

Oligodendrocytens nyckelroll

Har central betydelse för CNS utveckling och normala funktion samt vid myelinrelaterade sjukdomar

Sammanfattat

- Oligodendrocyten, den myeliniserande cellen i CNS, försörjer under utvecklingen axon med myelin, en elektrisk isolering som ökar impulsledningshastigheten.
- Del Rio Hortega klassificerade 1928 oligodendrocyter morfologiskt i fyra subpopulationer, typ 1–4. Senare forskning har visat att denna morfologiska heterogenitet även har en molekylär motsvarighet.
- Olika mekanismer har föreslagits kunna påverka regleringen av antalet oligodendrocyter under utvecklingen: ett förutbestämt antal celledelningar, en återkopplingsmekanism då en kritisk celldensitet uppnås eller konkurrens om lokala överlevnadsfaktorer. Detta leder till en exakt matchning mellan antal myelinskidor och myelinkompetenta axon.
- Myelinet består till 70–80 procent av lipider. Resten är proteiner, där de vanligaste myelinproteinerna är »myelin basic protein» och »proteolipid protein». Genmanipulerade djur har ökat kunskapen beträffande myelinisering samt funktionen hos myelinproteiner.
- Den vanligaste myelinrelaterade sjukdomen är multipel skleros (MS), som karaktäriseras av fokal inflammation, demyelinisering samt axonpatologi.
- Nervsystemet är det organ som oftast drabbas av arvetäta metaboliska sjukdomar. Två exempel är Krabbes sjukdom och metakromatisk leukodystrofi, som framför allt drabbar områden med typ 1- eller typ 2-oligodendrocyter, vilket innebär att Hortegas indelning kan ha en klinisk betydelse.
- Forskning kring myelinrelaterade sjukdomar fokuserar på att stimulera remyelinisering av demyeliniserade områden, till exempel genom transplantation av myeliniserande celler eller stimulering av endogena oligodendrocyter.

Myeliniseringen är en betydelsefull del av det centrala nervsystemets utveckling. Oligodendrocyten är den cell som försörjer nervtrådarna med det

Författare

EMMA S ANDERSON

med kand, doktorand, institutionen för biomedicin och kirurgi, Hälsouniversitetet, Linköping

CARL BJARTMAR

läkare, med dr, Department of neurosciences, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA.

isolerande myelinet. Det metaboliskt aktiva myelinet utgör bortåt hälften av den vita substansen, som i sin tur utgör cirka hälften av hjärnans volym. Myelinet minimerar mängden aktivt axonmembran samt gör tunna trådar till snabba impulsledare, vilket sparar energi och utrymme. Myeliniseringen innebär således uppenbara funktionella fördelar, men det finns också nackdelar – en rad myelinrelaterade sjukdomar som idag saknar kurativ behandling. Växande kunskap om oligodendrocytens normala biologi, om dess interaktion med axoner samt om experimentell demyelinisering och re-



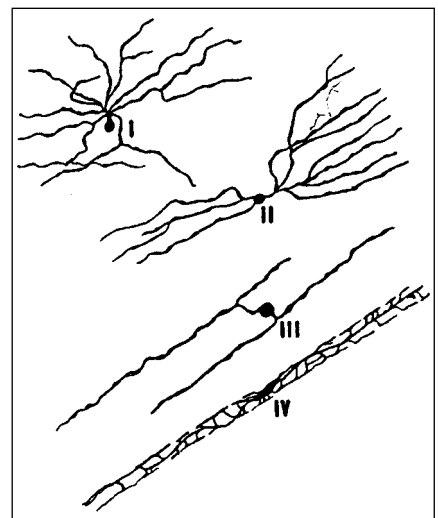
SERIE Gliaceller

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nummer 24 och 26–27/00.

