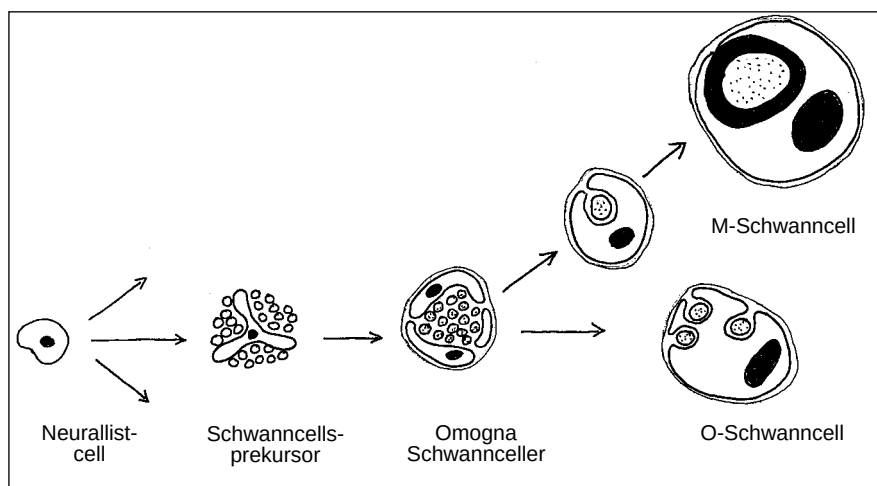
»Myelin basic protein», MBP, utgör 18 procent av allt myelinprotein. Man tror att MBP är lokaliserat till den cytoplasmatiske membranytan motsvarande »major dense line» (Figur 6). MBP-genen är en del av ett större genetiskt lokus – en gen i genen. Detta lokus som kallas Golli-MBP-genen har ett mycket komplicerat splitsningsmönster och delar av den uttrycks även i immunsystemet. Hos musmutanten »shiverer» är MBP-genen utslagen. CNS-myelinet är svårt underutvecklat, men myelinet i perifera nervsystemet är relativt normalt. Man tror att andra proteiner, till exempel P0, kan ersätta MBP i perifera nervsystemet. Hos människa är MBP-genen belägen i kromosom 18.

»Myelin associated glycoprotein», MAG, utgör 0,1 procent av alla myelinproteiner och finns i myelinets cytoplasmasträngar. Strukturen och lokaliseringen tyder på att MAG medierar homotypisk (glia–glia) och heterotypisk (glia–axon) celladhäsion. MAG är släkt med celladhäsionsmolekylerna N-CAM och L1 och anses spela en roll vid vissa perifera neuropatier hos människa. Genen finns i kromosom 19.

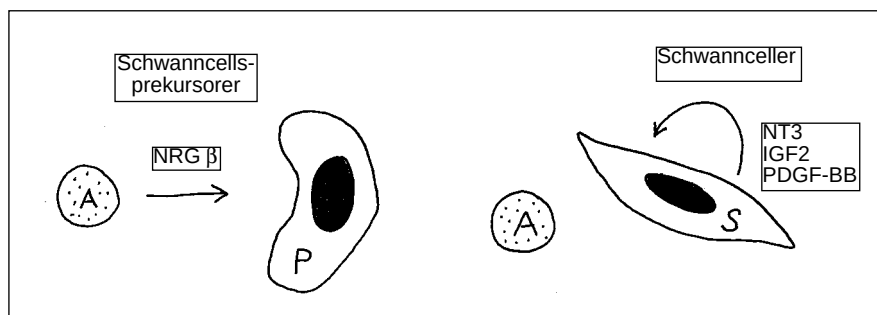
P0-proteinet, P0, är ett transmembranöst protein som utgör mer än 50 procent av alla myelinproteiner och medierar adhesion mellan angränsande myelinlameller motsvarande de extracellulära membranytorna (Figur 6). Möss som är homozygota för en defekt P0-gen utvecklar tremor och får släpande bakben samt perifer neuropati. En autosomal dominant mutation i den humana P0-genen i kromosom 1 leder till en ärftlig perifer neuropati – Charcot–Marie–Tooths sjukdom typ 1B. En total brist på P0 kan ligga bakom den sällsynta Déjerine–Sottas neuropati.

