

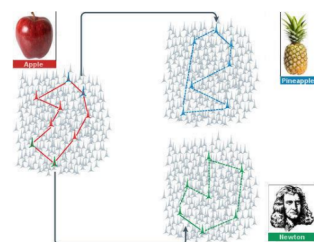
Fysiologi, del 1

Innehållsförteckning

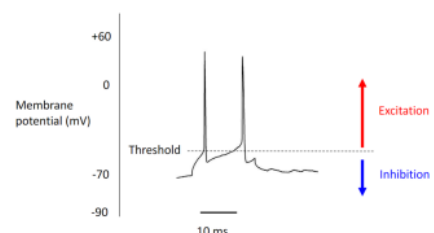
Nervcellsphysiologi.....	2
Nervcellsphysiologi, del 2.....	11
Hjärnans utveckling.....	20
Skelettmuskelfysiologi.....	23
Farmakologiska receptorer.....	31
Vestibularis.....	36
Hörsel.....	44
Somatosensorik.....	53
Lukt och smak.....	63
Smärta.....	71
Syn.....	78
Motorik.....	89
Emotioner.....	105
EEG och MRI.....	112
Hemisfär specialisering.....	114
Språkfunktioner.....	120
Minne, inlärning och glömska.....	124
Cirkadiansk rytm, sömn och medvetande.....	130

Nervcellsфизиologi

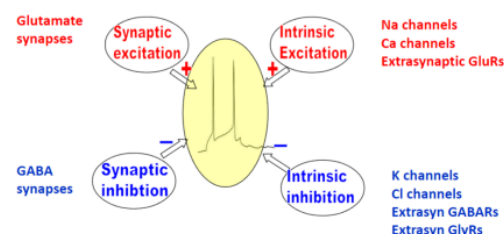
- **Aktionspotentialen är nervcellens elektriska signal** som gör det möjligt för kroppen att snabbt **ta emot information** från omgivningen och initiera passande reaktioner t.ex vid smärta (*reflex*).
- I hjärnan finns **engram (minnesspår)** som består av **konstellationer av nervceller, nätverk**.
 - Starka synapser gör nätverket stabilt.
 - Ett begrepp (t.ex äpple) motsvaras av ett specifikt engram.
 - När vi ser eller tänker på äpplet **aktiveras nätverket genom aktionspotentialer** → vi upplever eller återkallar begreppet (*ett minne*).



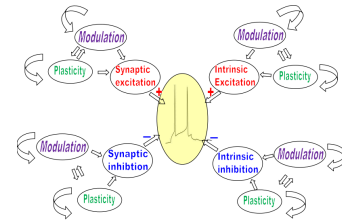
- **Aktionspotential**
 - Hos alla nervceller pågår hela tiden en **“balans” mellan två typer av processer**.
 - **Excitatoriska processer** ökar sannolikheten för att en aktionspotential uppstår och leder till **excitation**, membranpotentialen närmar sig **tröskel** för ap.
 - **Inhibitoriska processer** minskar sannolikheten för aktionspotential och ger **inhibition**, alltså att membranpotentialen förskjuts bort från **tröskelvärde**



- Excitation och inhibition kan delas in i två huvudgrupper
 - **Synaptisk excitation & inhibition**
 - **Glutamat-synapser** utgör **85% av hjärnans synapser** och bidrar till **excitation**.
 - **GABA-synapser** utgör **10-15% av hjärnans synapser** och bidrar till **inhibition**.
 - I dessa synapser finns **ligandstyrda jonkanaler (med receptorer)** för antingen **glutamat eller GABA**.
 - **Intrinsic excitation & inhibition**
 - **Utöver de synaptiska och ligandstyrda jonkanalerna** (glutamat och GABA) finns många jonkanaler över hela nervcellen som utgör **intrinsic excitation respektive inhibition**
 - Dessa är oftast **spänningsstyrda**.
 - **Intrinsic excitation: Na och Ca kanaler**
 - **Intrinsic inhibition: K och Cl kanaler**



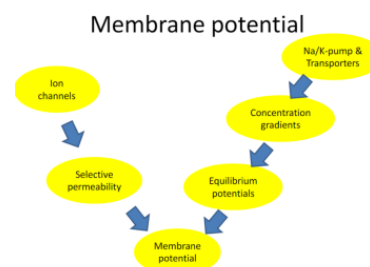
- Intrinsic/synaptisk excitation/inhibition är **dynamiska** och **förändras kontinuerligt** för att **anpassa hjärnans aktivitet** efter aktuella behov (möjliggörs av plasticitet & modulering).



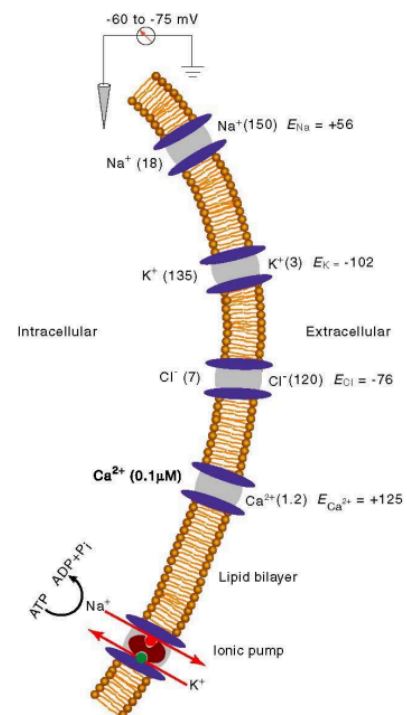
- Plasticitet
 - **Hur synaptiska signaler kan förstärkas eller försvagas.**
 - Om synapser förstärks → nya engram bildas → inläring
 - Om synapser försvagas → gamla engram suddas ut → glömska
- Modulering
 - **Hur lätt engram aktiveras** och är **tillståndsberoende.**
 - Modulering påverkas av **modulatoriska neurotransmittorer** (såsom dopamin, serotonin, acetylcholin osv).
 - Tillståndsberoende, engram/minnen aktiveras utifrån behov:
 - Om du är magsjuk → sannolikheten att tänka på ett äpple är liten
 - Om du är hungrig → sannolikheten ökar
- Elektrofysiologi – läran om elektrisk aktivitet i biologin
 - **Patch Clamp:** Teknik för att mäta elektriska signaler på **enstaka jonkanaler eller en cell.**
 - **Enstaka synapser** (mer än 10^{15} i hjärnan) kan studeras för att se ifall **signalsubstans frisätts.**
 - **Cellnivå:** mäter **membran- och aktionspotential.**
 - **EEG** mäter aktivitetsnivån av olika nervceller i hjärnan samtidigt vilket bidrar till förståelsen av engram.
 - Dessa studeras för olika djurraser, människans cortex studeras under operationer eller via odling av stamceller.
 - **Mekanismerna mellan olika djurarter är konserverade och därmed är jämförelser möjliga.**

Membranpotential

- **Membranpotential är spänning över membran**, alla celler i kroppen har en **negativ membranpotential.**
- Membranpotential beror
 - **Jonkoncentration skillnad** i ICM och ECM
 - Jonkoncentrations gradienten upprätthålls av **energikrävande pumpar och transportörer.**
 - T.ex Na/K-pumpen
 - **Jonkanaler i membranet.**



- Joner påverkas av den **elektrokemiska gradienten**, dvs kombinationen av koncentrationsgradient och laddningsskillnad.
 - Eftersom det finns fler K^+ i cellen (ICM) **diffunderar K^+ ut mot ECM längs koncentrationsgradienten. Insidan är negativ** pga kvarvarande anjoner (t.ex fosfatgrupper och proteiner) vilket drar K^+ tillbaka in.
 - **Jämviktpotentialen är den membranpotential (spänning) där den elektriska drivkraften och koncentrationsgradientens drivkraft för en viss jon tar ut varandra, så att nettoflödet av jonen blir noll.**
 - Om membranet endast är permeabelt för en viss jon, kommer **membranpotentialen att motsvara den jonens jämviktpotential.**
- Cellens mp är en **sammanvägning av aktuella jämviktpotentialer**, dvs utifrån vilka jontransportörer som är aktiva
 - T.ex om Na-kanalen vid ett ögonblick, kommer natriums jämviktpotential att dominera cellens mp
 - **Vid vilomembranpotentialen är nettoflödet av joner noll.**
- Jonkoncentrationer
 - Koncentrationsgradienter hålls konstanta för att undvika sjukdomar.
 - De upprätthålls av **energikrävande pumpar** och av **transportörer** som använder passiv eller sekundär aktiv transport.
 - Natrium
 - EC: 150 mM
 - IC: 18 mM
 - Kalium
 - EC: 3 mM
 - IC: 135 mM
 - Kalcium
 - EC: 1 mM
 - IC: 0,1 μ M
 - Klorid
 - EC: 120 mM
 - IC: 7 mM



Frågor

1. Vad är membranpotential? Hur uppstår det?
2. Förklara jämviktpotentialen och hur den bidrar till att bilda membranpotentialen.
3. Vad är jonkoncentrationerna för klorid, kalcium, kalium, natrium.

Jämviktpotential

- Mha **Nernst ekvation** kan jämviktpotentialen för en jon beräknas.
 - Kvoten av jonkoncentrationen ECM/ICM
 - $E_{Na} = +60 \text{ mV}$
 - Högre $[Na^+]$ ute än inne $\rightarrow Na^+$ strömmar **in i cellen**.
 - $E_K = -100 \text{ mV}$
 - Högre $[K^+]$ inne än ute $\rightarrow K^+$ strömmar **ut ur cellen**.
 - Positiv jämviktpotential innebär högre konc. på utsidan och vice versa (för en positiv jon).
-
- Förutsätt en cell med olika joner med olika jonkoncentrationer IC och EC, dock **finns det inga jonkanaler**. Både ICM och ECM är **elektroneutrala** (lika mycket positiva och negativa laddningar):
 - Nu sätter vi en kalium-kanal i cellen
 - K^+ **diffunderar ut till ECM** (pga gradienten).
 - När K^+ lämnar blir insidan mer negativ och utsidan mer positiv \rightarrow **en membranpotential uppstår**.
 - Membranpotentialen byggs upp tills den balanserar K^+ -diffusionskraften så att **nettoflödet av K^+ upphör, en jämvikt uppstår**.
 - Membranpotentialen motsvarar då K^+ jämviktpotential, **cirka -100 mV** .
 - Natrium-kanal
 - Detsamma gäller för natrium, dock **diffunderar Na^+ in (pga gradienten)**
 - Elektrisk spänning bildas (insidan positiv, utsida negativ).
 - **Membranpotential = jämviktpotential = $+60 \text{ mV}$**
 - **Klorid och kalcium påverkar membranpotentialen i mindre utsträckning**
 - Kalcium har mycket lägre koncentration i både ECM och ICM jämfört med natrium och kalium. Därför har Ca^{2+} **mycket mindre effekt på membranpotentialen** och kan ofta försummas.
 - **Klorid saknar egen ATP-driven pump**, därmed påverkar den inte **membranpotentialen**, utan ställer in sig efter **membranpotentialen som huvudsakligen bestäms av Na & K jämviktpotentialer**.
 - **Vilomembranpotentialen för nervceller är -70 mV** .
 - I en vilande nervcell dominerar K^+ -kanaler så membranpotentialen ligger närmare K^+ jämviktpotential än mitt emellan Na^+ och K^+ .

Nernst equation

$$E_{\text{jon}} = 2.303 (RT/zF) \log([j_{\text{on}}]_{\text{u}}/[j_{\text{on}}]_{\text{i}})$$

$$E_{\text{jon}} = 61.54 \log([j_{\text{on}}]_{\text{u}}/[j_{\text{on}}]_{\text{i}})$$

Frågor

1. Vad beskriver Nernst ekvation?

- Hur skapas jämviktspotentialer för natrium, kalium, klorid och kalcium och hur bidrar de till membranpotentialen?
- Vad är vilomembranpotentialen för nervceller?

Jonkanaler

- Celler har många olika jonkanaler som kan vara:
 - Spänningkänsliga
 - Ligandstyrda
 - Ligandstyrda från insidan, en form av second messenger finns IC och även kalcium
 - Temperatur-reglerad
 - Mekaniskt-reglerad
 - Vätejoner - pH känsliga
 - Läck-kanaler – alltid öppna och ansvarar för vilomembranpotential
 - Läck-kanalerna är oftast selektiva.
 - Det finns **många olika läckkanaler för kalium som strömmar ut medan natrium har färre, Na strömmar in.**
- Jonkanalerna kan ha selektivitet för t.ex Na, K, Na/K, C.

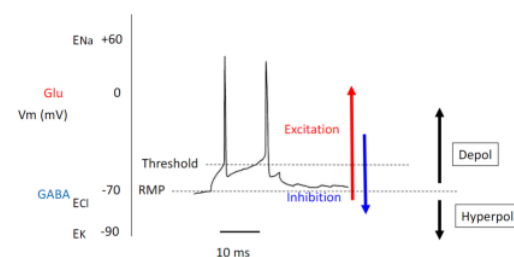
Frågor

- Vad är en läckkanal och varför är den viktig?

Membranpotential

- Vilomembranpotentialen är **-70 mV**
- Jämviktspotentialen för: Na +60 mV, K -100 mV, Cl -75 mV
- Depolarisering** innebär att **membranpotentialen går mot noll, dvs att polariseringen** (spänningsskillnad över membranet) **minskar**.
 - Na-kanaler öppnas: **depolarisering sker**.
- Hyperpolariseringen** innebär att **mp går mot negativa värden, polariseringen ökar**.
 - K-kanaler öppnas: **hyperpolarisering sker**.
- Repolarisering** innebär **återpolarisering till vilomembranpotentialen**.
 - Begreppet brukar användas **endast efter depolarisering**.

- Depolarisering och hyperpolarisering påminner om excitation och inhibition.
- Excitation och inhibition utgår dock från tröskelvärdet.
 - Excitatoriska processer orsakar depolarisering



- Inhibitoriska processer orsakar hyperpolarisering.
- Dock gäller detta inte alltid då depolarisering och hyperpolarisering utgår från membranpotentialen.
- **The Goldman equation** beräknar **vilomembranpotentialen**
 - **Permeabiliteten för respektive jon** väger mycket i ekvationen tillsammans med jämviktspotentialer.

$$V_m = 61.54 \text{ mV} \log$$

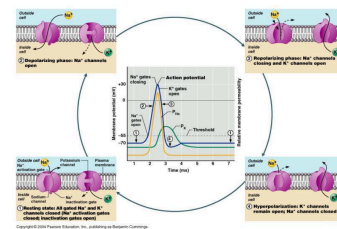
$$\frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i}$$

Aktionspotential

- Aktionspotentialen är en **kortvarig och kraftig depolarisering av mp följt av en repolarisering, varar i ca 1 ms.**
- **Depolarisering** sker när **spänningsstyrda Na⁺-kanaler öppnas** (öppningen är kortvarig) → Na⁺ strömmar in i cellen och membranpotentialen blir mer positiv (depolarisering), närmar sig **natriums jämviktspotential**.

- Ju mer depolarisering, desto högre sannolikhet att fler Na⁺-kanaler öppnas (**positiv feedback**).
- När tillräckligt många kanaler öppnas når membranet **tröskelvärde** → **aktionspotential utlöses**.
- Membranpotentialen närmar sig **natriums jämviktspotential** under denna fas.

Action potential – "all-or-none"



- Repolarisering
 - **Na⁺-kanaler öppnas kortvarigt (1-2 ms) och inaktiveras sedan.**
 - Na⁺-kanaler måste **först inaktiveras innan de kan stängas helt**, vilket tar cirka en tusendels sekund.
 - **Inaktiveringen bryter positive-feedback-loopen**
 - Inaktiveringen orsakar därmed att **cellmembranets permeabilitet blir störst för kalium**.
 - Depolariseringen orsakar även att fler **spänningsstyrda K⁺-kanaler öppnas (dock öppnas de långsammare än Na-kanaler)** vilket **påskyndar repolariseringen**.
- Tröskel
 - När tröskelvärde uppnås utlöses en kortvarig och kraftig **depolarisering**, en **aktionspotential, all-or-none**.
 - Tröskelvärde är membranpotentialen där **natrium-inflödet precis överstiger kalium-utflödet**. Då utlöses ap och inget kan hindra positiv-feedback-loopen (förutom inaktiveringen).
 - Tröskelvärde uppnås oftast av en **initial depolarisering** orsakad av **excitatoriska processer** såsom **glutamat synapser**.
 - Vid -70 mV balanserar Na⁺-inflödet K⁺-utflödet.

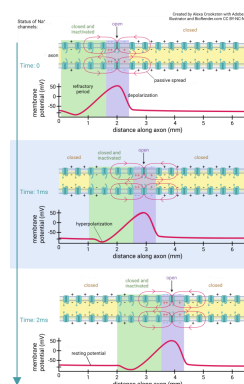
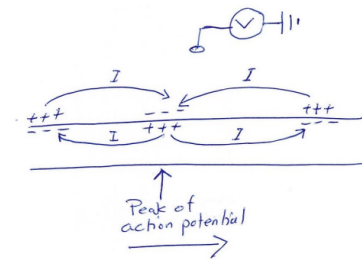
- Vid -65 mV blir Na^+ -inflödet lite större än K^+ -utflödet. Vanligtvis återgår membranpotentialen då till vilomembranpotential.
- Men om depolariseringen fortsätter, öppnas fler och fler Na^+ -kanaler och en positiv feedback-loop startar mot aktionspotential.
- Tröskeln är lägst vid ***Axon Initial Segment (AIS)*** pga ***hög densitet av Na-kanaler***. Ap startar från AIS och sprider sig.

Frågor

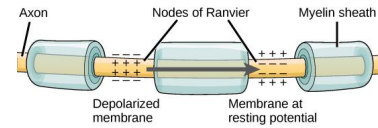
1. Vad är en aktionspotential? Beskriv hur aktionspotentialen startar, vad ap beror på och hur repolariseringen sker.
2. Vad är tröskelvärdet? Vad orsakar att tröskelvärdet uppnås?
3. Varför är tröskeln lägst vid AIS?

Fortledning av aktionspotential

- Bilden visar ett axon med aktionspotential som är på väg mot höger och har sitt ***maxvärde i mitten***.
 - Maxvärde: ***Membranpotential = +30 mV***
 - Framför: ***Vilomembranpotential = -70 mV***
 - Ap har inte påverkat detta segment än
 - Bakom: ***Vilomembranpotential = -70 mV (repolariserat)***
- Alltså finns en ***laddningsskillnad inuti nervcellens axon, dvs spänning***.
- ***Strömmen*** som genereras av spänningsskillnaden sprider sig inuti axonet (från depolariserat segment mot vilopotential) och utanför axonet i en sluten krets
 - Praktiskt då strömmen på utsidan av membranet kan mätas.
- Jonströmmen i insidan bidrar till att ***depolarisera framförliggande membran*** och fler ***spänningsstyrda Na-kanaler aktiveras*** vilket genererar en ny ap.
- Processen upprepas med den nya ap och längs axonet.
- På detta sätt fortplantas ap längs axonet.
- Notera att ap sprider sig även till ***dendriterna och soma, alltså retrograd***.
- ***Notera att trots samma jonström bakåt depolariseras inte det bakåtliggande membranet eftersom Na⁺-kanalerna där är inaktiverade och inte kan öppnas***
- Ledningshastighet beror på
 - ***Diameter***
 - ***Ökad diameter = snabbare ledningshastighet***



- Större axondiameter minskar resistansen på jonströmmen vilket gör att strömmen kan depolarisera membranet längre fram.
- **Myelin**
 - Myelin *isolerar axonet* och därmed *sänker axonets kapacitans, förmåga att hålla laddningar*.
 - Detta bidrar till att färre laddningar krävs för att uppnå samma membranpotential/aktionspotential.
 - Därmed kan *strömmen snabbare depolarisera längre fram och snabbare, från en nod till en annan*.
- **Temperatur**
 - Ledningshastigheten ökar med temperaturen *till en viss gräns*.
 - Mest optimala är 37°C
 - Positivt med ökad T: *Reagerar snabbare med hög T, snabbare depolarisering*
 - Negativt med ökad T: *Inaktiveringen går också snabbare*.
 - Vid *brytpunkten där inaktiveringen sker så pass snabbt att inga joner hinner transporteras*.



Frågor

1. Förklara hur aktionspotentialen fortleds.
 2. Ange tre olika faktorer som påverkar ledningshastigheten och hur.
- Snabbaste ledningshastighet är 100 m/s medan segaste 0,1 m/s

Refraktäritet

- **Refraktäritet** är den period efter en aktionspotential *då nervcellen inte kan, eller har svårare att, generera en ny aktionspotential och "känner ingen stimulans"*.
- **Absolut refraktär period**
 - Direkt efter utlöst *ap* som varar i någon/några *millisekunder*.
 - *Omöjligt att få ny ap då Na-kanalerna är inaktiverade (varken öppna/stängda)*
- **Relativ refraktär period**
 - Alla de spänningsstyrda kanalerna återvänder *inte tillsammans från inaktiverat läge till stängt läge, utan successivt, en efter en*.
 - Ju fler kanaler som övergår till *stängt läge, desto enklare att få ny ap*.
 - Alltså är *ap möjligt, men med högt tröskelvärde*.
 - Tar ca *10 millisekunder*.
 - Under denna period är *membranpotentialen hyperpolariserad* på grund av *kvarstående öppna K⁺-kanaler* vilket gör att *membranpotentialen ligger längre från tröskelvärdet än normalt*.