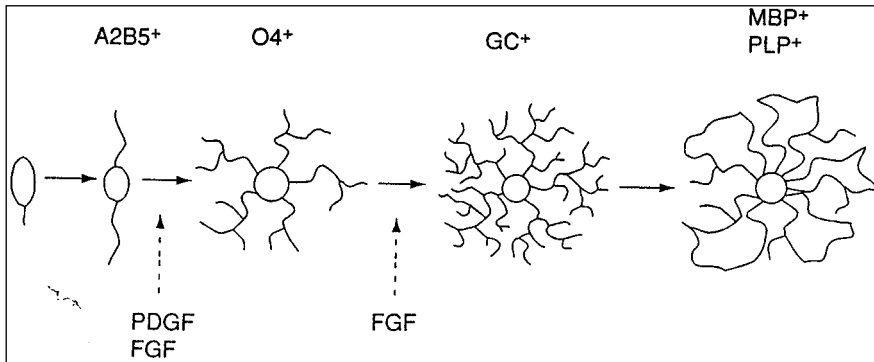
myelinisering öppnar nya möjligheter för terapi.

Del Rio Hortega – pionjär

Den tyske neuropatologen Virchow, som myntade begreppet neuroglia, beskrev i mitten av 1800-talet förekomsten av myelin i CNS. Den myelinbildande cellen i CNS, oligodendrocyten, studerades och namngavs under tidigt 1900-tal av spanjoren Del Rio Hortega [1]. Hortega fann fyra morfologiskt di-



Figur 1. Del Rio Hortegas fyra typer av oligodendrocyter. Typerna 1 och 2 har flera utskott, typ 3 har ett fåtal utskott och typ 4 endast ett utskott. (Ur Norton WT, ed. Oligodendroglia. New York & London: Plenum Press.)



Figur 2. Oligodendrocytens utvecklingslinje. A2B5, O4, GC, MBP samt PLP är molekyler som används som markörer för att identifiera de olika stadierna. PDGF och FGF är tillväxtfaktorer som har förmåga att påverka utvecklingen [6].

stinkta subgrupper, typ 1–4 (Figur 1). Typ 1 och 2 har flera utskott, medan typ 3 och 4 har ett fåtal utskott. Han ansåg att typ 4 har en struktur som påminner om Schwanncellen. Senare forskning har visat att varje oligodendrocyt av typ 1 och 2 relativt sent under utvecklingen myeliniserar många axoner som hos den vuxna individen har små diametrar. Indirekta beräkningar visar att en sådan oligodendrocyt kan förse upp till 50 axoner med myelinskidor via sina många utskott. Termen oligodendrocyt, som betyder »en cell med få utskott», kan således vara missvisande. Varje cell av typ 3 och 4 myeliniserar tidigt under utvecklingen ett eller ett fåtal axoner, som kommer att få relativt stora diametrar. Bildning och vidmakthållande av myelinskidor via utskott ställer således exceptionella krav på cellen beträffande bland annat syntes och sortering av proteiner samt intracellulär transport. Detta gör den högspecialiserade oligodendrocyten intressant som modell för studier av mer generella cellulära mekanismer. Den allmänt rådande uppfattningen har länge varit att oligodendrocyterna utgör en homogen cellpopulation, men nya data bekräftar Hortegas indelning och tyder på att den har klinisk relevans (se nedan) [1–4].

Ursprung och differentiering

Oligodendrocytpopulationen passerar under utvecklingen ett antal steg som karaktäriseras av typiska antigenuttryck och specifika svar på tillväxtfaktorer (Figur 2). Man urskiljer tre faser:

1. Uppkomst och migration: De tidigaste cellerna i utvecklingslinjen, prekursorcellerna, utvecklas från det neuroepitel som omger centralkanalerna och ventrikelsystemet. Bildandet av prekursorceller är beroende av signaler från notokorden, ventralt om neuralröret. Det första stadiet är en bipolar cell (O-2A) som sedan migrerar till aktuella målområden inom CNS. O-2A-cellen kan märkas med en antikropp (A2B5)

som binder till en gangliosid i cellmembranet [5, 6].