P2-proteinet, P2, är ett basiskt protein som hos råttan och mus utgör mindre än en procent av alla myelinproteiner. Det medierar adhesion mellan myelinlameller motsvarande de cytoplasmatiske membranytorna (Figur 6). Det faktum att P2-proteinet är inblandat i experimentell allergisk neurit hos försöksdjur har väckt stort intresse. P2-proteinet tillhör FABP (fatty acid binding proteins), en evolutionärt gammal och högradigt bevarad familj av proteiner, och kan vara involverat i hanteringen av lipider i myelinskidan.

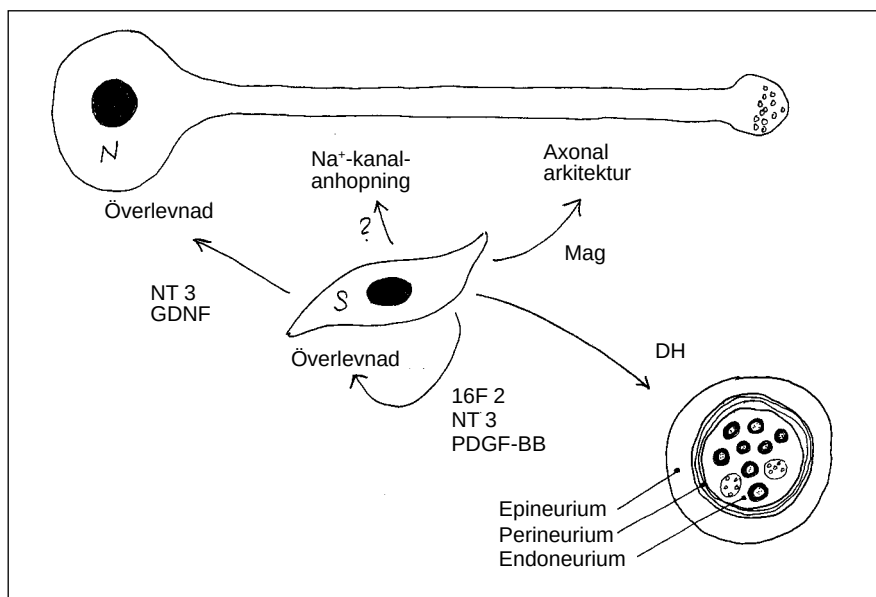
»Peripheral nervous system myelin protein 22», PMP 22, ett glykoprotein som utgör 5–10 procent av alla myelinproteiner, finns i kompakt myelin. Ett par mutationer i PMP 22-genen hos mus, Trembler och Trembler-J, ger hos heterozygoter svår hypomyelinisering. Hos homozygoter saknas perifert myelin. Hos människa är PMP 22-genen belägen i kromosom 17. En duplikation av genen ger Charcot–Marie–Tooths sjukdom typ 1A: dys- och demyelinisering, hypertrofiska Schwannceller och »onion bulb»-formationer. Patienter med insufficiens av genen är överkänsliga för tryck, vilket ger återkommande demyelinisering av tryckpåverkade perifera nerver.



Figur 2. Schwanncellens utveckling sker i tre steg. De tidiga migrerande neurallistcellerna utvecklas till Schwanncellsprekursorer. I ett andra steg bildas omogna Schwannceller. I ett tredje steg bildas de differentierade fenotyperna: O-Schwannceller och M-Schwannceller.



Figur 3. Under utvecklingen är Schwanncellernas prekursorer (P) först beroende av parakrin tillförsel av β -neuregulin (NRG β) från axoner och etablerar senare (neonatalt) autokrina system som agerar parallellt. Hos äldre nerver befrämjar de autokrina signalerna de mogna Schwanncellernas (S) överlevnad även utan axoner. De autokrina signalerna innefattar NT3, IGF2 och PDGF-BB.



Figur 4. Bilden sammanfattar Schwanncellens (S) styrande funktioner under nervernas utveckling. Den befrämjar de motoriska och sensoriska nervcellernas överlevnad under utvecklingen (bland annat via NT3 och GDNF), den inducerar och vidmakthåller anhopningar av Na⁺-kanaler i axonmembranet (agens okänt), den påverkar axonets arkitektur under utvecklingen samt hos adulta (bland annat via MAG), den inducerar under utvecklingen bildning av nervens bindvävskompartiment (bland annat via DH, »Desert hedgehog») och den styr sin egen överlevnad medelst autokriner mekanismer (bland annat via IGF2, NT3 och PDGF-BB).