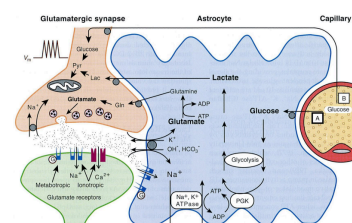
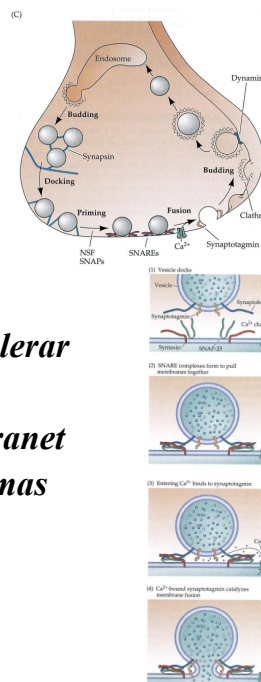
- ***Refraktäritet*** utgör alltså en ***begränsning på antal ap en nervcell kan generera under en viss period, maximalt 500 ap/s.***
- De flesta nervcellerna har ett maximum runt 100-200 ap/s

Frågor

1. Vad innebär refraktäritet? Vad är skillnaden mellan absolut och relativa?

Nervcellsfysiologi, del 2

- **Glutamatsynapser** är en excitatorisk synaps som ökar sannolikheten för ap
 - **EPSP – Excitatory postsynaptic potential**
 - Skillnaden i mp efter excitationen
 - T.ex $-70\text{ mV} \rightarrow -65\text{ mV}$ motsvarar EPSP på $+5\text{ mV}$
 - Glutamatsynapser har receptorer **AMPA och NMDA**
- **GABA synapser** är inhibitoriska
 - **IPSP – Inhibitory postsynaptic potential**
 - **GABA_A- och GABA_B receptorer.**
- Pyramidceller domineras av **glutamatsynapser**, med högst densitet vid **dendritic spine**.
- Presynaps
 - **Glutamat och GABA** finns i **vesiklar vid axonterminalen (presynapsen)** och frisätts vid **utlöst ap**.
 - På vesiklarnas membran finns **ATP-drivna pumpar** som pumpar in **transmittorsubstanser** (t.ex glutamat, GABA) från cytosolen.
 - Vesiklarna **dockar** (förankras vid membranet via SNARE-proteinkomplex) i det **presynaptiska membranet**.
 - Via **SNARE-proteiner**
 - **V-SNARE på vesikeln (synaptobrevin) och t-SNARE på membranet (SNAP25, syntaxin)**
 - Efter **dockning kommer priming**
 - **SNARE-proteinerna tvinnar ihop**
 - **Vesikeln är nu redo på att skjutas iväg!**
 - **Aktionspotential**
 - Utlöst ap orsakar att **Ca²⁺-kanaler öppnas** och **Ca²⁺ flödar in**.
 - Vesiklarna har **Ca²⁺-receptorer (synaptotagmin)** vilket **stimulerar vesikeln att fusera, exocytos**.
 - Överskottsmembran **endocyteras tillbaka till presynaptiska membranet** och **nya vesiklar kan fyllas på med TS och återbildas, dockas, primas och fusera vid utlöst ap**.
- Synapsklyftan – området mellan axonterminalen och mottagar-receptor
 - **20 nm klyftan**
 - Vesikeln har **40 nm diameter, innehåller ca 5000 molekyler**
 - Vid exocytos **frisätts signalsubstanser** som **diffunderar över till receptorerna pga lokalt hög konc** → viktigt då



receptorerna har låg affinitet för transmittorerna (därmed behövs hög konc. för att få effekt.)

- Pga låg affinitet *når de flesta molekylerna inte fram, ksk ca 50 bara.*
- *Astrocyterna har upptagningstransportörer för glutamat och GABA*
 - Utifrån *Na/K gradient* (sekundär aktiv transport utnyttjas), *återupptas signalmolekylerna som inte nått receptorerna tillbaka in i cellen.*
 - Glutamat görs om till *glutamin* och transporteras tillbaka till *presynapsen.*
 - Alltså återanvänds signalsubstanser och membranöverskott ständigt → *låga glutamat & GABA nivåer i hjärnan.*
- *Laktat*
 - *Astrocyter producerar laktat som biprodukt av glykolysen.*
 - Nervcellerna driver *ej anaerob metabolism*, därmed *utnyttjas laktat (från astrocyter och även muskler) som energisubstrat*
 - → Bra förutsättning för *plasticitet (inlärning) som är energikrävande* (positiv effekt av träning).

Frågor

1. Vad är skillnaden mellan glutamat- och GABA synapser, vad menas med EPSP/IPSP och vilka receptorer har respektive synaps?
2. Beskriv hur vesiklarna vid presynapsen förbereds och fusioneras.
3. Hur frisätts neurotransmittor från presynapsen och hur når de receptorerna?
4. Hur säkerställer nervcellen tillräckligt med membran och neurotransmittorer för kontinuerlig frisättning vid många synapser?

Postsynaps

- *Synapserna är små, enskilda synapser har litet inflytande och måste drf samarbeta (plasticitet) för att få effekt.*
- *Styrkan på synaptisk signalering bestäms utifrån tre faktorer*
 - *Synaptisk styrka $\approx n \cdot p \cdot q$*
 - *n = antal frisättningsställen*
 - I varje frisättningsställe kan det *frisättas en vesikel*. I hjärnbarken är det oftast 1, i nervsystemet finns specialfall med 100.
 - *p = frisättnings sannolikhet*
 - Sannolikheten att en aktionspotential orsakar *frisättning av en vesikel*.

- Denna siffra varierar mellan synapser och även pga **modulering/plasticitet** men är vanligtvis liten (10-20%).
 - → ap kan därför vara *opålitlig*
- **$q = \text{kvantal storlek}$**
 - Storlek på **postsynaptisk respons efter frisättning av en vesikel.**
 - Vilket beror på antal receptorer och antal transmittorer.
- **Reverseringspotential**
 - **Alla jonkanaler har en reverseringspotential.**
 - *En potential som jonkanalen driver membranpotentialen mot.*
 - **Den potentialen där nettoflödet av involverade joner är noll.**
 - **Oftast motsvarar jämviktpotential**
 - *Na-kanalen får samma som jämviktpotential*
 - $\text{Reverseringspotential} = \text{jämviktpotential} = +60 \text{ mV}$
 - *K-kanalen får samma som jämviktpotential*
 - $\text{Reverseringspotential} = \text{jämviktpotential} = -100 \text{ mV}$
 - **Jonkanaler med NMDA-receptor får dock inte samma!**
 - **Permeabel för flera joner (Na/K/Ca) → jämviktpotentialen blir en sammanvägning** av involverade joners jämviktpotential och hur permeabel jonkanalen är för varje jon.
- **Desensitisering för ligandstyrda jonkanaler**
 - Liknar inaktivering hos spänningsstyrda jonkanaler!
 - Ligandstyrda jonkanaler **stängs en kort stund efter aktivering trots att liganden fortfarande binder till receptorn → desensitisering.**
 - *Stängd - Öppen - Desensitiserad.*

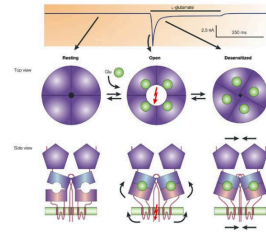
Frågor

1. Förklara ekvationen för synaptisk signaleringsstyrka och förklara involverade variabler.
2. Vad menas med reverseringspotential och varför är det inte samma som jämviktpotentialen?
3. Vilken mekanism hos ligandstyrda jonkanaler motsvarar inaktivering hos spänningsstyrda jonkanaler?

Glutamatsynaps

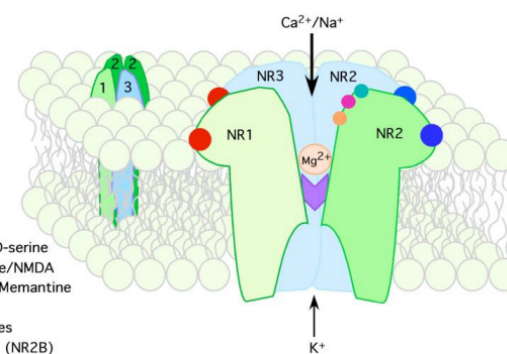
- **Två huvudtyper av jonotropa receptorer (receptorer som öppnas till jonkanal efter ligand binder in)**
 - **AMPA-receptorer**
 - **Öppnas av glutamat**
 - **Permeabel för Na/K längs deras gradient, Na in, K ut**

- **Reverseringspotential på ca 0 mV**
 - Beror på att Na finns i högre koncentrationer än K och därmed får Na-jämviktspotential större inflytande
- **Kortvarig excitation – öppnas ca 10 ms**
- **Desensitiseras efter öppning**
- AMPA receptorer **står för den vanliga excitatoriska signaleringen för glutamatsynapser**
- Består av fyra subenheter → **kräver 4st glutamat för att öppnas helt, minst 2st för att öppnas delvis och Na/K kan strömma**



- NMDA-receptorer

- **Finns tsm med AMPA receptorerna**
- **Speciell jonkanal som är ligand- och spänningsstyrd**, alltså krävs **ligandbindning** och **depolarisering** för att öppnas.
- Ligand: 2 glutamat och 2 glycin eller D-serin.
- Depolarisering: Vid vilomembranpotential finns en **Mg-jon** som **blockerar jonkanalens öppning/por**. Vid depolarisering förflyttas jonen.
- **Permeabel för Na, K och Ca**
- **Inflödet av Ca orsakar en rad biokemiska reaktioner inuti postsynaptiska neuronet** såsom LTD/LTP (plasticitet).
- Reverseringspotential på ca **0 mV**
- **Långvarig EPSP – 100 ms**
- Visar sig nyligen kunna ha en form av **metabotrop funktion**
 - Tydligt har NMDA-receptorer stor inverkan på neuronet, därför är den svårare att öppna än AMPA
 - NMDA hämmas av många läkemedel, droger & etanol



- **Metabotropa receptorer är inte jonkanaler, utan G-kopplade ligandstyrda receptorer som påverkar neuronerna**

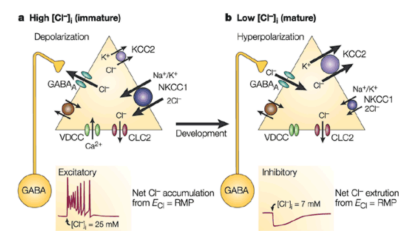
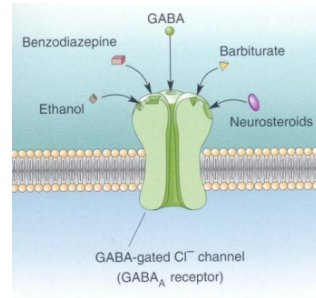
Frågor

1. Vad menas med jonotropa receptorer? Vilka receptorer har en glutamatsynaps, vilka likheter/skillnader har de (hur de aktiveras, reverseringspotential, excitations utsträckning, permeabilitet).
2. Vad är metabotropa receptorer?

GABA-synaps

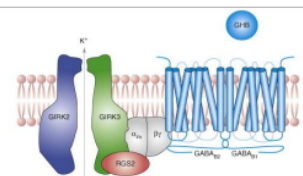
• $GABA_A$

- **Jonotrop receptor**
- **Pentamer, 5 subenheter (2 alfa, 2 beta, 1 epsilon)**
- **Reverseringspotential på -70 mV**
- **Genererar kortvarig IPSP (50 ms)**
- **Aktivering kräver två GABA-molekyler.**
- **Permeabel för anjoner, främst kloridjoner (o lite bikarbonat)**
- **Många läkemedel/droger/etanol förstärker $GABA_A \rightarrow$ lugnande effekt.**
- **$GABA_A$ kan vara depolariserande eller hyperpolariserande utifrån $[Cl^-]_{IC}$ och EC**
 - **Kloridjoner saknar egna pumpar och därför ställs in jämviktspotential efter att Na/K jp ställts in. Därmed finns det inte något som aktivt håller $[Cl^-]$ gradienten IC och EC såsom t.ex Na/K -ATPas. Alltså kan $[Cl^-]$ gradienten och därmed Cl^- -jp justeras av transportörer (sekundär aktiva).**
- **Det finns två typer av Cl^- -transportörer, en ($NKCC1$) som transporterar in, en ($KCC2$) som transporterar ut klorid.**
- **Om $NKCC1$ är mer aktiv ökar $[Cl^-]_i \rightarrow Cl^-$ jp mer depolariserad än vilopotentialen, exciterande.**
 - **När $GABA_A$ öppnas $\rightarrow Cl^-$ -permeabiliteten $\uparrow \rightarrow$ membranpotentialen rör sig mot Cl^- jp \rightarrow depolarisering.**
- **Om $KCC2$ är mer aktiv, minskar $[Cl^-]_i \rightarrow Cl^-$ jp mer hyperpolariserad, inhibitorisk.**
- **Hos omogna/tidiga neuroner är $GABA_A$ depolariserande/exciterande eftersom uttrycket $NKCC1$ dominerar, i senare stadier blir det tvärtom.**
- **Dessa transportörer är en viktig regleringsmekanism för $GABA_A$.**
- **Vid nervskador kan neuroner återgå till omoget stadium där $[Cl^-]_i$ ökar $\rightarrow GABA_A$ blir mindre hyperpolariserande (ksk även depolariserande) \rightarrow mer aktiva celler \rightarrow dock kan orsaka t.ex epilepsi**



• $GABA_B$

- **Metabotrop receptor**
- **Genererar långvarig IPSP (0,5 s)**
- **G-protein som är direkt kopplad till kalium-kanal.**



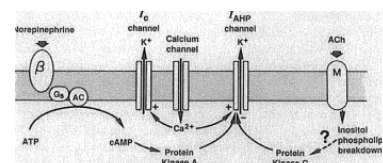
- När GABA binder till **GABA_B**, aktiveras G-proteinet som orsakar att kaliumkanalen öppnas och kalium strömmar ut.
- **Reverseringspotential på -100 mV (likt kalium jp).**

Frågor

1. Vilka receptorer har en GABA-synaps, vilka likheter/skillnader har de (hur de aktiveras, reverseringspotential, excitations utsträckning, permeabilitet).
2. Vilken viktig regleringsmekanism har GABA_A?

Intrinsic excitation/inhibition

- Alla jonkanaler **förutom de ligandstyrda (GABA/glutamat)** i neuronerna såsom spänningsstyrda Na- eller K-kanaler, läckkanaler mm.
- **K-kanalerna uttrycks olika i olika typer av nervceller**
 - *Ap får olika egenskaper i olika typer av nervceller*
 - **Praktiskt, läkemedel kan riktas mot specifika K-kanaler i vissa nervceller (t.ex smärtneuroner) och inte alla (då dör vi).**
 - T.ex blockerar bläckfisk Na-kanaler → dödligt gift.
 - Lokalanestetika blockerar all spänningskänsliga Na-kanaler i området
- **Ca aktiverad K-kanal**
 - **Ca från insidan fungerar som ligand**
 - Det finns två typer av efterhyperpolarisering, **en kortvarig och en långvarig.**
 - Kortvarig orsakas av depolarisering efter utlöst ap som orsakar att många spänningsstyrda k-kanaler öppnas under repolariseringen.
 - I vissa neuronerna finns **AHP-kanaler (after-hyperpolarization)** som är ligandstyrda från insidan.
 - **Ca från insidan binder in → K-kanaler öppnas, K strömmar ut**
 - **Orsakar långvarig AHP**, kanalerna står öppna länge (**ca 1,5 s**)
 - **Noradrenalin kan hämma Ca aktiverade K-kanaler** genom en kedjereaktion där **proteinkinase A** aktiveras och fosforylerar **kanalen som inte längre öppnar, AHP uteblir** → samma stimulering ger därför fler ap då tröskelvärdet kan uppnås lättare.
 - Noradrenalin omvandlar måttlig output till ett kraftigt och effekten av neuronerna blir kraftigare
- Olika nervceller **uttrycker olika typer av jonkanaler** → olika sammansättningar (**konstellationer**) av kanaler → **membranpotentialen förändras olika under aktionspotentialen** → **aktionspotentialens** form och frekvens blir olika.



Frågor

1. Vilka jonkanaler beräknas som intrinsic excitatoriska/inhibitoriska?
 2. Hur kan läkemedel hämma vissa neuroner utan att stoppa hela nervsystemet?
 3. Vilka typer av efterhyperpolarisering finns det, hur skiljer de åt och varför?
 4. Varför påverkar ap inte alla nervceller på samma sätt?
 5. Vilken effekt ger noradrenalin och varför?
- Single cell RNA sequencing är relevant för att kunna kartlägga vilka gener (vilka kanal-typer som uttrycks) i specifika celltyper.

Modulering

- **Hur man kan påverka sannolikheten att få en aktionspotential via modulatoriska neurotransmittorer (som påverkar membranpotentialen)**
 - *Transmittorererna kommer från andra nervceller, hormoner, gliaceller mm*
- **Det som moduleras är**
 - **Frisättningssannolikhet**
 - *I olika glutamat- & GABA-synapser*
 - **Intrinsic excitabilitet**
 - *T.ex noradrenalin ger starkare ap*
 - **Plasticitet**
- **Vanliga neurotransmittorer acetylcholin, noradrenalin, histamin, dopamin, serotonin**
- **Alla dessa produceras och frisätts från cellkroppar i små diskreta kärnor, oftast i hjärnstammen** med axoner som sprider sig till i princip hela nervsystemet.
 - Dessa celler är mer aktiva (hög konc.) på dagen än natten, drf man är aktiv under dagen (vaken).
- **Co-transmittorer**
 - **Co-transmittorer är signalmolekyler som frisätts tillsammans (oftast i samma vesikel) med antingen glutamat eller GABA.**
 - **Har egna receptorer**
 - Verkar via **G-proteinkopplade (metabotropa) receptorer** och har **metabotropa effekter** → **påverkar second messenger i mottagarcellen.**
 - **Många psykoaktiva läkemedel påverkar dessa receptorer.**
- **Peptider kan vara Co-transmittorer**
 - **Frisätts från egna vesiklar som är mycket större än Glu/GABA.**
 - **Kan frisättas från axonterminaler och dendriter, endast specifika nervceller i modulära kärnor, t.ex i hypotalamus.**
 - **Orexin – typsikt för neuroner i vakenhetskärnan, utan orexin → narkolepsi**

- *Galanin – sömnskärnan (“motsatsen till orexin”)*
- *Endorfiner (naturlig smärtlindrare)*
- *Oxytocin (många funktioner inom sociala & reproduktiva beteenden)*

- ***Retrograda modulatoriska signalsubstanser***
 - *Går från postsynaptiska neuroner till presynaptiska neuroner*
 - *Endokannabinoider – kan syntetiseras postsynaptiskt och påverkar frisättnings sannolikheten i presynapsen*
 - *Neurotrofiner*

- ***Hormoner***
 - *Kortisol, progesteron, testosteron, östrogen, ghrelin, insulin*
 - *Finns receptorer för olika hormoner på olika ställen i hjärnan*
 - *Vissa produceras till och med i hjärnan (t.ex könshormoner o insulin).*

- ***Gliatransmittorer***
 - *Transmittorer från gliaceller (stödjeceller)*
 - *T.ex glutamat, D-serin, Taurin, ATP (→ adenosin).*
 - *Koffein hämmar adenosinreceptorer → piggare*

- ***Neurotransmittorer***
 - *Glutamat & GABA*

- ***Cytokiner och kemokiner***
 - *Utsöndras av mikroglia (CNS fagocyt)*
 - *TNF α*
 - *Känner oss sjuka*

Frågor

1. Vad innebär modulering och vad är det som moduleras?
2. Vad är Co-transmittorer, hur frisätts de, var binder de?

Plasticitet

- ***Plasticitet handlar om fysisk tillväxt eller krympning av synapser.***

- ***Långtidspotentiering (LTP)***
 - *Förstärkning av glutamatsynapser → inlärning*
 - *Vid inlärning kommer ett antal synapser i hjärnan att förstöras fysiskt.*
 - *Vid LTP ökar antalet ffa. AMPA-receptorer i postsynapsen där de tättpackas och ett kluster bildas.*

- AMPA-receptorer “flyter runt” i vesiklar intracellulärt vid det postsynaptiska membranet, **vid LTP fuserar vesiklerna med membranet (exocytos) och antalet AMPA-receptorer ökar.**
- **Samtidigt signaleras presynaps membranet att bilda nytt frisättningsställe precis mitt emot.**
 - **Presynapsen anpassar sig → nytt frisättningsställe mitt emot klustret**
 - Resultatet blir en **ny nanokolumn** (förstärkt synapsstruktur).
 - **Reversibel process:** vid minskad aktivitet kan förstärkningen avlägsnas
- **Långtidsdepression (LTD)**
 - **Försvagning av Glu-synapser → glömska**
 - **Färre AMPA-receptorer → synapsstrykan minskar**
- **Sätta igång LTP**
 - Då krävs **kraftig NMDA-receptor aktivering som i sin tur behöver**
 - **Stark depolarisering av postsynapsen** (spänningsstyrd) och tillgång till **glycin/D-serin.**
 - Det beror på att **NMDA-receptorer orsakar stort inflöde av Ca som signalerar till cellen att**
 - **AMPA-receptorer ska exocyteras**
 - **Synapsen ska växa**
 - På **ca 10s blir synapsen större.**
- **Sätta igång LTD**
 - Då krävs en **svag och upprepade aktivering av NMDA-receptor (inte stark alls som LTP).**
 - **Låg Ca inflöde signalerar till endocytos av AMPA-receptorer →** receptorer tas bort från membranet och synapsen blir mindre.
- **Om NMDA-receptorer blockeras får man varken LTD eller LTP.**

Frågor

1. Vad innebär plasticitet? Förklara skillnaden mellan LTD och LTP, hur de sätts igång och varför plasticitet är viktig.

Hjärnans utveckling

- Nervsystemet i fostertiden *växer via proliferation, celledelning på ett förutbestämt sätt*
 - Första *neruogenes* vid v.8 → v.20
 - Sedan börjar *astrocytgenes* (v. 20), sedan *oligodendrocytgenes*
 - Mikroglial kommer från ett annat ursprung.
 - Nervsystemet producerar *överskott på neuroner* (max antal vid hälften av graviditeten) → *överskottet dör via apoptos*
 - Nervceller som man har några år efter födseln är samma hela livet, *förutom neurogenes vid hippocampus och subventrikulära zonen.*
- Differentiation
 - Olika nervceller differentierar på olika sätt *under en längre period* och *antar sina fenotyper (egenskaper)*
 - *Jonkanaler, kofaktorer mm. uttrycks.*
- Migration
 - *Hjärnan börjar som ett rör*
 - *Neuroner måste migrera in till korrekt plats i det växande nervsystemet*, annars kan fel i nervsystemet uppstå.
 - *Neuroner migrerar mha radialglia*, celler som har långa utskott från insidan till utsidan av röret som neuronerna utnyttjar för migration.
- Neurit-tillväxt
 - Utskott som växer i omogna neuronerna som ska bli *dendriter/axoner*.
 - Axoner måste nå korrekt plats i nervsystemet/kroppen.
 - Axoner vägleds mha *molekylära adresslappar* som repellerar eller attraherar.
- Synaptogenes
 - Efter att *axonet har växt till korrekt plats startar synapsbildning med funktionella pre- och postsynaptiska strukturer.*
 - *Synaptogenes börjar redan i mitten av graviditeten.*
 - Upp till puberteten bildas *överskott av synapser*, för att "testa vilka synapser som fungerar". Dessa som får stimulans, stärks, *övriga synapser elimineras.*
 - Efter puberteten uppstår en *nettominskning på antal synapser*, endast viktiga synapser behålls.
 - *Minskar drastiskt även vid t.ex demens*
 - Vissa sjukdomar/tillstånd påverkar antal eliminerad/stärkta synapser
 - *Autism* → *minskar eliminering* → *större antal synapser*
 - *Schizofreni* → *ökar eliminering* → *mindre antal synapser*
 - *Lagom antal synapser är bäst, ffr. rätt synapser!*

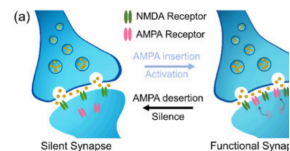
- Synaptisk reorganisation
 - Fortsätter hela livet för inläring/minne/glömska/anpassning men är **betydligt mindre aktiv vid vuxen ålder.**
- Myelinisering
 - **Skjer sent i tonåren och upp i 20-årsåldern**
- **Hjärnan utvecklas livet ut** (minne/glömska → synaptisk reorganisation)

Frågor

1. När startar och slutar neurogenes? Varför sker apoptos?
2. Varför är migration av neuroner under fosterutveckling viktig? Hur sker den?
3. Vad menas med neurit-tillväxt och hur går tillväxten till?
4. När startar synaptogenes och när är synaptogenes som mest, varför? Finns det specialfall där synaptogenes bromsas/stimuleras?
5. Vad menas med synaptisk reorganisation, när/varför sker det?