2. Proliferation: När prekursorcellerna har migrerat till sina målområden följer en intensifierad proliferation. O-2A-cellen prolifererar som svar på PDGF (platelet derived growth factor), och kan identifieras med antikroppar mot PDGF α -receptorn. En annan tillväxtfaktor, FGF (fibroblast growth factor), kan i sin tur uppreglera uttrycket av PDGF α -receptorn. Neurotrofin-3 är ytterligare en faktor som kan vara av betydelse under proliferationen. Cellerna utvecklar fler utskott och kan identifieras med antikroppen O4, som binder till en sulfatid i membranet [5, 6].

3. Differentiering: När proliferationsintensiteten avtar följer differentiering till mogna oligodendrocyter och uttryck av myelinkomponenter som GC (galactocerebrosid), PLP (proteolipid protein) och MBP (myelin basic protein). Under denna fas sker även den initiala oligodendrocyt–axonkontakten. Tyreoideahormon har förmågan att intensivföra differentieringsprocessen [5, 6].

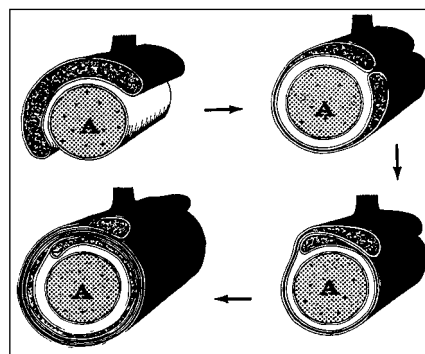
Anpassning av antal oligodendrocyter

Under utvecklingen måste antalet oligodendrocyter av olika typer anpassas till behovet av myelinskidor, vilket i

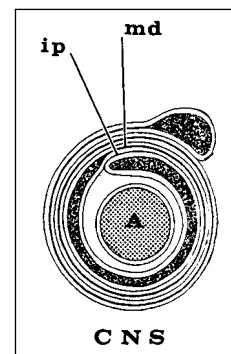
sin tur beror av antalet axoner i regionen och deras framtida diametrar. Det är inte helt klarlagt hur regleringen av antalet oligodendrocyter sker under utvecklingen. Ett förutbestämt antal celledningar hos prekursorcellerna kan vara en mekanism. En annan hypotes är att proliferationen av prekursorer hämmas via en återkopplingsmekanism då en viss kritisk celldensitet har uppnåtts. Enligt en tredje teori uppstår initialt ett överskott av oligodendrocytprekursorer, i analogi med det stora överskott av nervceller som tidigt under utvecklingen bildas i nervsystemet. En konkurrens om lokala axonala och/eller gliala överlevnadsfaktorer kan sedan tänkas leda till elimination av överflödiga oligodendrocyter [5]. Oligodendrogliala tumörer, som utgör 5–15 procent av alla gliatumörer, skulle kunna uppstå via felaktigheter i denna typ av reglerande signalering [5]. Oligodendrocyter som odlas in vitro, i frånvaro av axoner, utvecklas i vissa basala avseenden på samma sätt som de gör in situ. Detta visar att regleringen av proliferation och differentiering delvis är oberoende av axoner och kontrolleras av andra faktorer i omgivningen och/eller av cellerna själva [3, 5, 6]. Efter axonkontakt och initiering av myelinisering etableras dock ett ömsesidigt beroende mellan oligodendrocyt och axon. Oligodendrocyten påverkar egenskaper hos axonet, till exempel diameter, distribution av jonkanaler, cytoskelettets status, och axonet påverkar oligodendrocytens syntes av myelinkomponenter [7, 8].

Axonkontakt och myelinisering

I samband med differentieringen utvecklar oligodendrocyten en myeliniserande fenotyp. Den sänder ut cytoplasmatskott som söker efter axoner att myelinisera. Ett utskott som har hittat ett myelinkompetent axon lindar sig runt detta flera varv (Figur 3) och bildar initialt en mycket kort cytoplasmaski-



Figur 3. Oligodendrocyten söker via sina utskott efter axoner (A) att myelinisera. Utskotten kommer därefter att omlinda respektive axon med en cellmembranduplikatur. (Ur Morell P, ed. Myelin, 2nd ed. New York & London: Plenum Press.)