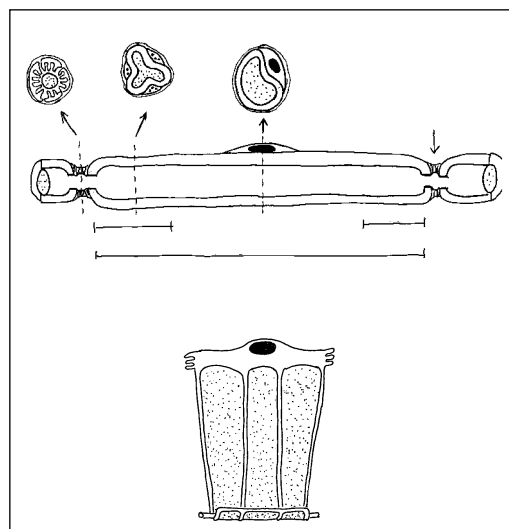
av axonerna (Figur 2). För sin överlevnad och utveckling till Schwannceller är prekursorcellerna beroende av överlevnadssignaler från axonerna i form av neuregulin som verkar på specifika receptorer (Figur 3). Hos råttan differentierar omogna Schwannceller till icke myelinbildande (O-Schwannceller) och myelinbildande Schwannceller (M-Schwannceller) från och med födelsen (Figur 2), och detta styrs av axonerna. Hos M-Schwannceller uppregleras generna för myelinproteiner (Faktaruta), medan andra, till exempel generna för »neural cell adhesion molecule» (N-CAM), p75 och »glial fibrillary acidic protein» (GFAP), nedregleras. Man har också hittat ett par transkriptionsfaktorer (OCT6, EGR2) som är inblandade i regleringen av Schwanncellens myelinbildning, men bilden är långt ifrån klar [4].

Påverkar nervcellsöverlevnad, styr nervträdens utveckling

Hos möss som saknar Schwannceller dör flertalet sensoriska och motoriska nervceller före födelsen. Sensoriska och motoriska nervceller är således beroende av trofiskt stöd från tidiga Schwannceller (Figur 4). Sensoriska nervceller hålls först vid liv av trofiska faktorer från Schwanncellerna, för att senare, när kontakt med perifera målorgan etablerats, stöddas av trofiska faktorer från dessa. Motoriska nervceller som saknar Schwannceller dör i ett senare skede samtidigt med innervationen av musklerna. I vuxna nerver befrämjar »ciliary neurotrophic factor» (CNTF)

tillsammans med »leukaemia inhibitory factor» (LIF) överlevnad av motoriska nervceller [4]. Mot bakgrund av dessa och andra fynd letar man nu efter fler överlevnadsfaktorer från Schwannceller.

Schwannceller styr också utvecklingen av de Ranvierska noderna (Figur 4 och 5). M-Schwanncellens paranodala utskott har spänningsberoende jonkanaler, och samma del av Schwanncellen uttrycker connexin 32, en komponent i



Figur 5. Schwanncellens anatomi. Den övre bilden visar en myelinskida mellan två Ranvierska noder. Hela axon-myelinkomplexet mellan noderna kallas internod. De nodnära delarna av internoden kallas paranoder. Bilden visar också tvärsnitt i höjd med en nod och en paranod samt mitt i internoden. Den nedre bilden visar schematiskt hur myelinskidan ter sig uttullad. Lägga märke till att det kompakta myelinet (prickat) kantas och genomkorsas av cytoplasmasträngar.

»gap junctions», samt vissa adhesionsmolekyler. Det paranodala axonmembranet innehåller ett glykoprotein (caspr eller paranodin) som sannolikt medverkar till att fästa myelinskidan vid axonet. I det nodala axonet finns proteinet ankyrin samt adhesionsmolekyler som tillsammans med ankyrin bildar cytoskelettförankrade transmembranösa strukturer i nodmembranet. Man tror också att ankyrin förankrar spänningsberoende Na⁺-kanaler i nodmembranet. Bildningen av membrandomäner med hög förekomst av Na⁺-kanaler framkallas av ännu oidentifierade molekyler från Schwannceller. Dessa celler ser också till att sådana domäner normalt bara finns i noderna. Man har vidare funnit att signaler från M-Schwannceller reglerar fosforeringen av neurofilament och på så sätt påverkar axonets diameter. Axoner som berövats sådan påverkan har en minskad diameter (Figur 4) [4].