Glutamatsynapser

- Tidigt i utvecklingen har **glutamatsynapser en svag AMPA-signalering** eftersom **AMPA-receptorer "lossnar" lätt från membranet**, därmed är **NMDA-signalering avgörande**. Dessa synapser kallas **AMPA-tysta synapser**.
- Om **NMDA-aktiviteten är hög**, stabiliseras **AMPA** och speciell form av **LTP sker, 0 → 1 (synapsen går från tyst till funktionell)**.
 - **Synapsen blir permanent**
- Om **NMDA-aktiviteten är låg**, **elimineras AMPAR**. Synapsen "städas" av astrocyter och/eller mikroglia.
- Hjärnan **testar många olika synapser**, mindre aktiva synapser elimineras (alltså de med låg nervcellsaktivitet och därmed låg NMDA-aktivitet).
- **När hjärnan mognar minskar antalet tysta synapser.**



Frågor

1. Vad menas med tysta synapser? Vad är aktiva synapser?
2. Hur aktiveras "tysta synapser"? Hur kan hjärnan avgöra om synaps är viktig?

GABA-synapser

- **GABA-synapser produceras senare än Glu-synapser.**
- I början av utvecklingen är GABA-synapser exciterande/depolariserande
 - Beror på ökad uttryck av **NKCC1 (transporterar ut klorid)**, **hög IC [Cl] → Cl-jp -40 mV**
 - Under utvecklingen ökar uttrycket av **KCC2 (transporterar in Cl)**, **låg IC [Cl] → Cl-jp -80 mV**
 - Då blir GABA inhiberande/hyperpolarisering.

- Under graviditeten **samarbetar GABA-synapser** (som då är **exciterande**) **med glutamat-synapser för att stabilisera det växande synaps-nätverket**.
 - **GABA-synapser kan bidra till att omvandla tysta Glu-synapser till funktionella.**
- GABA-synapser övergår **gradvis till att vara inhiberande**, förutom vid **förlossningen då de direkt övergår till inhiberande (switch!)**
 - Beror på mammans hormon **oxytocin** → **stimulerar uttryck av KCC2.**
 - **Minskar risken för hypoxi (syrebrist)**
 - För mycket nervcellsaktivitet kräver **mycket energi** som i sin tur kräver syretillgång (oxidativ fosforylering).

Frågor

1. Vad är speciellt under GABA-synaps-utvecklingen, varför kan de samarbeta med Glu-synapser?
2. Varför och när ändras GABA-synapsernas egenskaper?

Nervcellsaktivitet

- Nervcellsaktivitet är **avgörande för utvecklingen av hjärnan dock finns inga sinnesintryck som kan trigga nervceller** → **lösningen är att generera "slumpmässiga"/ aktionspotentialer**
 - GABA-synapser (exciterande under fostertiden) är viktigt här.
- **Synapser börjar att bildas** och sedan utifrån aktivitet **elimineras eller förstärks** det synaptiska nätverket mellan olika områden.
- Med tiden (vuxna) genereras ap inte slumpmässigt utan vid behov, **oftast som svar på sinnesintryck.**
- Hjärnans utveckling beror på **vilka nervceller som spontant aktiveras tillsammans** eftersom spontant synka synapser stärks medan svaga elimineras.
- Experiment
 - Täcker ett öga på ett ungt djur → det täckta ögat får ingen input → synapser för det ögat försvagas medan det andra ögat utvecklas normalt. Spontan aktivitet startar innan ögonen öppnas men utan sensorisk input under utvecklingen elimineras dessa synapser.
- Spontan aktivitet innebär **långsamma vågor av depolarisering** vilket även sker i **icke-REM-sömn** vilket är viktigt för **utvecklingen av hjärnan (inlärning/glömska)** → liknar hjärnans utveckling under fostertiden.

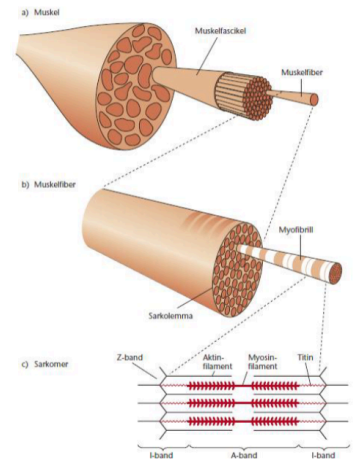
Frågor

1. Hur bildas synapser utan sinnesintryck? Hur vet hjärnan vilka synapser är relevanta?
2. Vad menas med spontant nervcellsaktivitet?

Skelettmuskelfysiologi

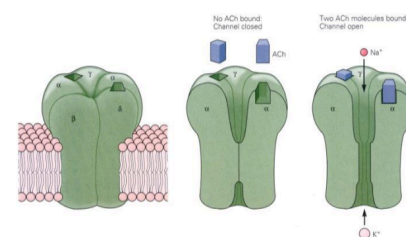
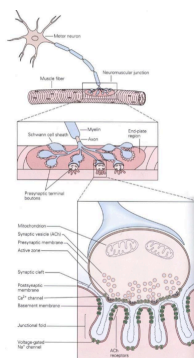
- **Motorisk enhet är den minsta enheten som kontrolleras av CNS**
 - Motoriska enheten innefattar ett **α -motorneuron och alla muskelfibrer som neuronet synapsar/innerverar.**
 - **Ap i neuronet orsakar alltid kontraktion** genom att frisätta transmittorer som depolariserar muskelfibrerna (uppnår ap).
 - Motoriska enheter är **olika stora** (kan innervera 5 och upp till 10000 muskelfibrer).

- Uppbyggnad av skelettmuskel
 - **Muskelfiber = muskelcell**
 - **Muskelcell har flera cellkärnor** → **multinukleär**
 - Muskelfascikel = bunt av muskelfibrer.
 - Muskelfibrer = bunt av myofibriller
 - **Myofibriller finns intracellulärt** och består av **sarkomerer** (minsta kontraktile enheten).



- Sarkomerer byggs upp av **myofilament**
 - **Aktin** – utgår från **Z-diskar**
 - **Myosin** – förankrad också till **Z-diskar via titin** (elastiska egenskaper)
 - Vid depolarisering binder **myosintrådarna till aktintrådarna och "drar" dem till sig** → **kontraktion**
 - **Z-trådarna förs närmare varandra** (sarkomeren förkortas)

- **Neuromuskulär synaps**
 - **Neuromuskulär synaps är väldigt stor, med 1000 frisättningsställen (n = 1000) per muskelfiber** → **enorma mängder transmittorer frisätts!**
 - Därför har synapsen **hög EPSP på ca +50 mV, ändplattepotential/EPP.**
 - Därmed är det garanterat att **uppnå tröskelvärdet i muskelfibern** → **ap** → **kontraktion.**
 - Synapsen finns oftast **i mitten av muskelcellen och sprids ut mot ändar**
 - **Axonen har ledningshastighet på ca 10 m/s, bra för koordination**
 - **Acetylkolin (ACh) som transmittor**
 - Finns i stora mängder **i speciella vesiklar i presynapsen**
 - Orsakar **excitation i postsynapsen**



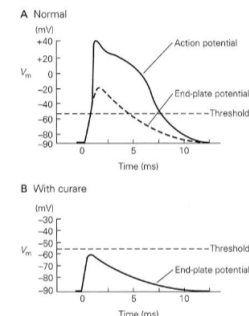
- Acetylkolinreceptor av *nikotintyp* på *postsynapsen*
 - *Jonotrop receptor med 2a, 2b, 1 epsilon subenheter*
 - Kräver bindning av *två ACh*
 - *Öppnar upp Na/K-kanal*
 - *Reverseringspotential 0 mV*
- *Acetylkolinesteras (AChE)*
 - I CNS avslutas transmissionen via *astrocyter*.
 - I neuromuskulära synapsen avslutas de via *enzymet AChE som bryter ned acetylkolin till → acetyl + kolin*.
 - *Tar endast 1 ms → hög säkerhet*

Frågor

1. Vad består en motorisk enhet av och vad är dess funktion?
2. Beskriv uppbyggnaden av skelettmuskler och myofilament.
3. Varför sker alltid en muskelkontraktion om *α-motorneuron* aktiveras?
4. Var i muskeln finns neuromuskulära synapsen? Vilken transmittor används, vilken receptor har den och hur avslutas transmissionen?

Farmakologisk aspekt

- *Postsynaptiskt*
- *Curare = pilgift*
- Curare är en *antagonist* till *ACh* i de *nikotineriga AChR* som *hindrar ap i muskelfibrer, neuronet kan ej överföra signal till skelettmuskeln → ingen kontraktion*.
- Dödlig då höga doser *påverkar även andningsmuskler*.
 - *Kan användas för relaxation*
- *Myasthenia gravis – autoimmun sjukdom där kroppen producerar antikroppar mot AChR → muskelsvaghet*
- *ACh-agonister*
 - *Binder & aktiverar nikotineriga AChR → kanalen öppnas → bryts dock inte ned av AChE → ger upphov till desensitisering*
 - Används inom *intensivvård*, initialt leder det till *muskelkramper (depolarisering) följt av avslappnad (desensitisering)*.
- *AChE inhibitorer*
 - *ACh ansamlas → muskelkramp (initial) → muskelavslappnad (desensitisering)*
 - Reversibla inhibitorer används som behandling mot *myasthenia gravis*
 - Irreversibla i krig (nervgaser → död)



- Postsynaptiskt finns *botulinumtoxin* som orsakar *protolys av SNARE-proteiner* → vesiklar exocyteras ej (*lokal förlamning*).

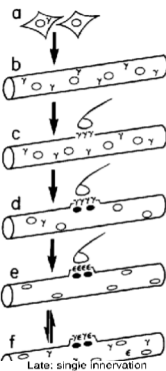
Frågor

1. Ge ex. på postsynaptisk antagonist till neuromuskulära synapsen.
2. Vad är effekten av AChR-agonister, AChE inhibitorer, varför?
3. Vad orsakar *botulinumtoxin*, varför?

Utveckling hos myocyter

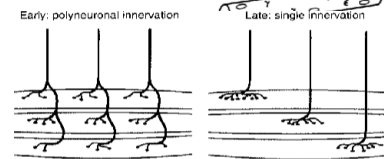
- **Omogen muskelcell**

- Bildas genom att flera *myoblaster fuserar/smälter samman för att bilda en multinukleär muskelcell/muskelfiber (myocyt)*
- Uttrycker *många nikotineriga AChR som har γ -subenhet istället för ϵ .*
- När axon kommer fram, *omvandlas γ - till ϵ -subenheter.*
- I början *innerveras varje muskelfiber av flera α -motorneuroner (konkurrens), sedan bildas en stor synaps med en α -motorneuron.*



- **Perifer nervskada**

- *Axonet degeneras.*
- Orsakar att *AChR* omvandlas till omogna *AChR* med γ -istället för ϵ -subenheter och uttrycks i större mängder över hela fiber.
- Gamma har *högre affinitet till ACh* och kan reagera på “bakgrunds nivåer” av ACh.
 - Uttrycket av AChR ger alltså axonet möjlighet att växa ut igen.
- Om axonet *hittar rätt*
 - Motorneuronet *innerverar så många muskelfibrer som möjligt (viktig för neuronets överlevnad)*
 - Neuromuskulära synapsen återbildas → AChR mognar.
- Om axonet *ej hittar rätt*
 - *Motorneuronet degenereras* (kräver faktorer av muskelcellen för överlevnad)



Frågor

1. Beskriv en omogen muskelcell, hur den bildas och hur den mognar.
2. Vad händer vid en perifer nervskada?

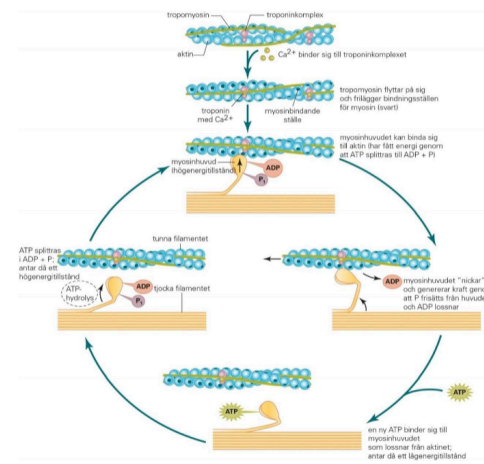
Kontraktion

- *ACh binder till AChR → aktionspotential i 1 ms → Ca^{2+} -inflöde → myosin binder och “drar” aktin → kontraktion*

- **Sarkoplasmatiska retikulum (SR)**
 - **Membransomsluten organell** som finns längs **T-tubuli (inbuktningar i muskelcellen)**
 - SR lagrar Ca^{2+} , **större $[Ca^{2+}]$ än i cytosolen (men ej högre än EC).**
 - SR har följande strukturer
 - **SERCA: Ca^{2+} -pump (ATP)** som ständigt pumpar in Ca^{2+}
 - **Ryanodinreceptor-kanal: Spänningsstyrd Ca^{2+} -kanal**
 - **Speciell DHP: DHP egentligen är spänningstyrd Ca^{2+} -kanal men i muskler är den fysiskt bunden till ryanodinreceptor och fungerar som spänningssensor som mekaniskt öppnar/stänger ryanodinreceptor-kanaler utifrån spänningen**
 - Vid ap \rightarrow DHP öppnar ryanodinreceptor-kanal $\rightarrow Ca^{2+}$ flödar ut från SR till cytoplasman \rightarrow myosin binder aktin \rightarrow kontraktion.
 - **Skiljer mellan hjärtmuskel och skelettmuskel.**
- **Myosin-aktin-cykeln**
 - Aktinfilamentet är **spiralformad aktinmonomerer ("proteinkulor")**, där varje proteinkula har ett bindningsställe för myosin.
 - **Spiralformen är viktig så myosin inte krockar med varandra.**
 - Bindningsställen för myosin i aktinfilamentet är dock **blockerade av tropomyosin** \rightarrow **steriskt hinder.**
 - Vid hög IC $[Ca^{2+}]$ binder Ca^{2+} till **tropinin som fysiskt flyttar bort tropomyosin** \rightarrow **bindningsstället synliggörs.**
 - 1. **Myosin antar högt energitillstånd** – genom att hydrolysera ATP till **ADP + P_i** som binds till myosinet.
 - 2. **Myosin binder aktin** – när bindningsstället blottas kan **myosinarmen som är i ett högt energitillstånd binda aktin.**
 - 3. **Myosin "nickar" aktin** – P_i lossnar vilket frigör energi som **drar aktinfilamentet mot sarkomerens mitt, ADP-lossnar**
 - 4. **ATP binder till myosinarmen** \rightarrow Myosinets affinitet till aktin minskar \rightarrow släpper loss aktin och antar **lågt energitillstånd.**
 - 5. **Kan hydrolysera ATP \rightarrow högt energitillstånd, hög affinitet till aktin \rightarrow binder in osv**
 - Cykeln upprepas så länge **hög IC $[Ca^{2+}]$ finns och tillgång till ATP.**

Frågor

1. Vad orsakar en muskelkontraktion? Vad är SR, var finns den, hur bidrar den till kontraktionen?
2. Beskriv myosin-aktin-cykeln.

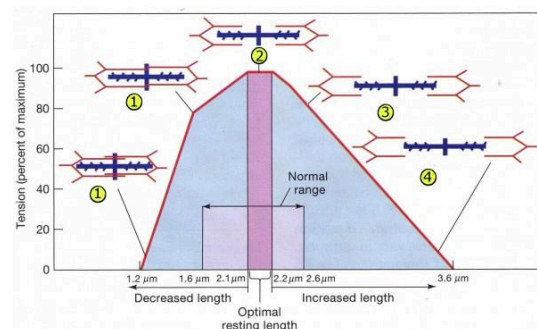


Kontraktion

- $[Ca^{2+}]$ sjunker IC pga SERCA-pumpar → relaxerar muskeln
- Om inget ATP finns i skelettmuskeln förblir myosin bunden till aktin → kontraherad muskel, kramp.
 - ATP sänker myosinets affinitet till aktin.
 - Händer vid död → **likstelhet**.
 - Levande muskelceller har skyddsmekanismer mot detta.
- Muskelstyrkan är proportionell mot mängden aktin-myosin bindningar (korsbryggor).
- Ökad antal parallellkopplade sarkomerer (t.ex styrketräning) → styrka
- Ökad antal seriekopplade sarkomerer (t.ex stretching) → flexibilitet/större dynamik.

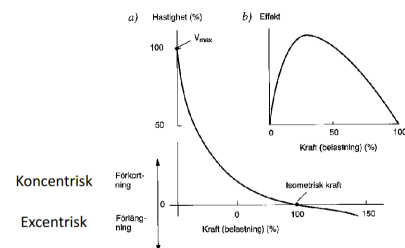
- Relationen mellan sarkomerens längd och kraftutveckling

- **Optimal längd = maximal styrka**
 - **Optimal överlapp mellan aktin & myosin → maximal aktin-myosin-bindningar → maximal styrka**
- **För korta (kontraherad) sarkomerer**
 - **Aktin överlappar → vissa bindningsställen blockeras**
 - **Även myosintrådarna stöttar på varandra eller Z-disk**
- **För långa sarkomerer**
 - **Minskad antal aktin-myosin-bindningar (aktin & myosin överlappar mindre)**

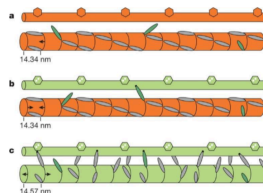


- Relationen mellan kraftutveckling och kontraktionshastighet

- **Låg hastighet = mer kraft**
- **Hög hastighet = mindre kraft**
- **Isometrisk kontraktion (ingen hastighet = maximal kraft)**
- **Relationen beror på att vid hög kontraktionshastighet hinner inte alla myosinarmar i sarkomererna binda aktin samtidigt** eftersom vissa just har just släppt eller håller på att binda igen.
- **Låg hastighet → fler myosinarmar genererar kraft tillsammans.**



- **Excentrisk kontraktion**
 - **Maximal kontraktion/aktin-myosinbindningar** men muskeln förlängs ändå - **excentrisk kontraktion**
 - **Excentrisk kontraktion genererar högst kraftutveckling (mer än isometrisk också) pga ökad tension (maximal passiv & aktiv tension)!**
 - **Aktiv tension = aktin-myosinbindningar**
 - **Passiv tension = muskelfibrer sträcks, förlängning**
 - Maximal tension = maximal kraftutveckling
 - För hög tension (excentrisk kontraktion) kan orsaka **skador i Z-diskarna** i enstaka myofibriller eller även många muskelfibrer.
 - Träningsvärk beror på dessa skador och den efterföljande **inflammationen** som leder till **reparation och muskeltillväxt**.
- Högre belastning aktiverar fler myosinfilament.
 - Vid **viloläge** är **myosinarmar "infällda"/"otillgängliga"**
 - Vid ökad **spänning/tension (passiv eller aktiv) övergår fler och fler myosinarmar från infällda till aktiva som kan binda in aktin**.
 - Det finns en **automatisk inbyggd rekrytering av myosinarmar utifrån ökning på spänning**.
- **Elasticitet**
 - **Vid kontraktion är muskeln mindre elastisk.**
 - **Ca²⁺ minskar även titins elasticitet**
 - **Praktiskt för att förankra myosin medan aktin dras**
 - **Stretching bör därför göras när musklerna är avslappnade.**



Frågor

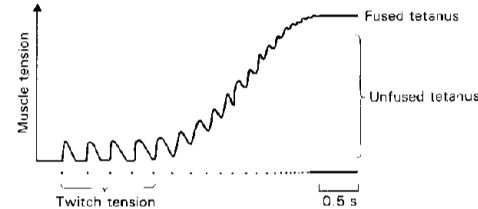
1. Hur stoppar en muskelcell kontraktion i rätt tid? Vad är likstelhet?
2. Vad avgör muskelstyrkan? Hur kan muskelns dynamik resp. styrka öka?
3. Vad är relationen mellan sarkomerens längd och kraftutveckling, varför?
4. Vad är relationen mellan kontraktion hastigheten och kraftutveckling, varför?
5. Varför har excentrisk kontraktion maximal kraftutveckling?
6. Vad orsakas träningsvärk av?
7. Vad menas med "inbyggd rekrytering av myosinarmar" i muskelcellen?
8. Varför bör stretching göras när musklerna är avslappnade?