Figur 4. Hos det kompakta myelinet bildas den kraftiga »major dense line» (md) eller »period line» där cellmembranernas cytoplasmatska ytor smälter samman. Den svagare »minor dense

line», eller »intraperiod line» (ip), bildas där de mot extracellulärrummet vettande ytorna av cellmembranerna möts. Linjerna kan skiljas åt i elektronmikroskop. (Ur Morell P, ed. Myelin, 2nd ed. New York & London: Plenum Press.)

da. Med tiden kommer skidorna utmed ett axon att förlängas, vilket leder till platsbrist. Indirekta beräkningar visar att en stor andel av de tidiga cytoplasmaskidorna elimineras [4]. I ett efterföljande steg omvandlas cytoplasmaskidorna till myelinskidor genom att cytoplasma och extracellulärrum i stort sett elimineras, medan membranet bevaras, så att skidan består av ett antal kompakta myelinlameller (Figur 3, 4). Varje myelinskida isolerar axonet mellan två Ranvierska noder och utgör därmed en så kallad internod.

I CNS myeliniseras blivande grova axoner ventralt i ryggmärgen först, medan tunnare cerebrala axoner myeliniseras senare. En oligodendrocyt och dess myelinskidor utgör en enhet med relativt uniforma axondiametrar inom enheten. Myelinskidans tjocklek och längd korrelerar till axondiametern. I det vuxna CNS kan axoner med en diameter ned till 0,2 µm vara myeliniserade, och ett stort axon kan ha upp till 160 lameller. Myelinskidans geometri och dess relation till axonets tjocklek strävar mot ett fysiologiskt optimum – effektivast impulsfortledning till minsta metaboliska och spatiella pris. Hur detta regleras på molekylär nivå, samt vilka mekanismer som medverkar vid den

initiala kontakten oligodendrocyt-axon, är fortfarande i princip okänt [2-4].

Myelinets funktion och sammansättning

Myelinskidan, vars huvudsakliga funktion är att isolera axonet elektriskt, har hög resistens och låg kapacitans. Den består till 70–80 procent av lipider, resten är proteiner. De vanligaste myelinlipiderna är kolesterol, glykolipider och fosfolipider. MBP och PLP utgör tillsammans 60–80 procent av myelinproteinerna [2, 3]. Studier av djurmodeller, där en eller flera gener för myelinproteiner saknas eller är muterade, har ökat förståelsen för dessa proteins funktioner.

MBP, som framför allt finns i myelinets major dense line (Figur 4), anses ha betydelse för att bevara myelinet kompakt. Möss som saknar MBP uppvisar defekta »major dense lines». Det faktum att man genom tillförsel av en normal MBP-gen till sådana möss lyckats »bota» dem, så att trådarna i den vita substansen har en till synes normal struktur och funktion, öppnar fantastiska perspektiv [9].

PLP har föreslagits ha en stabiliserande roll i »minor dense line» (Figur 4). Hos djur som helt saknar PLP-genen ser man initialt en normal myelinisering, men med tiden svullnar och degenererar axonerna. Djur med en muterad PLP-gen, som kodar för ett defekt protein, uppvisar däremot en hypomyelinisering. Detta anses delvis bero på en toxisk effekt av ett defekt protein.

»Myelin-associated glycoprotein» (MAG), som utgör 1 procent av myelinproteinerna, ansågs tidigare vara viktigt för initiering av myelinisering. Senare forskning har emellertid visat att djur som saknar MAG-genen initialt företer en normal myelinisering. I ett senare skede fann man dock tecken på tilltagande axonal patologi. Oligodendrocyter och myelin har en hämmande effekt på axonregeneration i CNS, och MAG tycks vara en viktig faktor därvidlag [2, 7, 10].

Dessa studier visar att myelinproteiner, som PLP och MAG, har viktiga uppgifter utöver sin roll som byggstenar i myelinet (Figur 5).