Styr bildning av perineurium, reglerar egen överlevnad

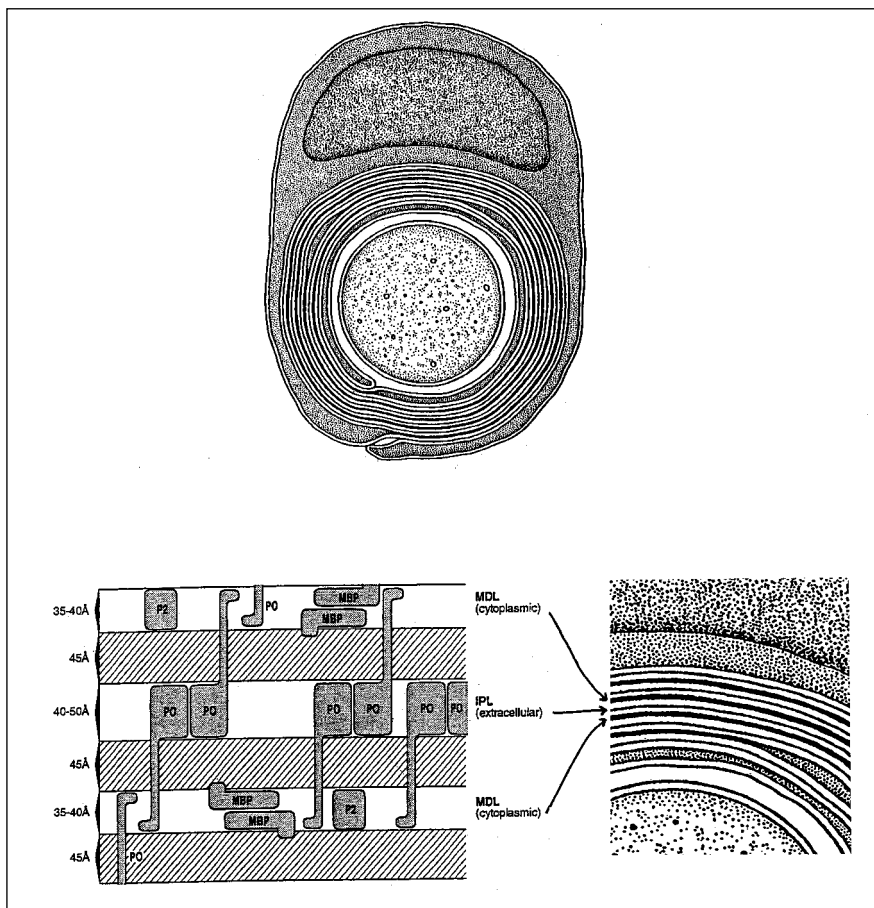
I fetala och tidigt postnatala nerver utöndrar Schwanncellerna signalmolekylen »Desert hedgehog», som får omgivande mesenchymala celler att organisera sig och bilda endo-, peri- och epineurium (Figur 4). En nerv som utvecklas utan Desert hedgehog blir oorganiserad och saknar perineurial barriär [4].

Mogna Schwannceller överlever länge utan axonal kontakt. Eftersom effektiv regeneration av axoner bara kan ske i en Schwanncellsmiljö är detta en viktig sak, med relevans för behandling av perifer nervskada med nervgraft.

Mogna Schwannceller överlever denervation genom att aktivera en autokrin mekanism – de stimulerar sin egen överlevnad med en cocktail av faktorer som inkluderar »insulin like growth factor 2» (IGF2), »platelet derived growth factor BB» (PDGF-BB) och NT3 (Figur 3 och 4) [4].

I vuxen nerv bestämmer axon över Schwanncell...