Nervsystemets inflytande

- Nervsystemet kan reglera **kontraktionsstyrkan i motorisk enhet-nivå (ej enskilda muskelfibrer) via två mekanismer.**
- **Summation**

- **Ökad frekvens av ap översätts till ökad kontraktionsstyrka.**
- Det beror på att IC Ca^{2+} **inte hinner pumpas tillbaka till SR i samma takt som ryanodinreceptor-kanaler släpper Ca^{2+} ut till IC**
 - **Eftersom upprepade ap ger muskeln inte möjligheten att relaxera till följd av hög frekvens av ap.**
 - **Maximal summation = maximal kontraktion**

→ $[Ca^{2+}]_{IC}$ hålls hög → tropomyosin blockerar ej aktinsbindningsställen → maximal aktin-myosin-bindning



- **Effekten av summationen börjar när perioden mellan två på varandra ap är max 200 ms.**
 - **5 Hz (5 ap/s)**
- **Summationen uppnår maximum vid 20 ms (50 Hz)**
- **Motorneuronen arbetar mellan 5-50Hz.**

• **Rekrytering**

- I en muskel finns oftast **stora mängder motoriska enheter, dessa kan samarbeta – rekrytering**
- Motoriska enheterna har olika egenskaper (**både muskelfibrer och a-motorneuroner**).
- **Rekryteringen sker på ett förutsatt sätt, utifrån enheternas egenskaper.**
- **Det finns tre typer av motoriska enheter**

- **S (Slow)**

- **Motorneuronet har lägst tröskel → högst excitabilitet**
- **Muskelfibrerna uthålliga men genererar låg kontraktionsstyrka/kraft.**

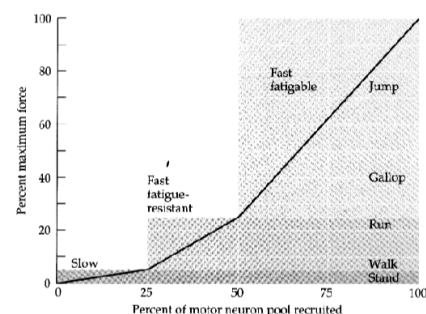
- **FR (Fast, fatigue resisting)**

- **Egenskaper mellan S & FF.**

- **FF (Fast, fatigue)**

- **Motorneuronet har högst tröskel → lägst excitabilitet**
- **Muskelfibrer är explosiva (hög kontraktionsstyrka), ej uthålliga**

- **Skillnaderna beror på myosin, enzymer, metabolism mm.**
- **Summation av olika typer är olika**
 - **S – Orkar länge**
 - **FF – Kontraktionsstyrkan avtar efter 1-2 min trots summation (fatigue, läs nedan).**
- **Ordning typerna aktiveras i**



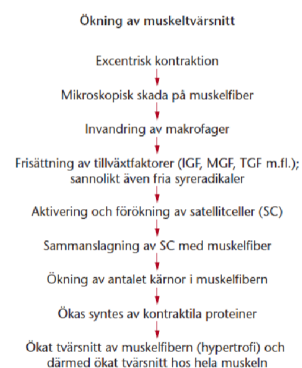
1. S – Låg kontraktion vid lätt arbete
 2. FR – Medel kontraktion
 3. FF – Maximal
- **Rekryteringsordningen är programmerad i ryggmärgen.**
 - **Tidigare typer stängs inte av när nya läggs till.**
 - **Fatigue**
 - Muskeltrötthet där kontraktionsstyrkan minskar trots aktiverad muskel
 - **Perifer fatigue**
 - **Beror huvudsakligen på ökad ATP-hydrolys.** Hög IC $[P_i]$ hämmar **ryanodinreceptor-kanaler** → minskad $[Ca^{2+}]_i$ → tropomyosin täcker bindningsstället → ↓ **myosin-aktinbindningar.**
 - Skyddsmekanism mot likhetskramp
 - Perifer fatigue beror på **muskelns fysiologiska begränsningar** → kan drf inte påverkas.
 - **Kontraktionsstyrkan minskar men inte ap-frekvensen i EMG.**
 - **Central fatigue**
 - **Frekvensen ap sjunker parallellt med kontraktionsstyrkan, i EMG.**
 - Beror på motorneuronet, **börjar med maximal ap-frekvens och sjunker med tiden**
 - Motorneuronets **excitabilitet sjunker & inhibitionen ökar**
 - **Ökad muskelaktivitet** → ökad laktatnivåer → låg pH → **aktivering av pH-känsliga smärtafferenter som skickar inhibitoriska signaler till motorneuronet**
 - Kan “påverka” genom att **excitera a-motorneuronet mer.**

Frågor

1. Hur kan nervsystemet reglera muskelkraft?
2. Vad menas med fatigue? Vilka två typer finns?

Muskeltillväxt

- **Initieras av excentrisk kontraktion** → små mikroskador i sarkomerer → **inflammatorisk respons (makrofager invaderar)** → **cytokiner & tillväxsfaktorer frisätts** → **signalerar åt cellen för proteinsyntes och aktivering av stamceller** → **satellitceller prolifererar och differentierar till myoblaster och smälter samman, med muskelcellen** → **ökad produktion (pga ökad antal kärnor) av sarkomerer (inkorporeras parallellt) och myofibriller** → **muskeltillväxt, hypertrofi (ökad tvärsnittsarea)!**



Frågor

1. Hur går muskeltillväxten till?

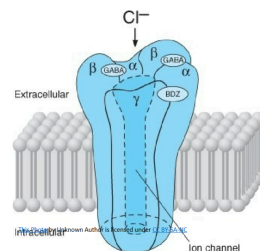
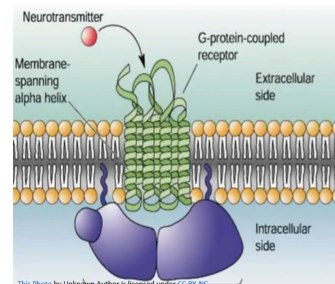
Farmakologiska receptorer

• Översikt

- Receptorer är **mottagarstrukturer** (av protein) som binder in **ligander**, även kallat **“first messengers”** (samlingsnamn för många olika typer av substanser). Vissa receptorer för vidare information IC via **second messenger**.
- **Det finns två typer av receptorer, cellmembranbundna och intracellulära**
- Receptorer kan integreras med varandra (oberoende av typ), t.ex slå sig samman (t.ex ryanodinreceptor-kanal + DHP i muskelcellens SR).

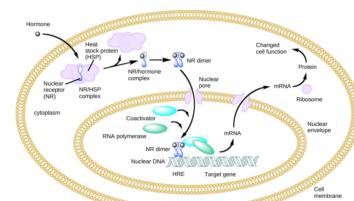
• Cellmembranbundna receptorer

- **Förankrade i cellmembranet** – oftast rörliga
- **Metabotropa receptorer**
 - Påverkar cellaktiviteten via **signalerings-kaskad**
 - **T.ex G-proteinkopplade receptor**
 - Har **extracellulär domän**
 - **Ligand binder till receptorens extracellulära domän** → receptorn ändrar konformation → **G-proteinet aktiveras genom att byta GDP mot GTP** → **aktiverat G-protein startar en signaleringskaskad i cellen** → **GTP hydrolyseras tillbaka till GDP** → **signalen avslutas**.
- **Jonotrop receptor – ligandstyrd jonkanal**
 - **Receptor som också är en jonkanal!**
 - **Ligandbindning inducerar konformationsändring** där jonotrop receptorn öppnar upp jonkanalen
 - **T.ex GABA_A**
 - 2st GABA binder in → Cl-kanal öppnas → Cl strömmar passivt in → **desensitiseras** → stängs
- **Gemensamt: Liganden binder till EC domän som inducerar konformationsändringar och aktiverar receptorn.**



• Intracellulära receptorer

- Dessa receptorer finns i insidan av cellen och **liganden måste drif transporteras in** (oftast är liganden fettlös → diffusion över membran)
- Receptorerna är oftast bundna till **inhibitoriska proteiner** när de är **inaktiva**. När liganden binder in → **inhibitoriska proteiner lossnar**.



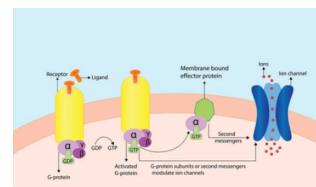
- *Två aktiva proteiner smälter samman* → *bildar dimer (dimeriseras)* → *transporteras till cellkärnan och påverkar genuttryck (transkriptionsfaktorer)*
- *IC receptorers effekt är långvariga men tar längre tid*, eftersom genuttryck → proteinsyntesen påverkas vilka är tidskrävande processer.
- Skillnader mellan membranbundna/IC receptor
 - Plats: På utsidan av membranet resp. intracellulärt.
 - Ligand: Stannar på utsidan resp. transporteras till cellkärnan.
 - + Olika typer av ligander (oftast hydrofila resp. hydrofoba)
 - Tar kort tid att få effekter resp. lång tid.
 - Effekt: Oftast kortvarig resp. långvarig

Frågor

1. Hur fungerar intracellulära receptorer?

Farmakologiska receptorer

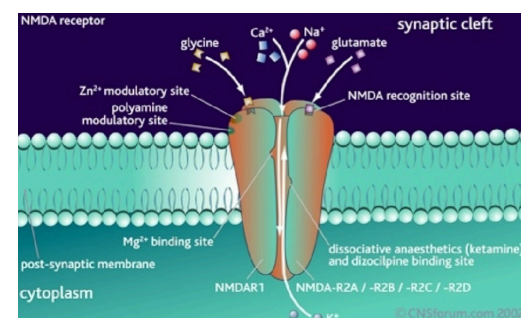
- *Receptorn oftast återvänder till utgångsläget efter väldigt kort period.*
- Liganderna oftast är *reversibla, men få ligander är irreversibla (ovanliga)*.
 - *Key-and-Lock*: Nyckel (ligand) och nyckelhål (receptor)
- Vid *ligand-receptor interaktion* uppstår olika *kemiska bindningar*.
 - Bindningar som *väte-, van der Waals, hydrofoba krafter mfl.* verkar tillsammans och är bakom *bindningsstyrkan mellan ligand o receptor.*
 - Receptorer har en *ficka* med specifika aa som kan orsaka *olika typer av kemiska interaktioner.*
 - *Liganden måste ha en passande struktur och kemisk uppbyggnad* för att kunna “falla ner i receptorn” och få relativt god *bindningsstyrka*.
 - *Lika löser lika: polära binder polära, opolära binder opolära.*
 - *Med lämplig passform och kemiska egenskaper induceras konformationsändring i receptorn.*
- *G-proteinkopplat receptorer*
 - Finns stor affinitet mellan *liganden och receptor* (ligand “sugs” in).
 - *Ligand binder in* → *konformationsändring i receptor* → (receptor fungerar som GEF, byter ut GDP mot GTP i G-proteinet) → *G-proteinet ändrar form, α-subenheten lossnar* → *α-subenheten påverkar målproteiner såsom spänningskänsliga kanaler.*
 - *Så aktiveras G-proteinkopplade receptorer, såsom GABA_B*
 - *När GTP hydrolyseras återgår G-protein till inaktivt tillstånd.*
- *Väldigt många olika system i kroppen utnyttjar receptorer*
 - *Neurotransmission*



- *Aktionspotential* → *Vesiklar med ligander frisätts till målreceptor, t.ex till muskler*
- *Elektriska signaler överförs till kemiska.*
- *Endokrina systemet*
 - *Endokrina körtlar frisätter hormoner i blodet → hittar slutligen målreceptor.*
- *Immunsystemet*
 - *Aktivering av receptorer på immunceller är grunden till att utlösa immunsvär.*

Farmakologi

- *Receptorer är därför måltavla inom farmakologi.*
- Många läkemedel verkar genom att påverka receptorer, *hämna/aktivera*
 - *Smärt, diabetes, hypertoni osv*
- *Agonister – ligander som binder och stimulerar/aktiverar receptorn*
 - Har förmåga att påverka receptorn → *svar induceras*
 - *Endogena (från kroppen) substanser* som binder receptorer är *agonister*
 - *ACh, GABA, glutamat, kortisol, serotonin osv.*
 - *Endogen substans namnger ofta receptorn, men inte alltid*
 - En agonist kan aktivera receptor som i sin tur *hämmer mottagarcellen.*
 - En typ av receptor kan finnas i många olika typer av celler
 - En agonist kan därmed ge *många olika effekter.*
 - *Farmakologisk utmaning* → *biverkningar*
 - Receptorer har oftast *olika subtyper.*
- *Agonistens svar kan moduleras via substanser/joner*
 - Många receptorer oftast har *flera olika bindningsställen.*
 - Om specifika *substanser binder tsm med agonisten påverkas agonistens svar* → *hämmas eller stimuleras.*
 - Vissa receptorer kan reagera på *olika endogena agonister*
 - Vissa receptorer är både *ligand- och spänningsstyrda, t.ex NMDA:*
 - *Huvudtransmittorn: glutamat*
 - *Co-agonist: Glycin eller D-serin (måste binda för kanalöppning).*
 - *Spänningsberoende: Depolarisering krävs för kanalöppning*



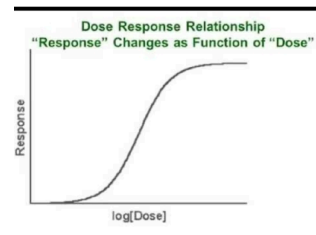
- **Modulerande substanser:** Flera endogena och exogena ämnen påverkar receptorn, t.ex alkohol och ketamin (hämmar).

Frågor

1. Varför är receptorer viktiga inom farmakologi? Varför kan receptorer orsaka farmakologisk utmaning? Vad är agonister?
2. Hur moduleras agonisten? Ge exempel.

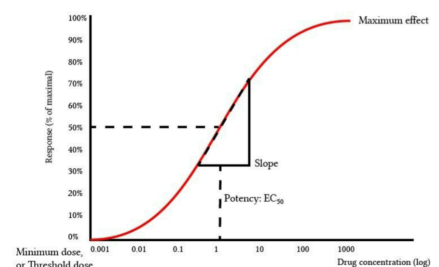
Dos-responskurva

- Ett sätt att illustrera relationen mellan **effekten när en viss agonist binder till receptor**, en enskild effekt från interaktionen **studeras**.
 - Kan ske i vitro, försöksdjur, människa
- **Effekten mäts ständigt i olika punkter av dos/blodkoncentration.**
 - Inga tidspunkter!
- Eventuellt uppnås ett **fysiologiskt tak** trots att **receptorerna oftast ej är mättade**
 - Detta beror på **fysiologiska begränsningar** (såsom maxpuls).
 - Celler kommer att **uppnå maximal respons/effekt med aktivering av bara ett fåtal receptorer, inte alla.**

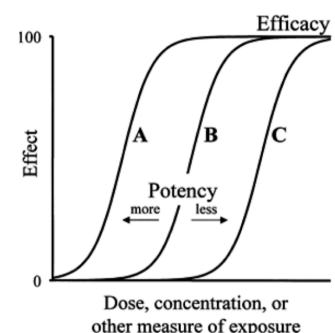


- *T.ex perifer fatigue i muskler. Trots hög [ACh] EC och tillgängliga AChR kontraheras muskelfibern inte ej pga hög [Pi] IC → en skyddsmekanism mot överansträngning.*
 - Vid denna punkt ger ökad dosering inte ökad respons.
- **Affiniteten mellan liganden och receptorn samt dosen är avgörande för hur mycket ligand som binds till receptorer → avgörande för effekt.**
 - Ligand med högre affinitet binder mer än ligand med lägre affinitet.
 - Ju mer ligander som tillsätts desto mer ligand-receptorkomplex.
 - **Sigmoidal kurva (dos på logartmisk x-axel)**

- E_{max} = maximal effekt
 - **S.k efficacy**
 - Ju brantare kurvan är desto mer effekt



- **Potens** är mått **agonistens tillslagskraft**
 - Måttan man utgår från oftast är EC_{50}
 - **Effekten när koncentrationen ger 50 % av maximal effekt.**
 - Ju lägre EC_{50} desto större potens och vice versa



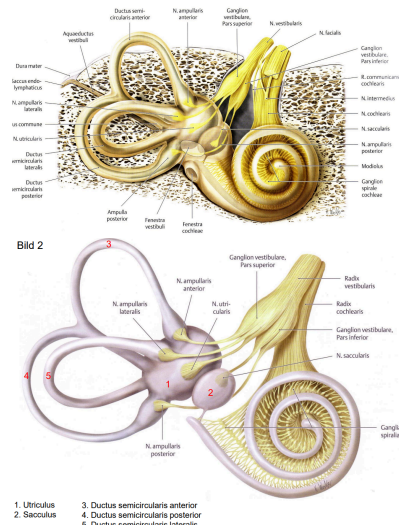
- Låg EC_{50} → låga doser krävs för att nå 50% av E_{max} (*efficacy*) → kurvan ligger åt vänster. Motsatsen gäller för låg potens.
 - På bilden syns olika agonister med **samma efficacy**, dock varierar deras **potens**, där A har högst potens.
- **Agonister som läkemedel**
 - Många läkemedel är **agonister** som specifikt **stimulerar en receptor eller en grupp av receptorer**.
 - Eftersom olika receptorer har **olika affinitet** för agonister bör läkemedlet doseras så att endast de önskade receptorerna aktiveras.
 - Hög dosering kan orsaka att oönskade receptorer stimuleras.
- Antagonister
 - **Substanser som binder receptorer och förhindrar aktivering av receptorn genom att (oftast) reversibelt binda in till samma bindningsställe som agonisten kan binda till.**
 - Antagonister kan ha hög affinitet men **inducerar ingen konformationsändring** i receptorn → ingen effekt.
 - Många läkemedel är antagonister
 - **Minskar effekten av en agonist (potensen minskar)**
 - T.ex vid överdosering av morfin → morfin-receptorer kan inhiberas av **antagonister** som “tävlar” med agonisten om bindningsplatser.
 - Ingen dos-responskurva pga **ingen effekt**.

Frågor

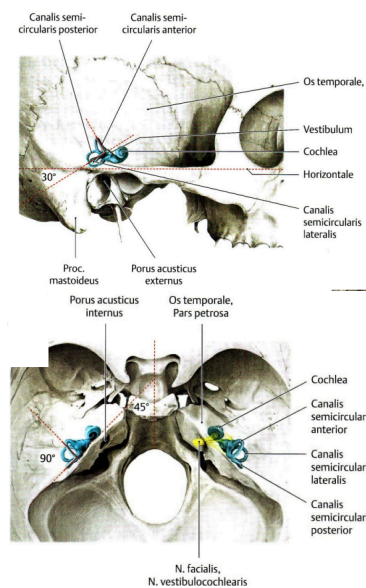
1. Varför ritas dos-responskurvan, vilka variabler (x,y) visas i kurvan?
2. Be exempel på *fysiologisk tak*.
3. Vad är efficacy respektive potens?

Vestibularis

- Vestibularisapparaten består av **vätskefyllt rum (endolymfa), hinnlabyrinten**.
- Detta rum finns i/begränsas av **benlabyrinten**. Mellan hinn- och benlabyrinten finns **perilymfa**.
 - **En hålighet i os temporale, pars petrosa ossis temporalis**
- En vestibularisapparat i **varje öra** och består av:
 - **Två hinnsäckar: utriculus** och **sacculus**
 - **Tre båggångar: Semicirulares posterior/anterior/lateralis**
- Vestibularis från båda öronen samarbetar och båggångarna ligger i samma plan.
- Mynningen från hinnsäckar till båggångar är kulformade, kallas **ampulla**.
- N. Vestibulocochlearis
 - Nerven från cochlea och nerven från vestibularis förenas till en nerv.
 - **N. vestibularis binder till fem olika ställen**
 - Går endast till ställen med sinnessceller
 - **N. cochlea däremot innerverar hela cochlea.**
- **Semicircularis laterale** sitter i samma plan i respektive öra och därmed **samarbetar** (lutar 30° framåt-uppåt).
- **Semicircularis anterior** i ena örat ligger i samma plan som **semicircularis posterior** i det motsatta örat och därför **samarbetar** de.



1. Utriculus
2. Sacculus
3. Ductus semicircularis anterior
4. Ductus semicircularis posterior
5. Porus acusticus externus

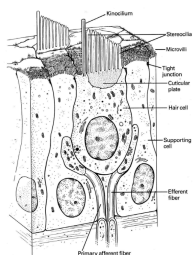
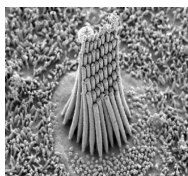


Frågor

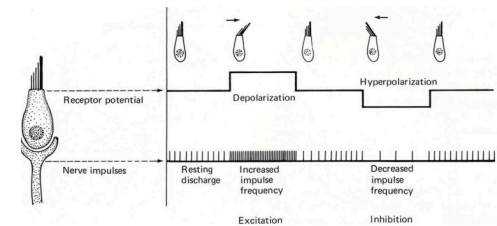
1. Var finns vestibularis apparaten? Vilka strukturer omges den av?
2. Vad består apparaten av? Var innerverar N. vestibulocochlearis?
3. Hur samarbetar höger och vänster vestibularisapparat?

Hårceller

- Nervtrådar skär **igenom bindväsväggen** (hinnlabyrinten) och **får kontakt med hårceller (sinnessceller), afferenta nervtrådar**.
- Hårcellerna har **utskott apikalt, stereocilier** som är olika långa som en **trappa**.
 - Det längsta kallas **kinocilium**
- Hårcellerna omges av **stödjeceller**.



- Stimuli
 - Stimuleras mest av *sidled rörelse*.
 - När cilierna böjs *mot kinocilium* → *depolarisering*
 - När cilierna böjs *mot kortaste cilier* → *hyperpolarisering*
 - Beror på jonkanaler där positiva joner strömma in till cellen öppnas/stängs)
 - Små böjningar kan orsaka ändring i membranpotentialen.
- Synaps
 - Hårcellen kan inte leda *aktionspotentialer*, utan förändringar i membranpotentialen styr **glutamatfrisättning**.
 - Hårcellen är *presynapsen, axonet från afferenta nervtråden är postsynapsen*.
 - Ju högre depolarisering desto högre Ca-inflöde (mer spänningsstyrda kanaler öppnas) och desto **högre glutamatfrisättning till postsynapsen**.
 - Glutamat exciterar axonet som i sin tur kan få aktionspotential.
 - Notera att vid vilomembranpotential sker en spontan glutamatfrisättning. Depolarisering ökar frekvensen av ap vilket informerar CNS om stimuli av hårceller.

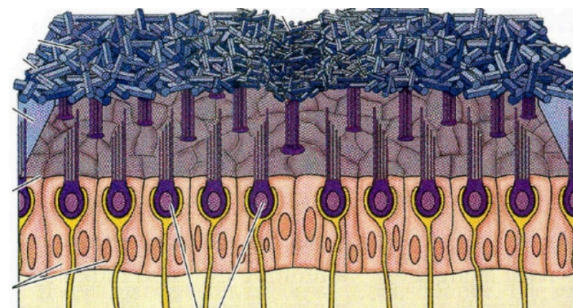


Frågor

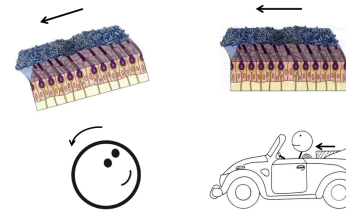
1. Var finns hårceller och hur är de uppbyggda, vilka strukturer i omgivningen?
2. Hur stimuleras hårcellerna bäst, varför? Beskriv synapsen och hur den fungerar.

Hinnsäckar

- Hårcellerna finns i *makula (fläck)* vars *stereocilier finns i otolitmembran*.
- **Otolitmembran består av geléliknande substans med kalciumkarbonatkristaller, otolitikristaller**
 - *Otolitikristaller ger membranet tyngd, högre densitet, och kan därför reagera på gravitation.*
- När membranet förskjuts påverkas även *stereocilierna* som böjs.
 - T.ex böjer huvudet bakåt → otolitmembran förskjuts pga gravitationen → stereocilier förskjuts och frisätter glutamat.
 - *Varje rörelse av huvudet motsvarar aktivering av vissa stereocilier och inaktivering av andra, på så sätt kan hjärnan avgöra exakt rörelsen även utan synintryck.*

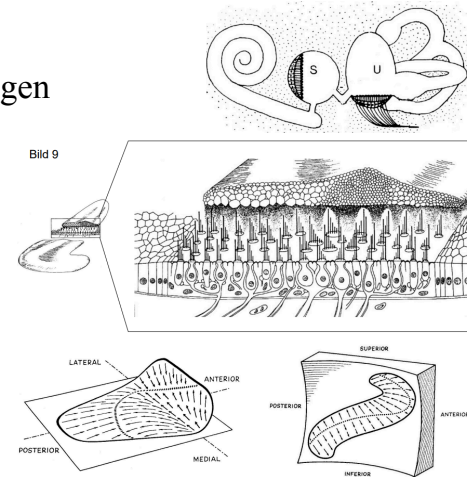


- **Utöver gravitationen, kan reaktionskrafter påverka hinnsäckarna**
 - Reaktionskrafter = linjäracceleration, t.ex när man bromsar en bil.
 - Då förskjuts membranet framåt → aktivering av hårcellerna.
 - Om bilen accelererar, förskjuts membranet bakåt osv.
 - **Båda sacculus och utriculus registrerar sådana rörelser.**
- Sammantaget: Hinnsäckar registrerar huvudets **orientering/lutning (gravitation)** och **reaktionskrafter/linjär acceleration**.