Myelinrelaterade sjukdomar

Indelningen av myelinrelaterade sjukdomar baseras på etiologiska faktorer (se Ruta). Patologiska tillstånd som beror på externa agenser kan drabba oligodendrocyter och/eller myelin, och leder till ett sönderfall av redan bildade normala internoder. De så kallade leukodystrofierna karakteriseras av att myeliniseringen sker på ett abnormt sätt

Myelinrelaterade sjukdomar

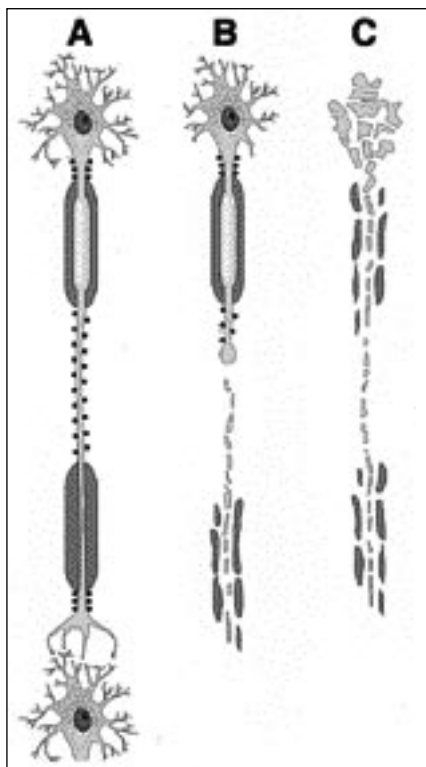
Exempel på sjukdomstillstånd som involverar oligodendrocyter och myelin:

- förvärvade inflammatoriska och infektiösa sjukdomar, där multipel skleros (MS) är ett exempel,
- förvärvade toxiska-metaboliska sjukdomar, till exempel hexaklorofen neuropati,
- näringsrubbingar, till exempel vitamin B₁₂-brist,
- skador på grund av fysiska faktorer, till exempel strålningsorsakad myelopati,
- genetiska metaboliska sjukdomar som drabbar den vita substansen, till exempel leukodystrofier.

eller uteblir helt, samt av demyelinisering.

Den vanligaste myelinrelaterade sjukdomen, multipel skleros (MS), karakteriseras av områden med inflammation, demyelinisering och varierande grad av axonpatologi i CNS, så kallade MS-plack. MS anses vara orsakad av infektiösa omgivningsfaktorer i samspel med en genetisk predisposition. Symtomen, som initialt vanligen uppträder i attacker, så kallade skov, beror på konduktionsblock som orsakas av fokal inflammation i CNS med åtföljande demyelinisering. Lokalisationen av MS-placken bestämmer typen av neurologiskt bortfall. Akuta MS-plack uppvisar en defekt blod-hjärnbarriär och ett inflammatoriskt cellinfiltrat bestående av T-lymfocyter, en liten andel B-lymfocyter, plasmaceller samt aktiverade makrofager och mikroglia-celler. När inflammationen har gått tillbaka försvinner symtomen i regel. Placken kan initialt förete en viss remyelinisering, vilket troligen bidrar till klinisk remission. I human vuxen CNS-vävnad finns oligodendrocytprecursorer (A2B5-positiva celler), som kan vara av betydelse för remyelinisering [11]. Detta synsätt stöds av nya forskningsresultat, som visar att spontan remyelinisering i CNS beror på proliferation och differentiering av precursorceller snarare än på dedifferentiering och proliferation av mogna oligodendrocyter [12].

Med tiden ersätts det inflammatoriska cellinfiltratet av astrogljos. Många patienter drabbas av tilltagande permanenta symtom 10–15 år efter insjuknandet, så kallad sekundärt progressiv MS. Hypotesen att en sådan irreversibel neurologisk dysfunktion kan vara en konsekvens av progressiv axonförlust [7, 10] stöds av data från plackområden hos gravt sjuka MS-patienter som visar en markant axonförlust (upp till 80 procent) [7]. En sådan axondegeneration



Figur 5. Axondegeneration kan åtfölja kronisk demyelinisering. Detta kan bero på förlust av oligodendrocytens normala trofiska effekt på nervtråden. Kronisk demyelinisering (A) kan leda till axonskada och direkt Wallersk degeneration (B) eller retrograd degeneration och neuronöd samt indirekt Wallersk degeneration (C) [10].

kan initialt bero på inflammation och ödem, men senare kan förlust av oligodendrocyternas trofiska effekter spela en avgörande roll (Figur 5). Mot denna bakgrund är det möjligt att framtidens MS-terapi kommer att involvera axon-protektiva farmaka samt strategier för stimulering av remyelineringsceller, som komplement till dagens antiinflammatoriska och immunmodulerande behandling [7, 10, 13].