I en vuxen nerv är O-Schwannceller associerade med 1–30 tunnna ($d \leq 1 \mu m$), mestadels nociceptiva och autonoma axoner. En och samma O-Schwanncell kan innehålla både autonoma och sensoriska axoner. Antalet axoner per cell är omvänt relaterat till axonstorleken. O-Schwanncellernas plasmamembran har invaginationer som var och en i regel inrymmer ett axon (Figur 2). En sträng av O-Schwannceller och tillhörande axoner innesluten i ett gemensamt basalmembran utgör en så kallad Remakbunt. Omyelinini-



Figur 6. Den övre bilden visar en M-Schwanncell och associerat axon. Observera myelinets struktur med alternerande »major dense lines» motsvarande membranets cytoplasmaytor (kraftiga mörka linjer) och »minor dense lines» motsvarande extracellulärutrymmet (svagare mörka linjer). Den nedre delen av bilden visar hur man tänker sig att myelinproteinerna P0, P2 och MBP är infogade i lamellstrukturen. P0 antas binda samman membranernas extracellulära ytor och P2 och MBP tros sammanfoga membranernas cytoplasmatiske ytor (MDL=major dense line, IPL=intraperiod line/minor dense line).

serade axoner kan växla mellan angränsande Remak-buntar, så kallat criss-crossing. Associeringen med Schwannceller tycks inte vara viktig för omyeliniserade axoners förmåga att leda impulser, och dess biologiska betydelse återstår att utreda [5, 6].

Varje M-Schwanncell är associerad med ett grovt axon ($d = 1\text{--}15\ \mu\text{m}$), och cellens huvuduppgift är att bilda och vidmakthålla ett gigantiskt levande membranveck som är upprullat i spiralmyelinskidan. M-Schwanncellen kan tävla med nervcellen när det gäller membrannytta. Dess anatomi och tillhörande nomenklatur framgår av Figur 5. Den utrullade skidan har formen av en parallelltrapets, med cellkroppen belägen i ena kanten. Den kompakta myelinskidan kantas och genomkorsas av cytoplasmaträngar. Axonet optimerar Schwanncellens geometri för snabb impulsledning genom att anpassa myelintjockleken och myelinlängden till axonets diameter. En myelinskidans längd ökar med axondiametern, från cirka $100\ \mu\text{m}$ upp till maximalt $2\ 000\ \mu\text{m}$. Antalet myelinlameller varierar från något tiotal hos de minsta axonerna till cirka 150

hos de största. Längden av den utrullade spiralen är 2–3 gånger längden av myelinskidan från en nod till nästa. En 2 mm lång skida kan utrullad bestå av en upp till 5 mm lång myelinspiral (Figur 5). En Schwanncell i en vuxen nerv kan växla från O-fenotyp till M-fenotyp och vice versa om dess axon ändrar diameter. Om en M-Schwanncell associerat med ett grovt axon förlorar detta och i stället genom regeneration får hand om ett tunt axon kan den byta fenotyp. Det är alltså axonet som bestämmer om Schwanncellen skall göra myelin eller inte [6].

...och Schwanncellen bestämmer över axonet

Vid de Ranvierska noderna bildar Schwanncellen en komplex paranodal apparat med mikrovilli och ansamlingar av mitokondrier (Figur 5) [7]. Impulsen hoppar från nod till nod, så kallad saltatorisk konduktion. Detta går fort och är energisnålt då noder har en mycket liten membranytta. Den metaboliska kostnaden för impulsaktivitet uppstår när Na^+ - och K^+ -joner som strömmat in i och ut ur axonet skall

pumpas tillbaka efter aktiviteten. Ju mer membran som aktiverats, desto längre tid tar det och desto mer energikrävande är det.

Bläckfiskens omyeliniserade jätteaxon ($d = 0,5\text{--}1\ \text{mm}$) som leder med hastigheten 30 m/sekund förbrukar 5 000 gånger mer energi och tar 15 000 gånger mer plats än ett myeliniserat grodaxon med samma ledningshastighet [8]. Axonet utvecklar dessa funktionellt överlägsna egenskaper genom att Schwanncellen är dess trogna partner. Schwannceller har spänningsberoende Na^+ -kanaler av nervcellstyp som inte medverkar till impulsledning. En hypotes är att dessa kanaler överförs till det nodala axonmembranet [9]. Schwannceller har också flera typer av spänningsberoende K^+ -kanaler. Kanske buffrar dessa kanaler de kaliumjoner som under impulsaktivitet ansamlas i det periaxonala rummet [10].