- 3D-bild

- **Utriculus och sacculus finns i olika planer**
 - Utriculus i “golvet”, sacculus mot medialväggen
- I makula är **hårcellerna orienterade i olika riktningar**.
- Detta medför att en viss reaktionskraft/lutning orsakar aktivering för vissa stereocilier och inhibering av andra vilket då CNS kan översätta till exakta “koordinater” och få en 3D-bild.
- **Pilarna visar åt vilket håll otolitmembranet måste röra sig för att aktivera stereocilierna. Om membranet förskjuts åt höger (huvudet böjs höger) depolariseras de hårceller vars pilar pekar åt höger osv.**
- **Sammantaget:** Hjärnan får en 3D-bild av huvudets orientering dels för att **hinnsäckarna finns i olika plan** och dels för att **stereocilierna har olika riktningar** → kombinerar dessa faktorer och får en 3D-bild.

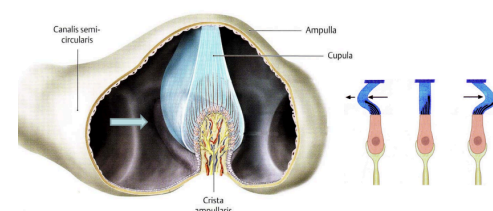


Frågor

1. Var i hinnsäckarna finns hårceller? Vad är otolitmembran, varför är det viktigt?
2. Vilka rörelser registreras av hinnsäckar, hur? Hur får hjärnan 3D-bild?

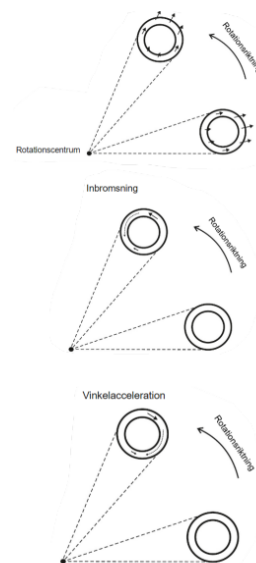
Båggångar

- **Axoner passerar in i en ampull och synapsar med hårcellerna i crista ampullaris.**
- Stereocilierna är omgivna av **cupula** (geléartad, **saknar kristaller**)
 - Känner därför **inte till gravitation** (cupulas densitet är för låg).
 - **Påverkas inte av samma stimuli som påverkar hinnsäckar.**
- Cupulan är formad som ett **segel som fyller ut ampullan**, där **endolymfans flöde i båggångarna påverkar ciliernas rörelse och därmed sinnescellernas membranpotential**.



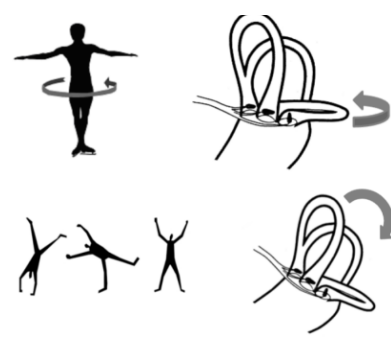
- Rotationsrörelser

- **Rotation med konstant hastighet:** Endolymfan förflyttas i samma hastighet som hinnlabyrinten, därmed **stimuleras inte hårcellerna**.
 - Enda kraften som verkar är centrifugalkraft som pekar utåt och därmed ger ingen rotatorisk rörelse.
- **Rotation vid inbromsning:** Endolymfan under inbromsningen, pga tröghet, kommer att fortsätta flöda fram, **i samma riktning**. Nu verkar **centrifugalkraft + rotatorisk kraft som inte är exakt lika stora**.
 - Rotatoriska kraften är inte lika stor överallt, utan större vid större avstånd från rotationscentrum.
- **Rotation vid acceleration:** Endolymfan, pga tröghet, flödar i **den motsatta riktningen**, även nu verkar centrifugal- & rotatorisk kraft.
- **Sinnescellerna registrerar acceleration/retardation av endolymfan men inte konstant hastighet.**



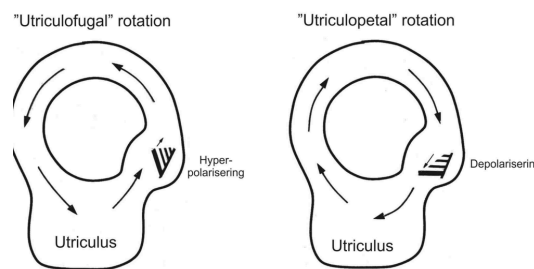
- Båggångar i olika planer

- Alla former av rörelser inducerar en viss stimulans för respektive plan, dock i olika storlekar. T.ex:
 - **Piruet:** Störst i den laterala (horisontella) planen
 - **Hjular:** Verkar i alla planer
- **CNS sammanställer informationen från de olika båggångarna** och jämför deras cellaktivitet för att få en tydlig bild på rotationen.
- **Vestibularisapparaten kan inte ensam skilja mellan rotation av endast huvudet och rotation av huvudet med kroppen,** information från nackmuskelreceptorer kompletterar detta.



- Rotationsriktning

- **Stereocilierna i alla båggångar har samma riktning, kinocilium mot utriculus.** Olika rotationer ger upphov till olika rörelser
 - **Utriculopetal rörelse:** Endolymfan flödar från båggångar till utriculus via ampulla → **depolarisering**
 - **Utriculofugal rörelse:** Endolymfan flödar från utriculus till båggången via ampulla → **hyperpolarisering**



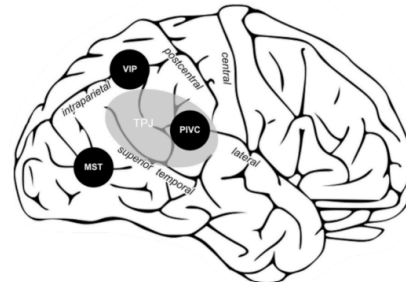
- Om huvudet roteras åt höger kommer endolymfan, *pga tröghet*, att flöda i motsatt riktning, *till vänster*.
- Här *samarbetar olika bäggångar (från vardera öra) i samma plan*.
 - Höger vestibularisapparat:
 - *Upplever utriculopetal rotation → depolarisering.*
 - Vänster vestibularisapparat:
 - *Upplever utriculofugal rotation → hyperpolarisering.*
 - *Bågen är spegelvänd!*
- Vid rotation kommer därför *alltid en sida uppleva en depolarisation och den andra en hyperpolarisation.*
- *CNS kan därmed (utifrån ap-frekvensen från varje öra) avgöra rotationsriktningen.*
 - *Om huvudet vrids åt höger, ökar ap-frekvensen i höger öra*
- **Projektionsbanor**
 - *N.vestibularis går in på hjärnstamsnivå – vestibulariskärnor.*
 - Vissa celler tar emot information om lutning samt reaktionskrafter från hinnsäckar medan andra om rotation från bäggångar.
 - Från dessa kärnor förs signaln vidare till olika **bansystem**
 1. *Första målområdet: Till hjärnbarken via thalamus.*
 2. *Andra målområdet: Område i hjärnstammen som styr ögonmotoriken.*
 3. *Tredje målområdet: Till ryggmärgen via vestibulospinala banan*
 4. *Fjärde målområdet: Kräkningscentrum, kärnor i hjärnstammen*

Frågor

1. Var finns hårceller i bäggångar, vad omges de av? Hur/varför stimuleras cilier?
 2. Bäggångar: rotation vid konstant, accelererad och retarderad hastighet?
 3. Hur kan hjärnan avgöra rotationens riktning?
 4. Vilka projektionsbanor har vestibularisapparaten (målområden)?
 5. Vad är skillnaden mellan hinnsäckar och bäggångarnas funktioner?
- Läkemedel i 1950-talet hade obekant biverkan, nämligen aminoglykosider som förstör hårceller i vestibularisapparaten genom att mekaniskt & irreversibelt stänga jonkanalerna. Utfallet blev att:
 1. **Perceptionsstörning** – *Hjärnan får felaktiga (eller inga) signaler från innerörat → svårt att uppfatta kroppens position i rummet.*
 2. **Ingen stabil blickriktning** – *ögonen kan inte hålla bilden stabil vid huvudrörelse → skakig syn som en ostabil kamera.*
 3. **Störd balanskontroll** – *Utan korrekt vestibulär input och i mörker/utan synintryck blir det mycket svårt att stå eller gå → fallrisk.*

Perception

- Uppfattningen av rummet, hjärnbarken är där informationen bearbetas.
- Primärt skickas signaler från vestibularisapparaten till ett område i hjärnbarken kallad **PIVC** (*parietonissular vestibular cortex*), posterior i insula (*parietalloben*).
 - PIVC är i direkt förbindelse med hjärnstammen.
 - PIVC är en del av större område som bearbetar vestibulär information, **TPJ** (temporoparietal binding junction)
- I området finns även **VIP** (ventral intraparietal region) respektive **MST** (medial superior temporal region) som också *mottar sensorisk information*.
- Dessutom adderas information från *synen och receptorer i muskeln*.
- All denna information *synkroniseras* för att förstå *kroppen orientering i förhållande till sin omgivning och synintryck*.
 - Om **TPJ stimuleras elektriskt** upplevs en *out of body illusion* då hjärnan mottar “konstiga signaler” och därmed uppfattar inte kroppens orientering i förhållande till omgivningen/synintryck.

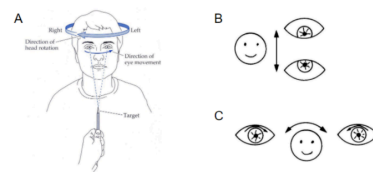


Frågor

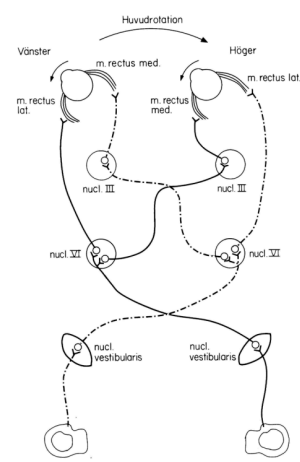
1. Hur och var i hjärnan uppfattas kroppens position och orientering i rummet, och hur integreras vestibulär, visuell och proprioceptiv information?

Balans

- Ögonmotoriken styrs av *kranialnerv (N. III, IV, VI)*.
- **Vestibulookulär reflex (VOR)**
 - *Vestibularisapparaten ser till att hålla blicken stabil, utan att påverkas av huvudets rörelser så att bilden i näthinnan inte ändras*
 - **Ögonen vrids i motsatt riktning i förhållande till huvudet**
 - Huvudet vrider åt höger → ögonen vrids till vänster, i motsatt riktning.
 - **Finns i alla riktningar**
 - **Utlöses automatiskt av vestibularisapparaten**
 - Utan denna reflex skulle vår syn efterlikna en *ostabil kamera*.



- Funktion
 - Figuren visar banan schematiskt där heldragen linje utgår från höger bäggång, streckade linjer utgår från vänstra.
 - Om huvudet vrider åt höger, vrider ögonen åt vänster:
 - Från bäggången aktiveras n.vestibularis.



- N. vestibularis i sin tur aktiverar motorneuron i vänstra abducens-kärnan (VI) som är ansluten till laterala rectus-muskeln → **vänstra ögat vrider åt vänster**.
- I abducens-kärnan förs signalen vidare **via en interneuron till oculomotorius-kärnan (III)** som är ansluten till **mediala rectus muskeln** → **högra ögat vrider åt vänster**.
- Vid rotation åt vänster används **den spegelvända banan** (exakt samma mekanism, kranialnerver finns i par!) → **Ögonen vrids åt höger**.
- **Reglering:** Vid rotation åt höger, aktiveras huvudsakligen den **högra N. vestibularis (högre AP-frekvens)** och därmed är det den högra banan som tar över och **vice versa**.

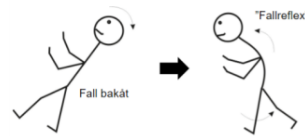
- Balanskontroll

- **Vestibulo- och retikulospinala banorna förmedlar vestibulär-inflöde till motorneuroner i ryggmärgen som kontrollerar olika muskler i kroppen.**

- Därmed kan **olika, oftast autonoma, reflexer sättas igång**.

Detta kallas **balanskontroll, postural kontroll**. T.ex:

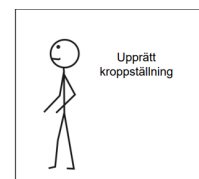
- Faller bakåt → rotation i båggångar → ryggmärg skickar signaler till musklerna.
- Resultatet är att man tar några steg bakåt samtidigt som man böjer överkroppen framåt för att undvika fallet.



- **Postural tonus**

- **Retikulo- & vestibulospinala banorna** exciterar ständigt, utifrån information om kroppens orientering, **motorneuroner som orsakar kontraktion i olika muskler för att upprätthålla kroppsställning**.

- T.ex om man lutar sig fram, ökar spänningen i benmuskler.



- Det beror på ffa **hinnsäckar som känner igen lutning** och därmed **justerar posturala tonusen** så att man inte faller.

- **Problem!**

- Hinnsäckarna registrerar lutning utan att skilja om det är hela kroppen eller endast huvudet som lutar sig.
- Hinnsäckarna kompletteras därför med **receptorer i nackmuskler** som **inhiberar posturala reflexer från hinnsäckarna**.
- Utan dessa receptorer skulle stora **posturala tonus justeringar ske** ifall man endast **lutade huvudet**



- ***Toniska reflexer***
 - Det finns två typer av toniska reflexer som *“tar ut varandra” när man böjer på huvudet utan hela kroppen.*
 - ***Toniska vestibulariseflexer***
 - Justerar postural tonus utifrån *huvudets position i förhållande till gravitationen.*
 - *Utlöses från hinnsäckar.*
 - ***Toniska nackreflexer***
 - Justerar postural tonus utifrån *huvudets position i förhållande till bålen.*
 - *Utlöses från receptorer i nackmuskler.*
- **Kräkcentrum**
 - *Förgiftningsskydd.*
 - Gifter i naturen påverkar vestibularisapparaten → synen förmedlar signaler som motstrider vestibularisapparaten → tecken på förgiftning → kräkning!
 - Förklarar åksjuka (synen visar ingen rörelse, vestibularis visar rörelse)

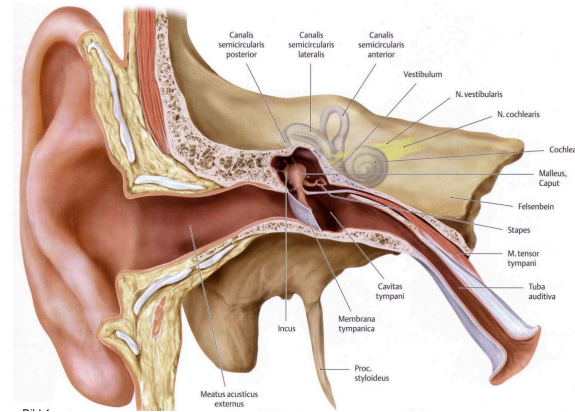
Frågor

1. Vad är VOR, funktionsmekanism? Varför är den viktig? Hur regleras den?
2. Vad innebär postural kontroll? Hur upprätthålls den? Hur medverkar bågångar och hinnsäckar till postural kontroll?
3. Vilka två typer av toniska reflexer finns det, varför är de viktiga?
4. Varför uppstår kräkning vid förgiftning eller åksjuka?

Hörsel

• Översikt

- **Ovala fönstret** utgör gränsen mellan **mellan- och ytterörat**.
- Ljudvågor går in via trumhinnan, orsakar rörelse i hörselbenen som fäster till trumhinnan.
 - **Stapes**, fäster på **ovala fönstret**, ansvarar för att överföra ljudvågor till mekanisk kraft som påverkar endolymfan i hörselsnäckan (cochlea) → hårceller registrerar



• Hörselsnäckan

- Hela **cochlea** är innerverad längs **vindlingarna**.
- Nervcellskropperna finns i **sensoriska ganglier (ganglia spiralia)** som finns i temporalbenet, **precis utanför cochlea**.
- Axonerna löper igenom cochleas bindvävsvägg och binder till olika ställen i rören i cochlea.
- Cochlea har tre "rör"
 - **Scala vestibuli – perilymfa** (ljud kommer in från ovala fönstret)
 - **Scala media – endolymfa** (cortiska organet finns här)
 - **Scala tympani – perilymfa** (ljud kommer ut via runda fönstret)
- Dessa rör separeras av bindväv väggar, **Reissners membran** och **lamina basilaris** (basalmembranet).
- **Cortiska organet finns ovanpå basalmembranet**
 - Innehåller **hårceller vars cilier sticker upp i tectorial membranet**
 - Innehåller **stödjeceller**.

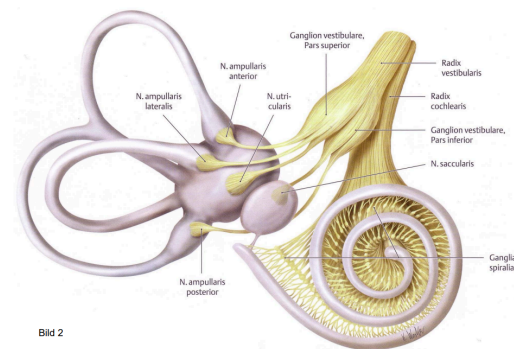


Bild 2

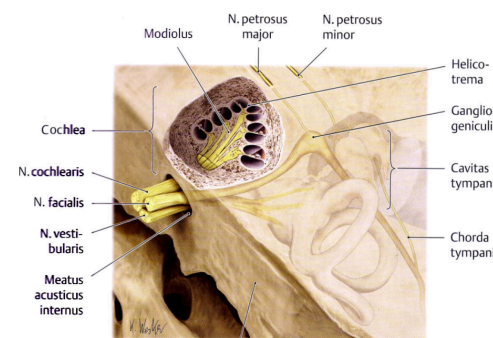
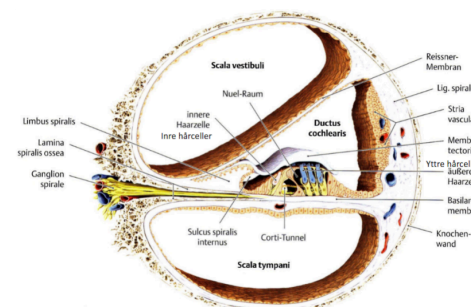
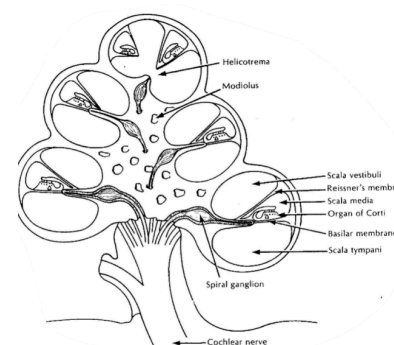


Bild 3A



Frågor

1. Vad är det ovala fönstret? Vilken funktion har den? Hur får innerörat mekanisk stimuli? Beskriv hur cochlea innerveras.
2. Vilka tre rör finns i cochlea, funktion? Beskriv kort cortiska organet.



Cortiska organet

- Uppbyggnad

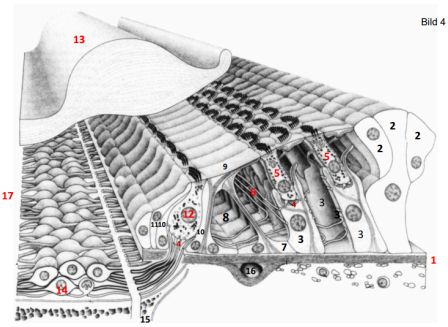
- Celler finns i olika lager med massa **stödjeceller**.
- Det finns **en rad av inre hårceller respektive tre rader av yttre hårceller**
- De afferenta nervfibrer innerverar **huvudsakligen inre hårceller (90%)** medan flera yttre hårceller delar på samma axon.
 - **Inre hårcellernas axoner är myeliniserade men ej yttre hårcellerna!**
- **Inre hårceller ansvarar för största delen av medveten hörsel.**
- Utöver afferenta nervtrådar, finns efferenta nerver som **hämmer nervceller (undviker skador)**.

- Hårceller

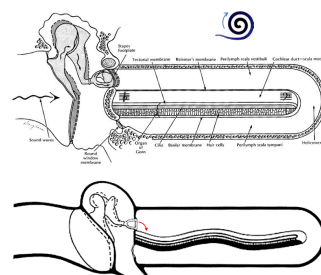
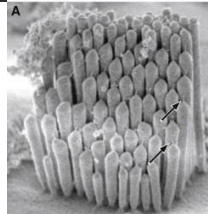
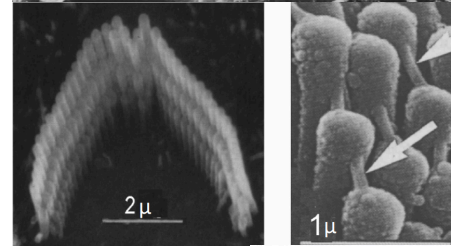
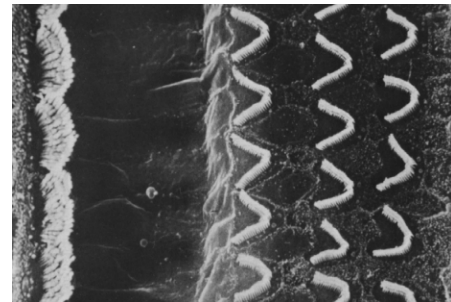
- Cilierna i yttre hårcellerna är **W-formad**
 - Olika långa som en trappa
- Varje cilie är förankrad i den andra via **tip-link** → utan dessa förbindelser blir man döv.

- Funktion

- I scala media finns **basalmembranet med hårceller**.
- Basalmembranet sitter inte fast, utan är **rörligt**.
- Scala vestibuli och scala tympani förbinds i **helicotrema**.
- Vibrationer från stapes (initialt från ljudvågor) överförs till **ovala fönstret** och därmed **scala vestibulis perilymfa**.
 - Runda fönstret buktas ut för att undvika övertryck.
- Ljudvåg översätts till tryckvåg på perilymfan som i sin tur **sätter basalmembranet i rörelse**.
- Denna tryckvåg (från perilymfa till basalmembranet) är mest intensiv i början.
- Därefter fortplantas tryckvåg i form av **Travelling wave** längs hela **basalmembranet**.
- Rörelse i basalmembranet fångas upp av hårceller.