Nervsystemet är det organsystem som oftast drabbas av arvsbärande metaboliska sjukdomar [14]. Två exempel ur gruppen leukodystrofier är Krabbes sjukdom och metakromatisk leukodystrofi. Krabbes sjukdom orsakas av brist på enzymet galaktocerebrosid β -galaktosidas, vilket leder till ett relativt överskott av galaktocerebrosid. Under utvecklingen hämmas myeliniseringen på grund av ansamling av en toxisk metabolit, som normalt bryts ned av enzymet. Vid metakromatisk leukodystrofi leder brist på enzymet arylsulfatas A till ett överskott av sulfatider, som ofta medför omfattande myeliniseringsdefekter. Dessa tillstånd saknar effektiv behandling och har dålig prognos [14]. Vid båda tillstånden är områden med små trådar och typ 1–2-oligodendrocyter mer drabbade än områden som också innefattar stora trådar och typ 3–4-oligodendrocyter [15]. Experimentella studier visar att en muterad råttstam (taiep) företer myeliniseringsdefekter, som också framför allt drabbar de tunnaste trådarnas myelin [16]. Dessa intressanta fynd återknyter till Hortegas olika typer av oligodendrocyter. Nya data visar dessutom att de fyra celltyperna representerar såväl en morfologisk som en molekylär heterogenitet [17]. Den senare skulle kunna förklara varför en del myelinsjukdomar angriper vissa områden i den vita substansen mer än andra.

Oligodendrocyter och remyelineringsceller

Många gliaforskare arbetar med att utveckla metoder för att stimulera remyelineringsceller i CNS som drabbats av demyelineringsceller. Fysiologiska studier visar att remyelinerade axoner har relativt god förmåga att leda impulser. Det pågår djurexperimentella försök att transplantera myeliniserande celler till demyeliniserade eller hypomyeliniserade områden. Djur med genetiska myelindefekter ger möjlighet att studera behandling av myelindefekter som involverar hela CNS. Djur med demyeliniserade områden som orsakas av lokal injektion av gliotoxiska ämnen och/eller bestrålning används för att studera reparation av fokala myelindefekter i CNS.

Ett relativt enkelt sätt att åstadkomma remyelineringsceller experimentellt är

att transplantera hel vävnad (till exempel embryonal hjärnvävnad) till ett demyeliniserat område. Det är dock svårt att med säkerhet identifiera remyelinerande celler som härrör från transplantatet. Oligodendrocytprekursorer som odlats *in vitro* och sedan transplanteras är lättare att manipulera och identifiera. Dessa cellers begränsade förmåga att migrera till skadade områden är ännu så länge en kritisk faktor. Astroglia och lokal frisättning av cytokiner kan också hämma transplanterade unga oligodendrocyters överlevnad.

Djurexperimentella modeller av MS visar att inhibition av cytokinetumornecrosis factor- α , som kan inducera apoptos av oligodendrocyter [18], minskar omfattningen av akut inflammatorisk demyelineringsceller. Att MS-plack uppträder på olika ställen under sjukdomens gång utgör ett praktiskt problem för transplantationsbehandling. Ett intressant alternativ är att stimulera remyelineringsceller via endogena celler. Detta förutsätter att ett tillräckligt stort antal mogna oligodendrocyter som inte har skadats av sjukdomen finns i närheten av placken, samt att axonerna är intakta. Faktorer som är aktuella när det gäller försök till stimulering av endogena myeliniserande celler är till exempel insulin-like growth factor 1 och immunoglobuliner. För att identifiera optimala förhållanden för en kliniskt användbar terapeutisk remyelineringsceller behöver vi både en god kunskap om oligodendrocyternas normala biologi och patofysiologisk kunskap om MS-plackens natur. Här pågår i dag en intensiv forskning, och man kan ana en minst sagt spännande utveckling [10, 19, 20].