Schwanncell och axon har nära kontakt

Det extracellulära rummet mellan myelinskidans lameller skiljs från det allmänna extracellulära rummet och från det periaxonala rummet av »tight junctions» som M-Schwanncellen bildar med sig själv. I de två paranoderna bildar M-Schwanncellen och axonet alldeles intill noden en säregen intercellulär fog (Figur 5) som förankrar myelinskidan vid axonet, isolerar perinodala rummet från periaxonala rummet, delar axonmembranet i domäner med olika förekomst av jonkanaler och/eller medierar utbyte av molekyler mellan axon och Schwanncell [11]. För att associera med axonet använder Schwanncellen bland annat adhesionsmolekylerna E-cadherin, N-cadherin, N-CAM, NgCAM, L1, cytactin och MAG. N-CAM och NgCAM uttrycks hos O-Schwannceller men inte hos M-Schwannceller. Efter nervskada uppreglas båda molekylerna hos alla Schwannceller, och efter regeneration återställs den normala bilden. Dessa molekyler uttrycks alltså maximalt när Schwanncellen behöver etablera axonkontakt, tidigt under utvecklingen och under regeneration efter skada [4, 12, 13].

Myelinet stöttas av cytoskelettet

Myelin har en annan kemisk sammansättning än Schwanncellens plasmamembran. Fett utgör 70–80 procent av torrvikten och resten består av olika strukturella proteiner (Figur 6, Faktaruta) och flera enzymer. Kontakt med rätt sorts axon utlöser uttryck av myelinproteiner och förlust av sådan kontakt ger nedreglering av dessa gener i Schwanncellen. Axonet påverkar också Schwanncellens bildning av fetter. Tidi-

ga observationer tydde på att myelin var metaboliskt inert. Nu vet vi att myelin-komponenter har en metabol omsättning och att myelin innehåller enzymer. I CNS-myelin finns det mer än 40 olika enzymer och ett antal receptorer, jonkanaler och mekanismer för signaltransduktion. När det gäller perifera nervsystemets myelin vet vi mindre [14].

Schwanncellens extrema geometri ställer krav på cytoskelettet. Hos O-Schwannceller är GFAP det dominerande intermediära filamentet och hos M-Schwannceller är det vimentin. M-Schwannceller sysslar mycket med membranrörelser, och här medverkar mikrofilament, bland annat aktin och myosin som finns i myelinets alla cytoplasmasträngar och som fäster vid membranet via »myelin associated glycoprotein», MAG.

Myelinbildande celler med en extra MAG-gen eller en utslagen MAG-gen visar en abnorm spiralisering. För myelinbildning krävs att det finns ett basalmembran som M-Schwannceller kan interagera med via integriner eller proteoglykaner kopplade till cytoskelettet. M-Schwanncellens storlek och komplexitet kräver en effektiv transport av organeller och molekyler. Detta sköts av mikrotubuli och associerade molekyler motorer, bland annat kinesin. Nybildade proteiner sorteras till specifika bärarvesikler och transporteras snabbt, millimetervis i cytoplasmasträngarna, till olika membrandomäner. För ett myelinprotein, MBP (myelin basic protein), sker i stället en långsam translokation av ribosomer och mRNA till ett område i närheten av slutdestinationen. Där bildas MBP och inkorporeras i myelinet inom några minuter. Mikrotubuli bidrar också till att nybildat fett hamnar rätt i myelinet eftersom de organiserar det fettbildande agranulära endoplasmatiske retiklet [15].

Schwannceller vägleder regenererande axoner

Partnerskapet mellan Schwannceller och nervceller illustreras av skeendet efter axonskada. Efter en neurotomi degenererar axoner och myelinskidor distalt om skadan. Befintliga Schwannceller och invaderande hematogena makrofager bryter ned axonrester och myelinfragment [5]. De distala Schwanncellerna prolifererar sedan under några veckor. Dennerverade M-Schwannceller byter fenotyp, de växlar från vimentin till GFAP och drar ned syntesen av myelinkomponenter till mycket låga värden. Det basalmembran som omger varje axon-Schwanncells-enhet bevaras i distala stumpen, och de dennerverade Schwanncellerna bildar så kallade Büngnerska

band som är en bra miljö för regenererande axoner.