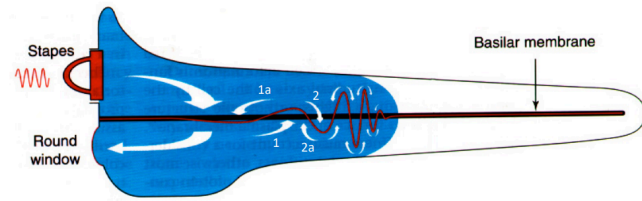


Drawing of organ of Corti in basal turn of typical mammalian cochlea. 1, Basilar membrane; 2, Hensen cells; 3, outer phalangeal cells; 4, nerve endings; 5, outer hair cells; 6, outer spiral (nerve) fibres; 7, outer pillar cells; 8, inner tunnel; 9, inner pillar cells; 10, inner phalangeal cells; 11, border cell; 12, inner hair cell; 13, tectorial membrane; 14, spiral ganglion cells; 15, bony spiral lamina; 16, spiral blood vessel; 17, axons of spiral ganglion cells (auditory nerve fibres). Breaks in nerve fibres indicate that a portion has been displaced so that spiral ganglion cell bodies, which are normally located farther away, could be shown



- Växelverkan mellan membran och endolympfa

- Stapes överför tryck till perilympfan.
- Perilympfan överför trycket till basalmembranet, **Travelling wave** uppstår (intensivast initialt).
- Orsakar att **BM** trycks nedåt (grövsta pilen) → perilympfan (i scala tympani) trycks uppåt → lokal tryckvåg uppstår som påverkar fram (1) och bakåt (1a) i **BM** → pga (1) trycks perilympfan i scala vestibuli nedåt → lokalvåg uppstår (2 & 2a) osv.
- **Sammanfattningsvis en böjning av BM i ett håll skapar tryck i perilympfan som orsakar en lokal tryckvåg som trycker BM på motsatt håll.**



- Skilja olika ljud åt

- **Olika segment i BM vibrerar på olika vid olika frekvenser.**
→ **olika fragment har olika resonansfrekvenser!**

- **BM vid basen – känslig för höga frekvenser**

- **Smal och styv** (fästs av många fibrer)
- **Som en hårtspänd gitarrsträng**
- Därmed är **resonansfrekvensen högst vid basen**

- **BM vid apex/toppen – känslig för låga frekvenser**

- **Bred och mjuk** (fästs ej av fibrer)
- **Resonansfrekvens lägst vid apex.**

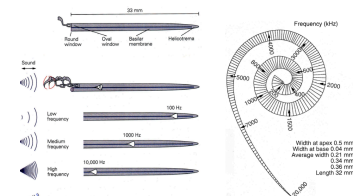
- Dvs kommer olika frekvenser att påverka specifika ställen på **BM**.

- T.ex kommer höga frekvenser att sätta **BM nära apex** i rörelse och **hårcellerna vid dessa segment** får **högst stimuli** och vice versa.

- Därför är det viktigt med så många olika axoner → **CNS känner igen vilka delar av BM som stimuleras** → **avgör frekvens!**

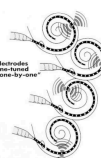
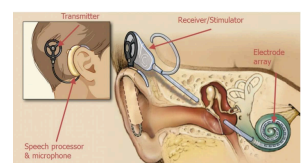
- **Ljudstyrkan** avgörs av **summationen av ap** (antal ap per tidsenhet).

- Många ap under kort period → hög ljudstyrka



Frågor

1. Hur är det cortiska organet uppbyggt (celltyper, organisation, nerver)?
 2. Hur är hårcellerna formade? Hur förbinds de med varandra?
 3. Vad är helicotrema? Hur omvandlas ljudvåg till tryckvåg? Hur fortplantas travelling wave? Hur skiljer CNS mellan olika frekvenser & ljudstyrka?
- Vissa hörselskador beror på frånvaro av nervceller, men nervfibrer finns! Elektroder i olika ställen på BM planteras kopplade till en mikrofon och ljudprocessor. Ljud fångas upp av mikrofon → bearbetas av processor → respektive elektrod stimuleras → stimulerar nervtrådar → **hörupplevelse!**



Hårceller

- Vibrationer/rörelse i **BM och tectoriaala membranet** orsakar att hårcellernas **cilier förskjuts i sidled** → **depolarisering (mot kinocilium) eller hyperpolarisering (mot kortaste strået).**
- Dock finns en skillnad mellan yttre och inre hårceller.

- Yttre hårceller

- De längsta stereocilier finns **i TM**
- Relativa rörelsen mellan **BM och TM förskjuter cilierna och orsakar signalöverföring-**

- Inre hårceller

- Stereocilier **finns EJ i TM**
- Vibrationer i BM orsakar **flöde i endolymfan i scala media.**
- **Pga endolymfans tröghet förskjuts cilierna.**

- Depolarisering & hyperpolarisering sker via **tip-links**

- Öppnar/stänger jonkanaler mekaniskt

- **En jonkanal/cilie, jonkanalen på toppen**
- **Positiva jonkanaler** → när de öppnas strömmar **positiva joner in** → **depolarisering**

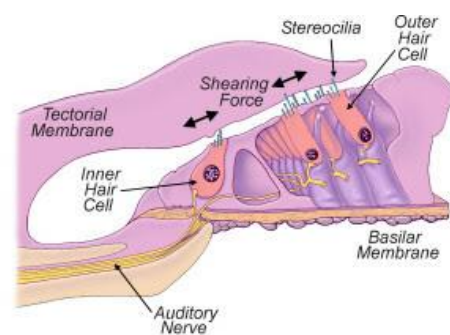
- Fungerar likt **snöre i ett badkar.**

- Om cilierna böjs mot kinocilium öppnas jonkanalerna och vice versa.

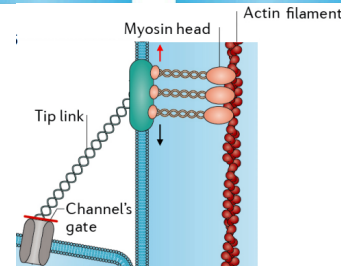
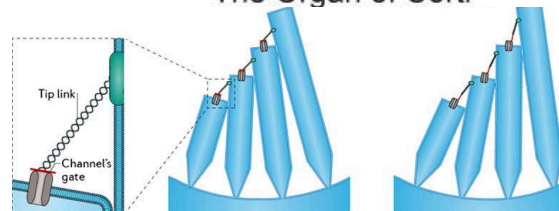
- Tip-links måste ha **optimal vilospänning**

- **För lösa – detekterar inte små böjningar**
 - För svag att “dra snöret i badkaret”
- **För hårda – svårare att skilja mellan stora och små böjningar.**

- Lösning – Tip-links position justeras (gröna området i figuren)



The Organ of Corti



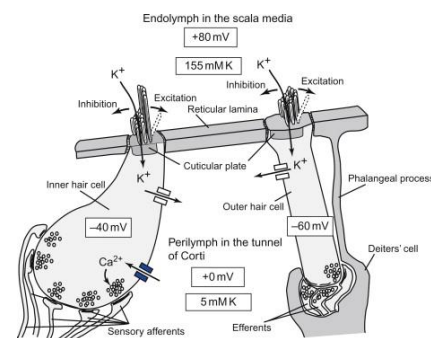
Frågor

1. Hur påverkar vibrationer i BM och TM signaleringen i yttre & inre hårceller?
2. Hur sker depolariseringen? Hur fungerar Tip-links och hur regleras de?

Endolymfapotentiaal

- Endolymfa har samma uppbyggnad som **intracellulär-vätska** och har därmed en **potential på +80 mV (hög [K⁺], låg [Na⁺])** i förhållande till sin omgivning, **endolymfa potential.**

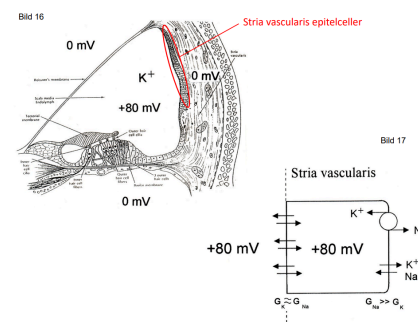
- Hårcellerna är i kontakt med två olika *EC-miljöer samtidigt*, apikalt finns cilier mot endolymfan och basolateral mot *perilymfan (liknar vanligt EC-miljö)* med potential på ca **0 mV**.
- Kanalen som ansvarar för hårcellernas *depolarisering är K⁺-kanal, unikt!*
 - När **K⁺-kanal** strömmar **K⁺ in** → *depolarisering!*
 - **K⁺ drivs endast av elektrisk gradient eftersom $[K^+]_{IC} = [K^+]_{EC}$** däremot finns en elektrisk drivkraft på $(80 - (-70)) = +150 \text{ mV}$
 - Huvudsakligen strömmar **K⁺ in**, men även lite **Ca²⁺** (*har färre kanaler*)
- *Även repolariseringen är unikt!*
 - **Samma joner som flödar in, kommer att flöda ut under repolarisering!**
 - Säker metod för att säkerställa snabb repolarisering då hårcellerna är **aktiva celler**.
 - Nervceller under depolarisering: **Na⁺** strömmar in
 - Nervceller under repolarisering: **K⁺** strömmar ut
 - **Problem: Na/K-pumpen återupprättar elektrokemiska gradienten (jonfördelningen).**
Pumpen är dock **långsam**.
 - Hårcellerna är aktiva celler som **de- o repolariseras ständigt** och pumpen skulle då helt enkelt inte hinna med!
 - Hårcell: samma joner som flödar in under depolarisering, flödar ut under repolarisering, **via läckkanaler** → **snabbare process!**



- **Stria vascularis**

- Struktur i scala medias vägg med **epitelceller**.
- Speciella celler, endast dessa celler har **VMP på ca +80 mV**.
- Mot bindvävs väggen verkar cellen är "normal" → **Na flödar in, K ut**

- **Na/K-ATPas upprätthåller elektrokemiska gradienten.**
- Dock är permeabiliteten för Na mycket högre pga fler läckkanaler (**basolateral**).
- Na har i denna cell **JMP på ca +150 mV** → **därmed VMP +80mV**.



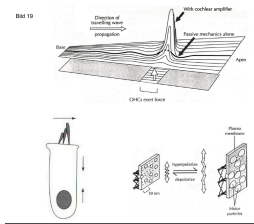
- Mot scala medias lumen (där endolymfan finns)
 - Cellmembranet är väldigt **permeabelt apikalt** (kan nästan "försumma" membranet).
 - **Därför kan man säga att IC-vätskan i stria vascularis celler motsvarar endolymfan i scala media.**

Frågor

1. Beskriv hårcellernas extracellulära miljö & hur det bidrar till dess funktion.
2. Vad är skillnaden mellan nerv- & hårcellens depolarisering, varför?
3. Vad är stria vascularis funktion? Hur fungerar den?

Inre & yttre hårceller

- Cochleans innervering utgörs ca **90% till inre hårceller**. Det beror på att yttre hårceller har andra viktiga funktioner, de fungerar som en **förstärkningsmekanism**
 - **Yttre hårceller har elastiskt protein, prestin som kan förkortas/förlängas utifrån membranpotentialen.**
 - Vid **depolarisation orsakar prestin förkortning i hela cellen (pga hög täthet i cellens cytoskelett)** och vice versa.
 - Fungerar som **positiv feedback**
- Alltså **amplifieras basalmembranets rörelse**
 - Nästan som att yttre hårcellerna drar basalmembranet mot tectorialmembranet!
- Detta är väldigt viktigt för att **amplifiera/förstärka amplituden (rörelse i BM) av vibrationer** och därmed öka **precisionen i hörupplevelsen**, genom att endast förstärka specifika segment i BM
- Yttre hårceller har en annan funktion som **smärtreceptorer**
 - Är innerverad av **omyeliniserad axon som kan känna smärta**
- Sammantaget
 - **Amplifierar amplitud** (viktig för att t.ex förstå viskningar osv)
 - **Smärtreceptor**
- (Förstärkningsmekanismen kan testas hos nyfödda barn. Skickar in ljudsignal (hörlur + mikrofon) och får t.ex större ljudsignal. Pga yttre hårceller amplifierar vibrationer och ökar tryckvågen i perilymfan → dessa **otoakustiska emissioner (bakåtgående, såsom 1a i bilden)** leder till rörelser i hörselbenen och når ytterörat och mäts)

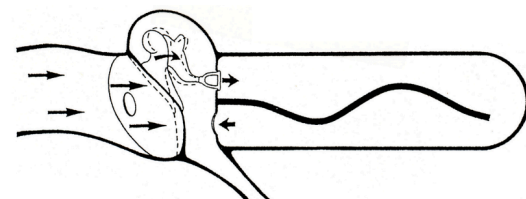


Frågor

1. Vilka funktioner har inre & yttre hårceller, varför? Vad är otoakustiska emissioner?

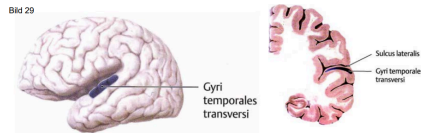
Olika skador i örat

- Hål i trumhinnan
 - **Ingen nämnvärd hörselnedsättning.**
 - Ju större **area trumhinnan har, desto mer kraft som koncentreras på det ovala fönstret.**
 - Därmed påverkar litet hål inte mycket, men större hål gör det.



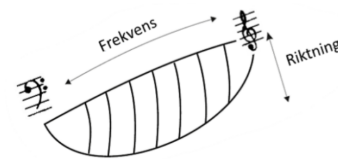
- Cochlearisnerven omkopplar i ***cochlearis kärnor i hjärnstammen.***
- Från hjärnstammen projiceras ***två olika nervfibrer till thalamus knäkropp (mediala geniculatum) → till hörselbarken, A1***
- Notera att varje ***cochlearisnerv*** för signalen till ***respektive hörselbark i hemisfärerna (ipsi- och kontralateralt + commissurfibrer)***
→ Man blir inte döv om ***A1 i ena hemisfären funktion nedsätts.***

Bild 29



- A1

- ***Nervcellerna i A1-gyrus har en tonotopisk organisation*** → alltså nervceller känsliga för angränsande frekvenser finns nära varandra.
 - Höga frekvenser → nära nacken
 - Låga frekvenser → nära pannan
 - ***Tonotopiska organisationen (frekvenskartan) bevaras i A1, likt cochlea.***
- Kombination av frekvenser → aktivering av en viss kombination av neuroner!
- Figuren visar ***frekvensband, en vertikal "skiva" i hörselcortex*** där alla celler är känsliga för ungefär samma ***frekvensintervall. Variation inom bandet (upp-ner i figuren):***
 - Celler högt upp aktiveras redan vid ***svaga ljud*** (låg tröskel).
 - Celler längre ner kräver ***starkare ljud*** (högre tröskel) för att aktiveras.

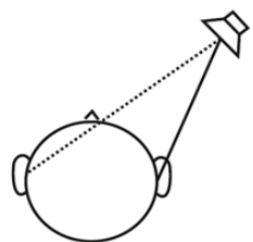


- Variationer i samma frekvensband

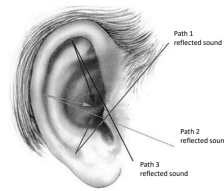
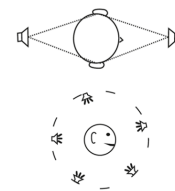
- ***Ljudstyrka***
- ***Ljudkällans riktning*** – Olika riktningar aktiverar olika ***kombinationer av neuroner***

- Bestämna riktning

- Sker mha att ***neuroner är känsliga för amplituder (hur starka ljudvågorna är) och tidsskillnader.***
- Riktning i sidled (***höger-vänster***)
 - Ljudkällan kommer då vara närmare ett öra än andra örat
 - Signalen stimuleras i ena cochlean ***snabbare***
 - Högre ***amplitud (större signal)***, pga ***starkare ljud.***
- Riktning i höjdlid, fram/bak



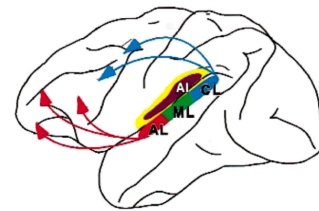
- Amplituds- och tidsskillnader hjälper inte här, eftersom **avståndet är detsamma** för källan rakt framför eller bakom.



- **Ytterörats vindlingar hjälper med bestämma riktningen**
 - Ljudet kommer att studsas/reflektera i olika riktningar beroende på dess källa, **vissa frekvenser förstärks, andra dämpas**.
 - Detta skapar en viss **klangskillnad (skillnad i ljudets spektrum)** som **CNS kan bearbeta**.
 - Klangskillnad – såsom figuren visar skulle samma ljud att studera på olika sätt in i örat där vissa frekvenser **förstärks, andra dämpas**.

- **Högre hörselområden**

- I en apa har man funnit **tre hierarkiskt högre hörselområden med specialiserade med neuroner**
 - Vissa neuroner **aktiveras vid kommunikationsljud** → **kommunikation uppfattas "What Stream"**.
 - Andra neuroner **aktiveras vid olika riktningar** → **riktning uppfattas, "Where Stream"**.
- Denna information leds sedan via **commissurbanor till olika delar av hjärnan**, alltså finns antagligen **skilda system i hjärnan som ansvarar för att identifiera och lokalisera ljud**.
- **AI = primära hörselcortex (temporalloben)**
- **AL = anterolateral**
- **ML = Middle-lateral**
- **CL = cauda-lateral**

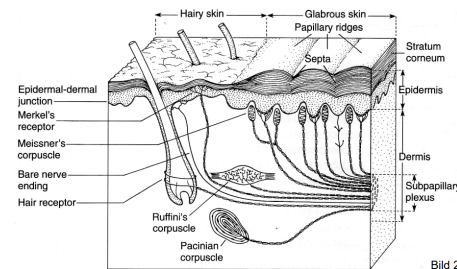


Frågor

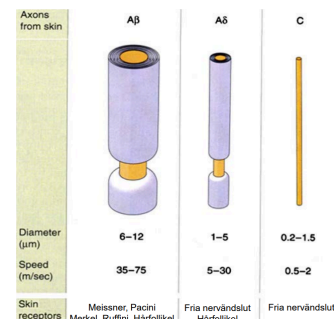
1. Vad kallas hörselbarken i hjärnan, hur når cochlearisnerven? Varför orsakar skada på hörselbarken i ena hemisfären inte dövhet i ett öra?
2. Vilken funktionell organisation har primära hörselbarken? Vilka faktorer bestämmer vilka neuroner som aktiveras inom samma frekvensband?
3. Hur bestäms ljudkällans riktning? Vad menas med What- & Where stream?
 - Incus, malleus, stapes (hörselben), trumhinna = membrana tympani

Somatosensorik

- **Exteroception**
 - Information från yttre världen, t.ex beröring
- **Proprioception**
 - Information om kroppsläge, rörelse och spänning (från ledvinklar, muskelspolar och liknande) utan att behöva titta på kroppen.
- **Interoception**
 - Information från inre organ, t.ex mäter blodtryck.
- **Hudsinnet**
 - Olika receptorer finns i olika nivåer av huden.
 - Receptorer är olika och olika hudtyper har olika sammansättningar av receptorer → **olika funktioner**.
 - **Fria nervändslut**
 - **Nervändslut omgivna av kapslar (ruffini, meissners, paccini)**
 - **Nervändslut i direkt kontakt med en cell (Merkelkorpuskel)**
 - Behårad hud
 - **Axoner runt hårfollikeln → detekterar dess rörelse**
 - **Saknar Meissners korpusklar**
 - Obehårad hud
 - **Saknar hårfollikel**
 - **Har många Meissners korpusklar**
 - **Nervcellskropparna finns i dorsalrotsganglion eller hjärnstam.**



- **Axontyper**
 - **Det finns olika axontyper från huden till CNS** med olika diametrar och myeliniseringsgrad (**olika ledningshastigheter**)
 - **A β axoner – Tjocka** (stor diameter). **myeliniserad**
 - Leder tryck och beröring (snabb)
 - **A δ axoner – Tunna, myeliniserad**
 - Leder smärta och temperatur (medelsnabb)
 - **C axoner – tunna, omyeliniserad**
 - Leder smärta & temperatur (sega)
 - **A β axoner** behövs till beröring eftersom **CNS** måste **ständigt få sensorisk information ifall handen håller ett objekt och i så fall hur objektet ligger i handen** → hög **tidsupplösning** behövs, alltså **A β** .

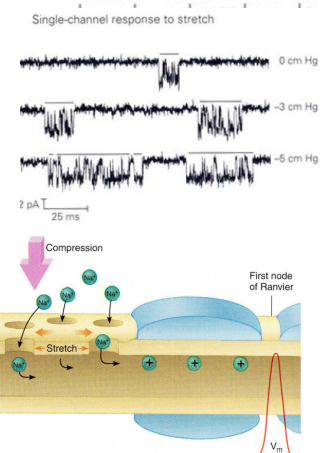
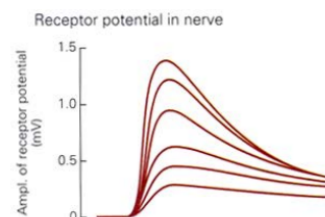
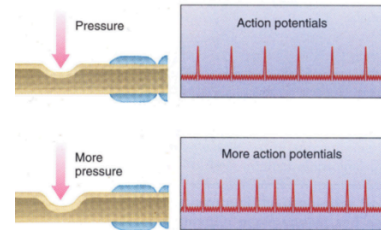


Frågor

1. Förklara extero-, proprio- och interoception. Vilka olika typer av receptorer har huden? Vad är skillnaden mellan behårad och obehårad hud?
2. Axontyper, hur skiljer de sig? Varför är beröringsaxoner tjockast?

Mekanoreceptorer

- **Beröring förmedlas via mekanoreceptorer.** Princip:
 - Beröring/tryck orsakar *deformation i receptor* → *mekanosensitiva jonkanaler i axonet öppnas upp* → *depolarisering*.
 - *Lågtröskliga mekanoreceptorer* stimuleras av lätt, icke-smärtsam beröring.
 - *Viktig princip: Grov beröring* → *högre frekvens av ap* → *“grov känsel” och vice versa.*
- Receptorpotential
 - *Förändring i membranpotentialen efter stimulans.*
 - *Större stimulans* → *större mekanisk stress/sträckning på receptor* → *större deformation* → *fler jonkanaler öppnas* (än vid låg stimulans) → *depolarisering (eller hyperpolarisering)* → *större receptorpotential.*
- Aktionpotential
 - Distalt finns *omyeliniserade segment i axoner (nervändslut)*
 - Där finns *inga spänningskänsliga Na-kanaler.*
 - Jonströmmen (receptorpotentialen) *fortplantas därför passivt längs axonet tills den når första Ranviers nod* (innehåller *spänningskänsliga Na-kanaler*) → *ap initieras*
 - *Större receptorpotential* → *högre frekvens av aktionspotentialer!*
 - Kan initiera ap lättare under *relativa refraktärperioden*

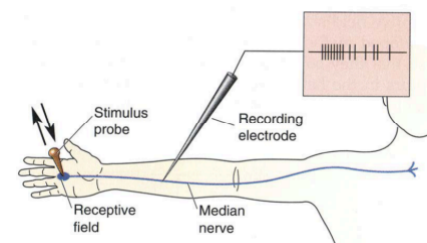


Frågor

1. Vilka receptorer förmedlar beröring? Hur fungerar de? Vad är lågtröskliga mekanoreceptorer? Hur kan CNS skilja mellan grov/lätt beröring?
2. Vad menas med receptorpotential, hur initierar receptorpotential en aktionspotential? Varför initierar högre receptor- fler aktionspotentialer?