Referenser

1. Del Rio-Hortega P. Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia. *Memorias de la Real Sociedad Española de Historia Natural* 1928; 14: 40-122.
2. Hildebrand C, Remahl S, Bjartmar C. Myelinated nerve fibres in the CNS. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 319-84.
3. Pfeiffer SE, Warrington AE, Bansal R. The oligodendrocyte and its many cellular processes. *Trends in Cell Biology* 1993; 3: 191-7.
4. Bjartmar C. On the relation between nerve fibers and glial cells [dissertation]. Linköping: Linköpings universitet, 1996.
5. Orentas DM, Miller RH. Regulation of oligodendrocyte development. *Mol Neurobiol* 1999; 18: 247-59.
6. Miller RH. Oligodendrocyte origins. *Trends Neurosci* 1996; 19: 92-6.
7. Bjartmar C, Yin X, Trapp BD. Axonal pathology in myelin disorders. *J Neurocytol* 1999; 28: 383-95.
8. Colello RJ, Pott U. Signals that initiate myelination in the developing mammalian nervous system. *Mol Neurobiol* 1997; 15: 83-100.
9. Yandava BD, Billingham LL, Snyder EY.

»Global« cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7029-34.

10. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, Rudick RA. Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999; 5: 48-57.
11. Scolding NJ, Rayner PJ, Compston DAS. Identification of A2B5-positive putative oligodendrocyte progenitor cells and A2B5-positive astrocytes in adult human white matter. *Neuroscience* 1999; 89: 1-4.
12. Blakemore WF, Keirstead HS. The origin of remyelinating cells in the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 69-76.
13. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399: A40-7.
14. Brett EM, Lake BD. Progressive neuro-metabolic brain diseases. In: Brett EM, ed. *Paediatric neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 143-99.
15. Suzuki K, Suzuki Y. Galactosylceramide lipidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease). In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983: 857-80.
16. Lunn KF, Clayton MK, Duncan ID. The temporal progression of the myelination defect in the taiep rat. *J Neurocytol* 1997; 26: 267-81.
17. Anderson ES, Bjartmar C, Westermark G, Hildebrand C. Molecular heterogeneity of oligodendrocytes in the chicken white matter. *Glia* 1999; 27: 15-21.
18. Ladiwala U, Li H, Antel JP, Nalbantoglu J. p53 induction by tumor necrosis factor- α and involvement of p53 in cell death of human oligodendrocytes. *J Neurochem* 1999; 73: 605-11.
19. Duncan ID, Grever WE, Zhang SC. Repair of myelin disease: strategies and progress in animal models. *Mol Med Today* 1997; 3: 554-61.
20. Franklin RJM, Blakemore WF. Transplanting myelin-forming cells into the central nervous system: Principles and Practice. *Methods* 1998; 16: 311-9.

Summary

Oligodendrocytes have a key role in the CNS and in myelin related diseases

Emma S Anderson, Carl Bjartmar

Läkartidningen 2000; 97: 3265-8.

Oligodendrocytes provide CNS axons with myelin sheaths through processes of various lengths. The lipid-rich myelin insulates axons electrically, which increases conduction velocity. In addition, oligodendrocytes have trophic effects on axons. During development immature oligodendrocytes undergo controlled migration, proliferation and differentiation, influenced by various growth factors and axons. A number of genetically manipulated animal models have provided insights regarding myelination and the function of myelin components. Current research on myelin related diseases, i.e. multiple sclerosis, focus on novel strategies for remyelination through transplantation of myelinating cells or stimulation of endogenous oligodendrocytes.

Correspondence: Emma S Anderson, Dept of Biomedicine and Surgery, Faculty of Health Sciences, Linköpings universitet, SE-581 85 Linköping, Sweden.

E-mail: emman@ibk.liu.se