Schwanncellerna stimulerar regeneration genom ökad produktion av extracellulär matrix [12], ökat uttryck av adhesionsmolekyler [16] och produktion av neurotrofiner. Produktion av »nerve growth factor» (NGF) slås på inom timmar, av »brain derived neurotrophic factor» (BDNF) inom dagar och av neurotrofin-3 (NT-3) inom veckor efter skada. Schwanncellerna presenterar neurotrofinerna för regenererande axoner som tar upp dessa och växer vidare [17, 18]. Büngnerska band som bildats efter degeneration av myeliniserade axoner attraherar regenererande axoner starkare än band som bildats genom degeneration av omyeliniserade axoner. Regenerande axoner föredrar därför att växa in i grenar som tidigare innehållit många myeliniserade axoner. Efter skada på vagusnerven växer till exempel de parasympatiska axonerna gärna in i den starkt myeliniserade nervus recurrens och hamnar i larynx, så kallad aberrant regeneration

Axoner som växer ut efter skada är alltid associerade med Schwannceller. Axoner som regenererar längs Büngnerska band växer cirka 3 mm per dag [19]. Om den distala stumpen saknar levande Schwannceller, till exempel efter en frysskada, åtföljs axonerna av celler som migrerar från proximala stumpen, och de växer långsamt (0,2 mm per dag).

I den motoriska ändplattan samverkar Schwannceller och axoner nära. Vid normal aktivitet frisätter axonet acetylkolin som påverkar receptorer på Schwanncellen. Om axonet degenererar upphör denna aktivitet. Schwanncellen reagerar med att sända utskott till ändplattor på innerverade muskeltrådar i närheten. Utskotten initierar där bildning av »axonal sprouts» och leder dessa till den dennerverade ändplattan som reinnerveras. Schwanncellen är en ledare, inte en efterföljare vid regeneration [19, 20]. Regenererade nerver myeliniserar redan några veckor efter skadan. Också efter demyelinisering av en perifer nerv får axonerna snabbt nya myelinskidor. Eftersom det inte sker någon längdtillväxt av regenererade eller remyeliniserade axoner är de nybildade skidorna abnormt korta [2].

Schwanncellen viktig reservdel

Perifera nervgraft med Büngnerska band, ofta hämtade från nervus suralis, används i klinisk rutin när det efter nervskada finns ett avstånd mellan distal och proximal stump. Experimentellt kan nervgraft också användas för att stimulera regeneration av CNS-axoner. Om ett perifert nervgraft placeras intill skadade CNS-axoner kan dessa ta

sig in i graftet och växa långa sträckor [16]. En klinisk applikation av detta är den behandling av rotavulsjoner som Thomas Carlstedt skriver om i en annan artikel i denna serie. Hos råttor har axoner kunnat ledas med ett nervgraft från näthinnan till relevanta delar av hjärnan så att en fungerande pupillreflex föreläggat efter ett par månader [16].

Referenser

1. Young JZ. History of the shape of a nerve fibre. In: Le Gros Clark WE, ed. *Essays on growth and form*. Oxford: Clarendon Press, 1945: 41-93.
2. Hildebrand C, Bowe CM, Nilsson Remahl I. Myelination and myelin sheath remodelling in normal and pathological PNS nerve fibres. *Prog Neurobiol* 1994; 43: 85-143.
3. Ziller C, Le Douarin N. The neural crest in nerve development. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Saunders, 1993: 230-43.
4. Jessen KR, Mirsky R. Schwann cells and their precursors emerge as major regulators of nerve development. *Trends Neurosci* 1999; 22: 402-10.
5. Gould RM, Jessen KR, Mirsky R, Tennekoon G. The cell of Schwann: An update. In: Martenson RE, ed. *Myelin: biology and chemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 123-71.
6. Bunge RP, Fernandez-Valle C. Basic biology of the Schwann cell. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 44-57.
7. Berthold CH, Rydmark M. Morphology of normal peripheral axons. In: Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK, eds. *The axon*. New York: Oxford University Press, 1995: 13-48.
8. Hildebrand C, Remahl S, Persson H, Bjartmar C. Myelinated nerve fibres in the CNS. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 319-84.
9. Sontheimer H, Ritchie M. Voltage-gated sodium and calcium channels. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 202-21.
10. Duffy S, Fraser D, MacVicar BA. Potassium channels. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 185-202.
11. Rosenbluth J. Glial membranes and axoglial junctions. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 613-33.
12. Martini R. Expression and functional roles of neural surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration. *J Neurocytol* 1994; 23: 1-28.
13. Neuberger TJ, De Vries GH. Axonal contact as a determinant of oligodendrocyte and Schwann cell function. In: Martenson RE, ed. *Myelin: biology and chemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 173-97.
14. Newman S, Saito M, Yu RK. Biochemistry of myelin proteins and enzymes. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 535-54.
15. Kidd GJ, Trapp BD. Cytoskeletal organization of myelinating Schwann cells. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuroglia*. New York: Oxford University Press, 1995: 634-49.
16. Gilmore SA, Sims TJ. Glial cells and regeneration in the peripheral nervous system. In: Kettenmann H, Ransom B, eds. *Neuro-*