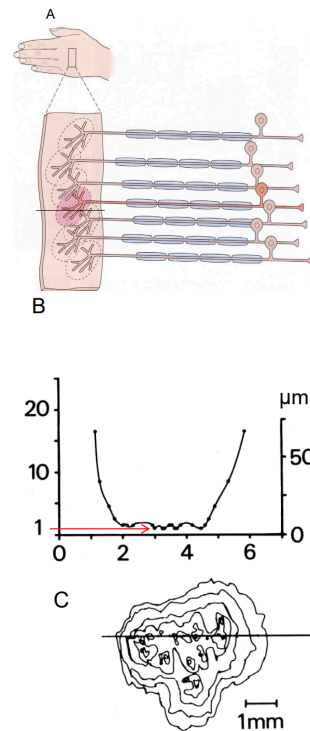
Mikroneurografi

- Teknik där ett enda *axon undersöks (via elektroder) för att se vilken typ av information som förmedlas till CNS*
- Tre egenskaper undersöks: *receptiva fält, adekvat stimulus och adaption.*



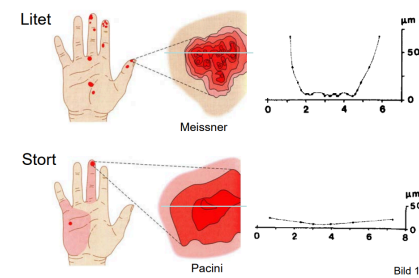
- Receptiva fält

- Ett axon förgrenas vid *nervändslut* och vakar därför över ett hudområde, alltså *receptiva fält*
 - *Hudområden där stimulering kan excitera axonet.*
- I dessa receptiva fält finns områden med *låg respektive hög tröskel*.
- Figur A visar *receptiva fält av sju axoner* (kan överlappa varandra).
- Med en tunn styv tråd kan *receptiva fält kartläggas* och även avslöja vilka områden med högst/lägst tröskel genom att *längs en linje (fig. A) trycka ner trådet systematiskt*.
- Tröskeln visas i fig. B (y-axel hur långt tråden trycktes i mikrometer, x-axel förflyttning i millimeter längs linjen).
 - Notera hur några millimeters skillnad ger en så stor ökning i tröskel.
- Därefter kan punkter i hudområdet med *lägst tröskel sammanställas* vilket är med högst sannolikhet axonernas läge i huden.



- Två typer av receptiva fält

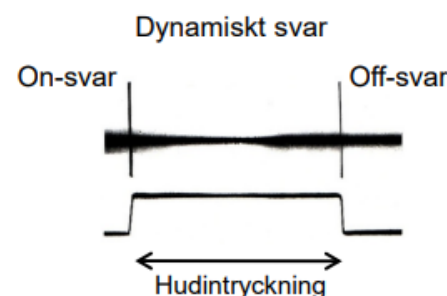
- *Små receptiva fält*
 - *Distinkta* (tydligt avgränsade), *litet hudområde*
 - Har *låg tröskel*, låg stimulans/receptorpotential amplitud exciterar axonet
 - T.ex *Meissners korpuskel*
- *Stora receptiva fält*
 - *Mindre distinkta, stort hudområde och axonet kan kontakta olika strukturer.*
 - Dock är oftast *en punkt som är extra känslig*.
 - T.ex *Paccinis korpuskel (handflatan)*



- Adekvat stimulus och adaptation

- Adekvat stimulus = stimulus som receptorn bäst svarar på
- Adaptation = Hur länge en receptor fortsätter att generera aktionspotentialer under konstant stimulus
- *Snabbt adapterade receptorer*
 - Förmedlar signal *endast vid förändring i stimulus, t.ex vibration.*
 - *Trycker ner → aktionspotential*

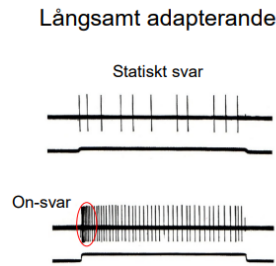
Snabbt adapterande



- *Släpper* → *aktionspotential*
- *Mellan händer inget.*
- *Signalerar till CNS endast i början (on-svar) och slutet (off-svar) → s.k dynamiskt svar.*
- Receptorer: *Meissner & paccini*

- *Långsamt adapterade receptorer*

- Förmedlar signal *under hela stimulus varaktighet, alltså konstant under mekanisk påverkan* → *statiskt svar.*
- Kan ibland ha ett on-svar som förmedlar signaler snabbt.
- Långsamt adapterade receptorer är känsliga för både *förändrad* och *konstant stimulus.*
- Receptorer: *Merkel & ruffini*



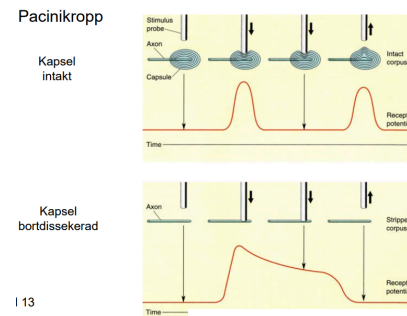
● *Mekanismer bakom adaptation*

- *Snabb adaptation*

- *Kapslad axon*
- *Tryck* → *receptor deformeras* → *on-svar* → *kapseln absorberar belastningen så att axonet inte stimuleras längre* → *trycket faller* → *kapseln deformeras* → *axon deformeras, mekanosensitiva jonkanaler öppnas* → *off-svar.*

- *Långsam adaptation*

- *Saknar kapsel.*
- *Trycket på axonet förblir konstant* → *kontinuerlig depolarisering*
 - *Meissner, paccini, merkel och ruffini är alla mekanoreceptorer*
- Notera dock att receptorpotentialens amplitud (styrka) sjunker ändå, *adaptation* → tyder på cellmembranets egenskaper



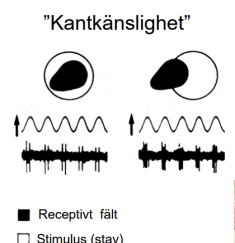
● Andra egenskaper som skiljer receptorerna åt

- *Hudsträckning*

- *Speciellt Ruffini*
- *Aktiveras när huden dras ut från receptor, alltså i en viss riktning*

- *Kantkänslighet*

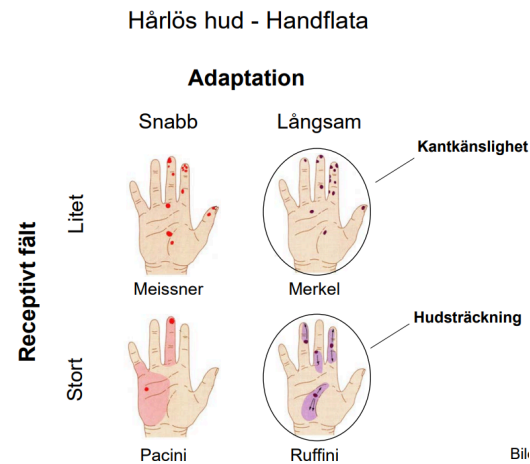
- *Meissners och speciellt Merkels korpuskler (pga de är långsamt adapterade → skickar statisk information!)*
- När huden trycks mot en kant, koncentreras deformationen längs kanten vilket ger starkare aktivering av just Merkel korpuskler som ligger vid kanten.



- Sedan bidrar även **lateral inhibition** där neuroner som aktiveras starkast inhiberar **angränsande neuroner** (som också får stimuli).
- Detta förstärker **kontrasten** så att starkt påverkade områden signalerar till CNS medan svagt påverkade inte gör det → **kantkänslighet!**

Frågor

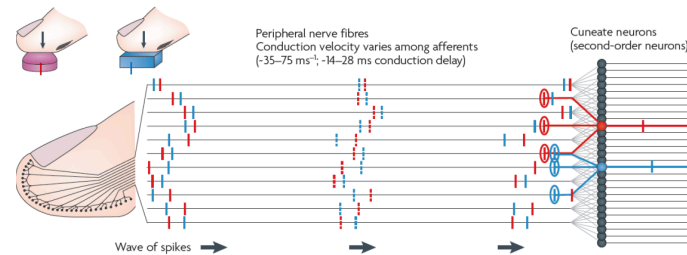
1. Vad menas med receptiva fält? Hur kan axoners läge under huden avslöjas mha receptiva fält?
2. Skillnaden mellan små och stora receptiva fält?
3. Vad betyder adekvat stimulus och adaptation?
4. Beskriv snabbt resp. långsamt adapterade receptorer, ge exempel. Vilken reaktionsmekanism bakom dem?
5. Med hänsyn till de receptiva fältens storlek respektive adaptation finns fyra grupper av axon från hårlös hud. Vilka skillnader finns mellan dem och vilka receptorer är kopplade till de olika axonerna?
6. Vilka specifika egenskaper har ruffini, merkel och meisners?



Vad tolkar CNS

- En specifik stimuli kommer att vara mest adekvat för vissa **mekanoreceptorer (pga de har olika egenskaper)** och därmed **får vissa mekanoreceptorer högre receptionspotential** → **högre frekvens av ap.**
- CNS utnyttjar utöver detta, olika **axoners receptiva fält**. En stimuli aktiverar flera axoner, som delvis **överlappar varandra**.
- CNS får därför en specifik **aktivitetsmönster** som avslöjar information om **hudretning**
 - **När** (On-svar), **vad** (vilken stimulus), **hur länge** (tid mellan On-off svar eller hur länge statistiska svaret varar), **var**, **amplitud/”styrka”**
- Om man ska känna på kanter, t.ex på gem
 - Mekanoreceptorer med hög kantkänslighet samt små receptiva fält aktiveras huvudsakligen (**dominerar aktivitetsmönstret**), dvs **merkel & meisners korpuskler**.
- Känna på ytor.
 - Man drar fingret över en yta → **vibrationer uppstår**
 - Mekanoreceptorer är känsliga för vibrationer och snabbt kan **generera svar** → **snabbt adapterade receptorer (paccini & Meissners)**
- **Integration av flera stimuli**
 - Beröring av två olika ytor, **plan** resp. **rund**
 - Runda ytan har **egget aktivitetsmönster, samma gäller för plana**.
 - **Olika mönster av ap utifrån hur huden deformerar**

- Vid beröring av en specifik yta, kommer olika axoner att **fyra med en viss tidsfördröjning (som visas i figuren)**.
- Slutligen kommer olika axonerna att **konvergera/synapasa** samma **neuron i CNS** som **endast aktiveras när samtliga synapsar samtidigt (coincidence detection)**.
- Vid aktivering av specifika neuron kan CNS avgöra yttypen.
- CNS fungerar som **coincidence detector** – detektera aktivitetsmönster genom att jämföra **vilka axoner som aktiveras samtidigt**

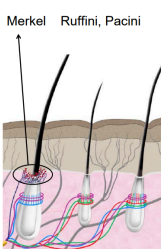
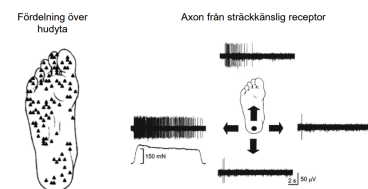
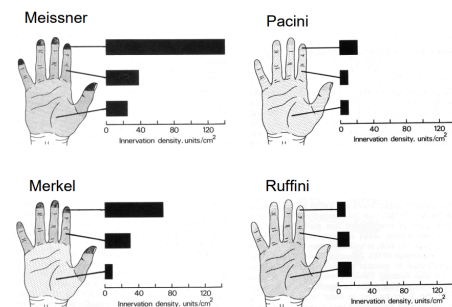


Frågor

1. Hur har olika hudretningar olika aktivitetsmönster, vilken information kan CNS reda ut från aktivitetsmönstret?
2. Hur uppfattar CNS känsel på ytor, kanter på gem och skillnaden mellan plan/rund yta?

Skillnad mellan olika delar av huden

- Olika delar av huden har olika **kombinationer av mekanoreceptorer pga olika funktioner**
- **Fingertopparna** – måste känna på objekt och deras struktur (**diskriminativ**)
 - **Hög täthet av merkel & meissners korpuskler** pga små **receptiva fält**.
 - **Ruffini & paccini** finns i **mindre utsträckning**
- **Fotsulan** – måste känna tryckfördelning över foten → viktig för **balans**
 - **Ruffini, paccini, merkel och meissners korpuskler jämnt fördelad över hela foten, även tårna.**
 - Receptorerna är känsliga för **hudsträckning i olika riktningar** → viktig för att kunna förstå tryckfördelningen och därmed **balansera**.
- **Behårad hud**
 - **Saknar Meissners korpuskler, har istället två andra typer av receptorer som ej finns i obehårad hud**
 - **Axoner runt hårfollikel**



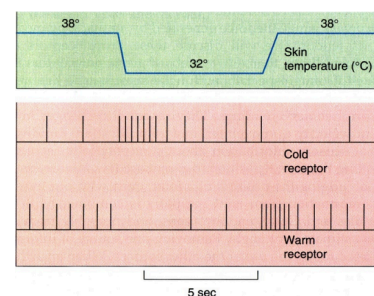
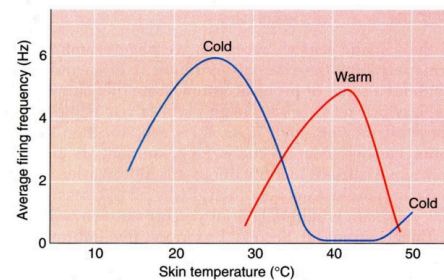
- *Stimuleras när hårfollikeln rör sig* → information om omgivning
- *Ett axon innerverar flera hårfolliklar*
- *Vissa hårfolliklar har dock merkelkorporer nära toppen.*
- **C-typ afferenter**
 - C-typ axoner är *omyeliniserade med låg ledningshastighet.*
 - De har dessutom *små, lågtröskliga receptiva fält.*
 - De bidrar inte med *diskrimineringsförmåga* utan känner *långsam & lättberöring av huden.*
 - Funktionen är att *bidra till emotionell koppling av beröring* och därför har kontakt med t.ex *insula.*
 - Utan dessa receptorer känns smekningar som all annan beröring.

Frågor

1. Beskriv sammansättningen av receptorer i fingertopp, fotsulan och behårad hud

Temperatur

- Två typer av temperaturer receptorer
 - **Köld-receptorer**
 - Känslig för *15°C-30°C*, även väldigt höga, *ca 50°C*
 - **Värme-receptorer**
 - Känslig för *30°C-43°C*
 - Utanför detta intervall (15-50°C) tar *nociceptorer (smärt) över.*
- Struktur
 - *Fria nervändslut* med flera *olika temperaturkänsliga jonkanaler* som tillsammans täcker *respektive intervall.*
 - *Axonerna* kan vara *omyeliniserade C-fibrer eller Aδ-axoner*
- Mekanism
 - *Samspel mellan dynamiskt och statiskt svar.*
 - T.ex vid konstant temperatur (32°C)
 - *Statiskt svar av värme & köld-receptorer där värme-receptorer har störst ap-frekvens.*
 - Sjunker från 32°C → 28
 - *Dynamiskt svar från bägge receptortyper* där:
 - Köld-receptorer: *Högre ap-frekvens*
 - Värme-receptorer: *Lägre ap-frekvens*
 - Sedan fortsätter ett *statiskt svar.*
 - Motsatsen gäller om temp. Går från 32°C → 35°C



Frågor

1. Vilka temperaturreceptorer finns det? Vilken struktur, axontyper, mekanism?

Bansystem

- **Baksträngsbanan**

- Vägen till CNS
 - **A δ -axoner** från periferin → dorsalroten (ryggmärg) → fortsätter via **ryggmärgens baksträng** → **hjärnstammens baksträngskärnorna**, första **omkopplingen** → korsar → thalamus (omkoppling) → **S1 i hjärnbarken** (primära somatosensoriska hjärnbarken)
- Funktion
 - Viktig för **komplex bearbetning av information från lågtröskliga mekanoreceptorer**, t.ex:
 - **Tvåpunktsdiskrimination**
 - **Känna på ett föremål/yta (vibration)**
 - **Förstå vilken riktning huden sträcks i**
- Vid skada
 - Nedsatt:
 - **Asterognosi** – förstår ej föremål mot huden
 - **Förlust av riktningskänslig**
 - **Nedsatt vibration**
 - **Nedsatt tvåpunktsdiskrimination**
 - *I de distala hudområden som handen förloras detta, dock är det rapporterat att i proximala områden fortfarande finns tvåpunktsdiskrimination.*
 - Med skada kan man fortfarande **lokalisera stimuli och avgöra hur länge stimulin varar**
 - Möjligt tack vare andra **bansystem såsom spinothalamiska**.

- **Spinothalamabanan**

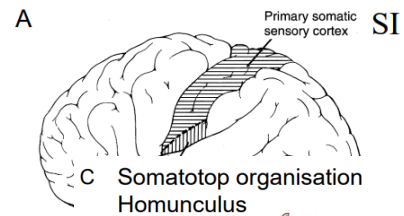
- Vägen till CNS
 - **Omkopplas och korsar i ryggmärgen** → Via **lateralfunikeln** når **hjärnstammen** → **thalamus** → **S1 i hjärnbarken**
- Funktion
 - **Smärta & temperatur** → här går **A δ & C-fibrer**
- När även till insula.
- Skada
 - **Känner ingen smärta, ingen temperaturförmåga**
 - **Upplevs kontralateral (motsatta sidan av kroppen)**
- (Banan i vissa svåra smärtfall skärs neurokirurgiskt)

Frågor

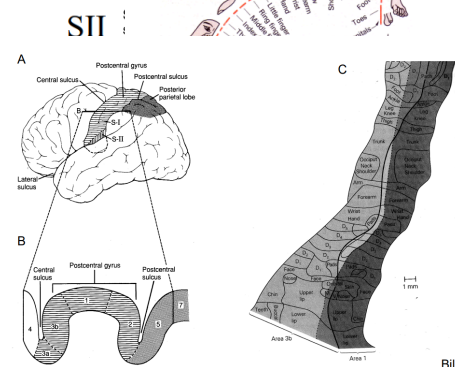
1. Beskriv baksträng - & spinothalamabanan (väg till CNS, funktion, symptom)

Primära somatosensoriska cortex (S1)

- **S1 ligger i gyrus postcentralis** och mottar **direkta förbindelser från thalamus**. Lateralt, under S1 finns S2.
- S1 har en **somatotop organisation (kroppskarta)** där kroppsdelar nära varandra ligger också **intill varandra i S1**.
 - **Områden som är högt innerverade tar upp större yta (fler neuroner) i barken (S1).**
- **Somatotop organisationen** beskrivs som “en liten människa” (**homunculus**), där högt innerverade ytor är större (t.ex läppar).



- S1 förändras
 - Vid skador, t.ex förlorar ett finger, neuroner i S1 ansvarade för fingret får inget stimuli → omorganiserar och “hjälper” neuroner som ansvarar för andra fingrar.
 - Eller om ett område får ökad sensorisk signalering, rekryteras flera neuroner (reversibel process).



- Tre olika kroppskartor
 - S1 innehåller faktiskt **tre olika fullständiga kroppskartor**, så kallade **Brodmann-areor**, beteckna **3b, 2, 1**.
 - Dessa **Brodmann-areor ligger intill varandra** men **samarbetar med olika typer av information**.
 - Neuronerna i dessa areor är fördelade i **kolumner** som motsvarar olika delar i kroppen.
 - Varje kolumn innehåller neuroner som bearbetar information från samma **receptiva fält** och underkolumn för **snabbt respektive långsamt adapterade receptorer**.
 - **Area 3b**
 - **Detaljrik & “bas” information**
 - Bearbetar information såsom tryck, beröring, tvåpunktsdiskrimination, temp., smärta osv.
 - **Area 2 & 1 (analys)**
 - **Arbetar med mer komplex information.**

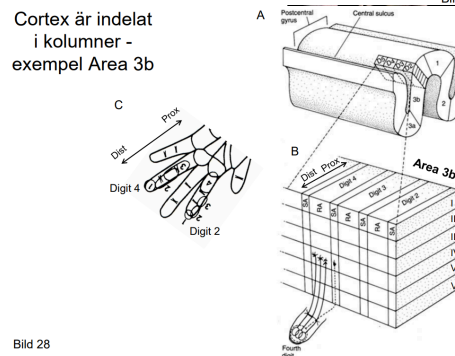
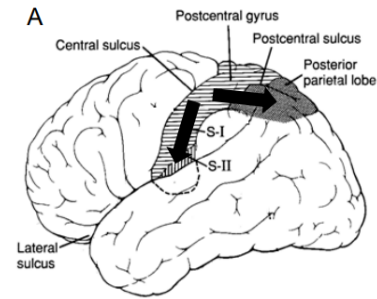


Bild 28

- Bearbetar information ifall *något rör sig över huden, vilken riktning och formen/kanten på det man känner.*
- **Högre bearbetning av somatosensorisk**
 - Efter S1 förs informationen vidare till **S2 och parietalloben**
 - **S2**
 - Här finns mer **komplexa neuroner med stora receptiva fält** som **bearbetar information från t.ex flera olika fingrar samtidigt** och **integrerar dessutom motorik och muskelpolar.**
 - Kan även bearbeta information bilaterala kroppsdelar
 - Viktig när vi t.ex avgör formen av ett objekt utan synintryck
 - S.k **stereognosi**
 - Då kan det vara viktigt att förstå vad olika fingrar känner, hur våra led i fingrar är vinklade osv.
 - **Parietalcortex**
 - **Här kombineras somatosensorik med andra system, bl.a syn.**
 - Genom att jämföra det man känner med det man ser kan hjärnan avgöra om en kroppsdel, som en arm, tillhör en själv eller någon annan.
 - Kan lura CNS att tro gummihand är egna handen
 - **Känner beröring som utspelas på gummihanden – uppfattas som egna.**



C ... flera sensoriska system

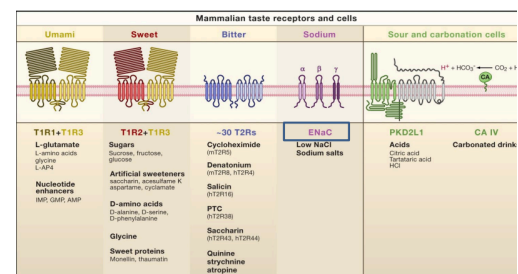


Frågor

1. Beskriv somatotopiska organisationen och vad det innebär.
2. Vad är Brodmann-areor, vad består de av, var finns de och vad ansvarar de för?
3. Vilka strukturer tar emot information från S1 och hur bearbetas den där?