glia. New York: Oxford University Press, 1995: 829-42.

17. Funakoshi H, Frisén J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VMK et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol* 1993; 123: 455-65.
18. Heumann R, Lindholm D, Bandtlow C, Meyer M, Radeke MJ, Misko TP et al. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration and regeneration: role of macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8735-9.
19. Son YJ, Thompson WJ. Schwann cell processes guide regeneration of peripheral axons. *Neuron* 1995; 14: 125-32.
20. Son YJ, Thompson WJ. Nerve sprouting in muscle is induced and guided by processes extended by Schwann cells. *Neuron* 1995; 14: 133-41.

Summary

Schwann cells promote development and repair of nerve cells

Claes Hildebrand, Christina Lillesaar

Läkartidningen 2000; 97: 3168-73.

During early development Schwann cells have trophic effects on neurons with outgrowing axons. Later these cells are responsible for myelination and formation of nodes of Ranvier in the peripheral nervous system, a developmental process with considerable functional significance. In adult nerves, Schwann cells and axons cooperate closely. After nerve injuries, axons degenerate while Schwann cells proliferate and dedifferentiate. The stimulating effects these cells have on axonal regeneration are exploited clinically through the use of nerve grafts for repair. Schwann cells are used experimentally to enhance regeneration of axons in the central nervous system. Tomorrow this may be used clinically – an exciting development.

Correspondence: Claes Hildebrand, Division of Cell Biology, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, SE-581 85 Linköping, Sweden.

E-mail: Claes.Hildebrand@mcb.liu.se

Se även medicinsk kommentar
i detta nummer.

Medicinska åtgärder utan bevisat värde



Koppling och åderlåtning är två åtgärder med tveksamt medicinskt värde. Illustrationen »Kopster» från 1695 är utlånad av Medicinhistoriska museet, Stockholm.

Inbjudan till skribenter att komma med bidrag till ny serie

Utvärdering av behandlingar, diagnostiska metoder, och läkemedel intar en central plats i den medicinska litteraturen och debatten. Bevisbördan avseende effektivitet och säkerhet har successivt ökat men denna skärpta granskning gäller oftast ej redan etablerade metoder. Det leder ibland till att behandlingsformer och diagnostiska tekniker med tveksamt värde fortsätter att användas även när mer effektiva alternativ finns.

Har Du i Din verksamhet stött på *medicinska åtgärder* vars värde är tveksamt eller rent av helt obevisat och som Du inte tycker borde fortsätta att användas?

Vi publicerar gärna Ditt inlägg, utformat enligt följande riktlinjer:

Du kan skriva om en terapi, diagnostisk metod, läkemedel, eller sjukvårdsrutin. Bidraget bör vara utformat som en kort vetenskaplig artikel med referenser som klart stödjer slutsatserna.

Lämpligt omfång är 800 ord och fem referenser, bifoga gärna en bild eller figur. Artikeln får ej överstiga 1 000 ord, referenserna inräknade.

Välkommen med ditt bidrag!

Josef Milerad
medicinsk redaktör
E-post: josef.milerad@lakartidningen.se

Jan Lind
debattredaktör
E-post: debatt@lakartidningen.se