Lukt och smak

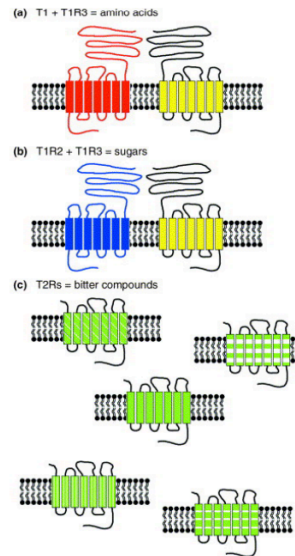
- Lukt/smak är viktig för att identifiera *farliga* respektive *nyttiga substanser* och är dessutom viktig för *minnesfunktion*.
- Smaksinnet
 - **Viktig för att detektera näringsämnen innan kroppen fysiologiskt reagerar på maten.**
 - Detta kan t.ex öka salivproduktionen, förbereda *mag-tarmkanalen* osv.
 - I hjärnstammen finns det två typer av *serotonin-producerande celler* som kan aktiveras vid intag av:
 - **Socket:** Aktiverar belöningssystem, exciterar insulinproducerande celler vilket bidrar till *mättnadskänsla (skydd mot överkonsumtion)*
 - **Bitter:** Bittra ämnen uppfattas som *farliga/giftiga* och därmed förbereds kroppen för att skydda sig själv genom t.ex kräkning.
 - **Sekundära effekter utlöses i munnen av receptorer.**
 - Om man suger på citron:
 - Spottkörteln *parotis* kontraheras → saliv utsöndras → späder ut låg pH-nivåerna i munnen som kan skada svalget och kroppen.
- Fem grundsmaker
 - **Umami**
 - Smak av *proteiner, främst glutamat*.
 - **MSG (glutamatsalt)** ger maten *proteinrik smak* utan att faktiskt innehålla proteiner
 - **Sött**
 - Smak av kolhydrater (5-6 kolsocker)
 - Aktiverar belöningssystemet – kroppen tycker om energi.
 - (Cola-zero innehåller substanser som binder till dessa receptorer)
 - **Bitter**
 - **Mest varianter av bitter-receptorer än andra smaker.**
 - Vi har dock svårt att skilja mellan olika bittra smaker.
 - Måste kunna med noggrannhet avgöra om födan är farlig/giftig → därmed fler varianter
 - **Salt**
 - **Känslig för Na-salter**
 - Salthunger beror på att kroppen behöver *natrium*.
 - **Surt**
 - Kommer från *vätejoner*



- Stimulerar *salivproduktion* → *späda ut låg pH*.
- **Smakreceptorer**
 - *Umami, bitter, sött: G-proteinkopplade receptorer*
 - *Surt, salt: Jonkanaler*
- *Vissa studier ifrågasätter ifall vi har mer grundsmaker, t.ex kan vi detektera mineraliserat (metalljoner) vatten, vattensmak.*

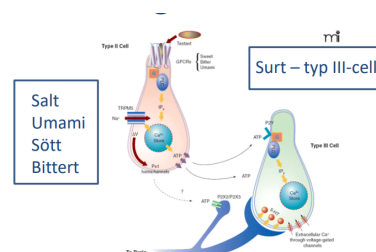
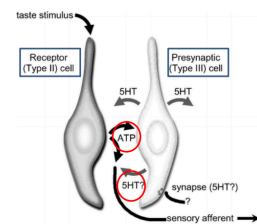
Frågor

1. Varför är smaksinnet viktigt? Varför och vad kan hända vid intag av socker respektive bittra ämnen? Vad händer om man suger på citron?
2. Vilka fem grundsmaker har vi, vad kännetecknar de?
3. Vilka smakreceptorer finns det?

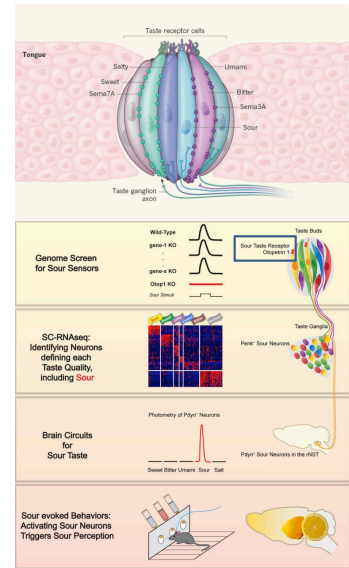


Smakreceptorer

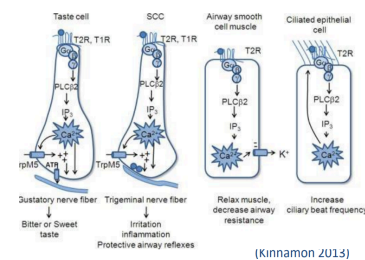
- Aktivering av smakceller
 - Smaklökar finns i *tungans kryptor* med olika *smakceller*.
 - *Smakcellerna* har *mikrovilli som innehåller receptorer*.
 - Det finns tre typer av *celler i smaklökar*
 - **Typ I**
 - *Gliacell (detekterar salt)*.
 - Innehåller *ENaC* (Na-jonkanal) som stimulerar typ III celler.
 - **Typ II**
 - *Detekterar umami, sött eller bitter*
 - Typ-II celler har *G-proteinkopplade receptorer* som är känsliga för en av dessa smaker.
 - När substansen binder in orsakas en *intracellulär kaskad* där *ATP frisätts* och *diffunderar till intilliggande cell*.
 - **Typ III**
 - *Presynaptisk cell*
 - Har *purinreceptor* (detekterar *ATP*).
 - *ATP* → stimulerar cellen → *serotonin frisätts* → *gustatoriska (smak) afferenta fibrer aktiveras* → *signalering till CNS*
- Notera att typ-II cell oftast uttrycker en typ av *smakreceptor*,
 - *En smakcell = en smakreceptor*
 - En smaklök innehåller flera smakceller (detekterar alla smaker)
- Smakceller är inga *nervceller, dock sker kommunikation med neuroner*
- Sura smaker detekteras av *vätejoner kanaler som direkt stimulerar typ III celler*.
- (Lite oklar vilken cell som detekterar salt)



- Organisation
 - En smakcell = en smak, bidrar till **hög selektivitet** så att vi kan **smaka det som finns i munhålan**.
 - Denna **selektivitet stöds även av s.k Labeled Line**
 - En smakcell kommer **selektivt aktivera en specifik neuron (pga lokalisation)**.
 - **Dessutom finns specifika axoner för respektive smak som även når olika ställen i gustatoriska cortex.**
 - Dessa **diskreta system** (varje smak har egen väg) **bidrar till hög selektivitet och smakupplevelsen**.
 - Om gustatoriska cortex för surt aktiveras eller om sura smakceller stimuleras utan intag av mat, visar djuret samma typiska beteende kopplat till surt.



- Andra funktioner av smakreceptorer
 - De smakreceptorer som finns på smakceller kan uttryckas även av andra celler för att uppfylla olika funktioner.
 - **Salt transporteras av ENaC (samma som finns i smakceller)**
 - **Receptorer för bittra ämnen finns i magsäcken och luftvägar**
 - Skydd mot att absorbera toxiska ämnen → kräkning
 - Hosta & nysa
 - **G-proteinkopplade smakreceptorer i mag-tarmkanalen (pankreas)**
 - Detekterar den kemiska miljön och anpassas.
 - **Umami-receptorer i spermien för sammansmältning med ägget**
 - Kan detektera aminosyror som frisätts från ägget.
 - **Dock har dessa receptorer inte en afferent nerv som för över informationen till hjärnan → ingen smakupplevelse!**
- Långvarig smakexponering kan ge **smakadaptation**: ATP från Typ II-celler aktiverar Typ I-celler via purinreceptorer vilket hämmar Typ II-celler och minskar signalering till gustatoriska afferenter.

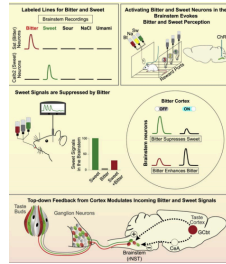


Frågor

1. Hur upplever vi en smak, hur fungerar smakreceptorer? Hur kan vi skilja mellan olika smaker?
2. Vilka viktiga funktioner har smakreceptorer utöver smakupplevelsen?
3. Hur adapteras smakceller?

CNS och smak

- Central modulering
 - När vi äter något som är **sött och bittert** samtidigt kommer den **bittra smaken att förstärkas och söta dämpas**.
 - Bittra smaken upplevs starkare än koncentrationen
 - Mekanism
 - Söt- och bitter afferenter går via **nucleus tractus solitarius (NTS) i hjärnstammen till gustatoriska cortex**.
 - Neuron som kodar för **bitter** i **gustatoriska cortex respektive amygdala** utövar **top-down kontroll** → smaken moduleras från CNS till nedre strukturer, **NTS** och förstärker/dämpar **signaler**.
 - Effekt
 - **Gustatorisk cortex feedback förstärker bittra afferenter, söta dämpas**.
 - **Amygdala feedback förstärker aversionen (ogilla) mot bittra smaker**.
 - Detta beror på att bittra ämnen anses farliga/giftiga
- Centrala projektioner
 - Väg till CNS
 - **Gustatoriska afferenter** → **NTS** → **thalamus** → **primära gustatoriska cortex**.
 - Gustatoriska cortex finns nära/i **insula i parietalloben**
 - Insula ansvarar för **emotioner**.
 - Vi har endast **fem grundsmaker**
 - Stark mat är en form av smärta då **värmereceptorer aktiveras**.
 - “Fräsch” (t.ex tuggummi) aktiverar **köldreceptorer**.
 - Information av gustatoriska cortex **påverkas av andra sensoriska system** (såsom lukt, temperatur) och även **belöningssystemet** som **frisätter dopamin** och motiverar en att äta.



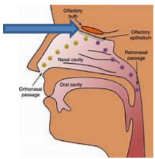
Frågor

1. Hur och varför moduleras smaker? Hur når smak till CNS (vägen), vad är “stark” eller “fräsch” smak?

Luktsinnet

- På taket av näsan finns **olfaktoriska epitel med bipolära neuroner**.
 - På deras dendriter finns **G-proteinkopplade luktreceptorer, odorantreceptorer**.

- Människan har **400 olika odorantreceptorer** och varje **odorantcell uttrycker en typ av odorantreceptor (hundar: 800, elefant: 2000 osv).**
- Stor variation mellan individers odorantreceptorer, hur ofta de kommer och olika typer av en enskild odorantreceptor (utifrån genetiken).
- Odorantcellerna förnyas ständigt (unikt för neuroner!)
- Skilja mellan dofter
 - Vi har 400 **odorantreceptorer men kan uppleva mycket fler lukter.**
 - Beror på att **en lukt är en kombination av flera olika aktiverade receptorer** → **doftigenkänning = mönsterigenkänning.**
 - En **luktmolekyl kan binda flera receptorer med olika affinitet** → **unik aktivitetsmönster**

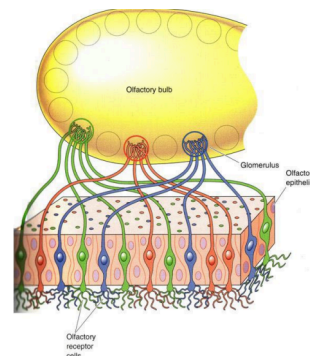


- **Olfaktoriska bulbar**

- **Aktiveringsmönstret** är väldigt viktig för **luktopplevelse** och måste därför **bevaras** för korrekt **luktopplevelse** vilket möjliggörs av **olfaktoriska bulbar.**

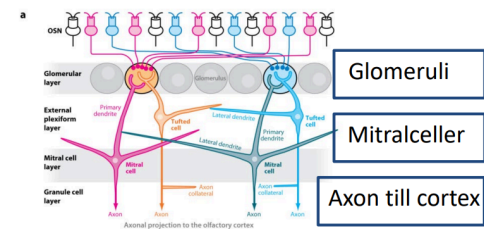
- Det finns en **olfaktorisk bulb per näshåla.**

- **Samma typ av odorantreceptor uttrycks över hela olfaktoriska epitelet.**
- Samma typ av receptor (över hela epitelet) samlas dock i **olfaktoriska bulbar i organiserade strukturer** → **glomeruli (nystor).**
- **Glomeruli** från liknande lukter är lokaliserade nära varandra.
- En bulb innehåller **3000 glomeruli**



- Från glomerulus tar **mitralceller över (neuron).**

- **Skickar dendriter och synapsar med en specifik glomerulus odorantceller.**
- **Mitralcellernas axoner utgör nervus olfactorius.**



- **Olfaktoriska bulben är första bearbetingsstation**

- Lukten är enda sinnet som **inte bearbetas i thalamus** → **går direkt till cortex.**
- Därför bearbetas lukten i **olfaktoriska bulben där vissa signaler förstärks/dämpas utifrån behov (t.ex föda/fara).**
- Varje synaps kostar tid och energi därför försöker vi ha så få synapsen som möjligt. **Synaps för ett syfte!**

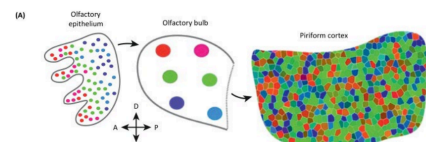
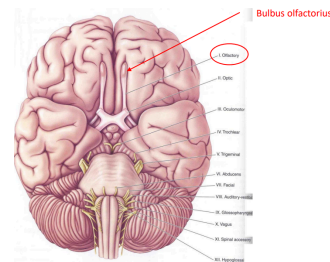
- Luktupplevelsen beror på kombinationen av ***vilka glomeruli som aktiveras samt hur deras aktivitet förändras över tid*** vilket reflekterar odorantreceptorernas aktivitet. ***Spatiotemporal***.
 - ***Spatialt (rymd)***: Olika luktmolekyler aktiverar en unik uppsättning av glomeruli i olfaktoriska bulben.
 - ***Temporalt (tid)***: Signaleringen sker i ett visst tidsförlopp utifrån t.ex odorantreceptorernas täthet, mängd luktmolekyler receptor-ligand-affinitet osv.

Frågor

1. Beskriv kort luktepitelet i näsan, luktceller/receptorer. Hur många luktreceptorer har vi? Beskriv luktbulben, var de finns, hur de är uppbyggda, deras funktion och varför de är viktiga.
2. Beskriv grunden till luktupplevelsen? Varför känner vi fler lukter än vi har receptorer?

Luktsinnet

- Luktnerven sitter i undersidan av hjärnan, ser ut som en ***tändsticka***.
- ***En nerv per hemisfär (från respektive nashåla)***.
- ***Mitralceller*** aktiverar ***pyramidceller***, mest effektiv ifall ***mitralcellerna under kort period (2 ms) exciterar pyramidcellerna***.
- Pyramidcellerna fungerar som ***coincidence detector (likt hudretning)***, stimuleras bäst av samtidiga signaler från olika celler.
- Mitralcelleringes synkronisering beror på ***odoranternas identitet, belöningsvärde och var i andningscykeln man befinner sig***.
- ***Centrala projektioner***
 - ***Piriformcortex bearbetar lukt-information, medialt i temporalloben***
 - En i varje hemisfär (nerverna korsar inte!)
 - Ligger nära amygdala & hippocampus → kopplad till ***emotioner***.
 - ***Förbindelse med thalamus***
 - Även om n. Olfactorius ej omkopplas i thalamus
 - Vi har riktningsdoft (känna igen luktkällans riktning) där informationen från bägge ***olfaktoriska bulbar*** jämförs (likt hörsel).
 - Högre bearbetning av lukt sker i ***orbitofrontalcortex***
 - Integration med andra sinnen (***syn & smak***)
 - Belöningsvärde (vissa lukter har högt belöningsvärde såsom föda)



- Representation av piriformcortex är väldigt otydligt och *inte organiserad med t.ex. labeled line som i smak*.
 - Kan inte få en specifik luktupplevelse genom att stimulera vissa receptorer eller områden i piriformcortex.
 - Luktsinnet är mycket mer komplex till skillnad från *grundsmaker*.

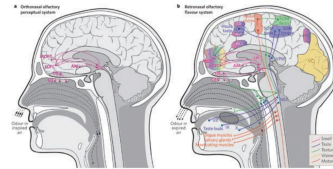
Frågor

1. Var finns luktnerven i hjärnan? Vad menas med att pyramidcellerna är coincidence detectors? Vad beror mitralcellernas synkronisering på?
2. Vad kallas och var finns luktkortex? Varför är lukt kopplad till emotioner?
3. Var sker mer komplex bearbetning av lukt, på vilket sätt?
4. Hur skiljer sig luktkortex från gustatoriska kortex?

Luktsinnet

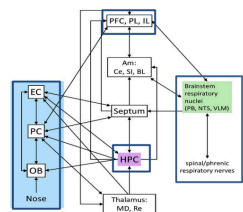
• *Lukt under in- och utandning*

- **Inandning:** Luktepitelet exponeras till **luktmolekyler från yttre miljön**.
- **Utandning:** Luktmolekyler från munhålan (mat) når luktepitelet (via nasofarynx) → bidrar väldigt mycket till **smakupplevelsen**.



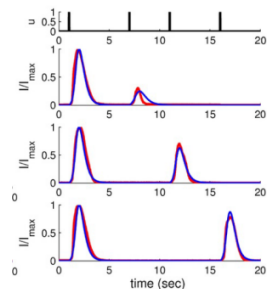
• *Lukt, respiration och minnesfunktioner*

- Luktupplevelse är starkt kopplad till andra **strukturer i hjärnan** och även **respiration**.
- Från mitralcellerna går signaler till **piriformcortex** och därifrån går det till olika strukturer såsom **hippocampus, amygdala och orbitofrontal cortex** → **stark koppling till minnen (pga hippocampus)**.
- Därför vid demens försvagas hippocampus → luktupplevelse förändras.



• Adaptation

- Hjärnan vänjer sig till lukter som den exponeras ständigt till.
- Även om **mitralcellerna är aktiva** kan **piriformcortex filtrera bort vissa lukter**.
- **Korttidsadaptation (sekunder-minuter)**
 - **Korttidsdepression av mitralcellernas afferenter.**
 - *Minskad signaleringsstryka vid upprepad stimulering*
 - **Ju kortare tidsintervall mellan två dofter desto svagare blir gång nr 2.**
 - Om tidsintervallen är tillräckligt liten känner man inte den andra.



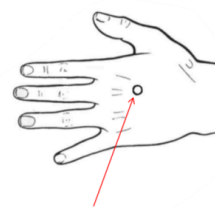
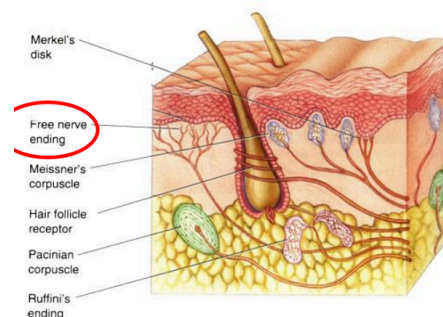
- **Viktig för att kunna detektera nya lukter i realtid**
- **Långvarig adaptation (timmar-dagar)**
 - **Synaptisk plasticitet**
 - Vi har därmed ett **doftminne**.
 - **T.ex känner vi inte våra egna dofter eller hemma** dock skulle vi märka om man glömde räkor i soporna
- **Sociala kemosignaler – feromoner**
 - **Feromoner är kemiska ämnen som vi utsöndrar som kan påverka andras beteende eller fysiologi utan att vi medvetet uppfattar.**
 - Feromoner detekteras av **vomeronasalorganet**.
 - **Människor saknar, vissa djur har.**
 - Vissa feromoner kan dock omedvetet påverka oss t.ex
 - **Svett från stressiga situationer** kan stimulera emotioner/empati
 - Samma gäller inte för svett från träning!
 - **Menstruationscykler kan synkroniseras mellan kvinnor.**
 - **Tårar kan stimulera emotioner (men inte fejk-tårar!)**
 - Feromoner kräver nära kontakt t.ex om man skakar hand eller liknande
 - Större sannolikhet att de når luktepitelet!
- **Covid**
 - Virusnet når CNS via luktepitelet och **förstör odorantceller**.
 - Trots att dessa celler normalt förnyas kontinuerligt kan vissa luktreceptorer ta tid att återbildas vilket **fördröjer återupplevelsen av vissa lukter**.
- **Samverkan mellan lukt och smak**
 - Mat- & luktupplevelse förekommer samtidigt och aktiverar samma strukturer såsom **insula, amygdala och orbitofrontalcortex**

Frågor

1. Hur påverkas lukt under in- & utandning? Varför försvagas luktupplevelse hos dementa patienter?
2. Vad menas med lukt-adaptation, vilka typer, varför är den viktig?
3. Vad är feromoner? Hur detekteras de? Ge exempel hos människan.
4. Hur påverkar covid luktupplevelse, varför? Varför samverkar lukt och smak?

Smärta

- Nociceptiv stimulus
 - **Stimuli** som *potentiellt kan vara skadlig*
- Nociceptor
 - En **receptor** som kan detektera **nociceptiv stimulus** (som är potentiellt vävnadsskadande)
 - Kräver stark stimulering, har **högt tröskelvärde**.
 - **Fria nervändar (ej kapslade axoner såsom t.ex ruffini)**.
 - Finns över hela kroppen men **ej CNS & ledbrosk**
- Nociception
 - Den **neurala processen vid nociceptiv stimulus**
- Nociceptiv smärta
 - Den **subjektiva smärtupplevelsen till följd av nociceptiv stimulus**
- **Skillnad mellan nociception och smärta**
 - Nociception är den neurala **processen vid potentiellt skadlig nociceptiv stimulus** där signalen **överförs till CNS** där den **kan potentiellt översättas till en subjektiv smärtupplevelse**.
 - Smärta är den **subjektiva känslan av potentiellt skadlig stimulus** som **hjärnan skapar vid nociception eller liknande**.
 - Smärta uppstår inte alltid vid nociception, t.ex vid anestesi, där **nociception är aktiv men CNS bearbetar ej signalerna**.
 - Smärta kan uppstå **utan nociception**.
 - **Neuropatisk smärta**: Skada i t.ex thalamus (stroke) skapar smärtupplevelse.
 - **Nociplastisk smärta**: Skada i CNS strukturer som skapar **spontana "smärtsignaler"**.
- **Nociceptiva axoner** i perifera nerver har **receptiva fält** som kan stimuleras av:
 - **Temperatur**
 - **Mekanisk**
 - **"Kemiskt känsliga"** (t.ex citronsyra i öppet sår)
 - Axonerna stimuleras av en av dessa eller flera.
 - Nociceptiva axoner brukar vara A δ och C-typ axoner



Exempel på receptivt fält

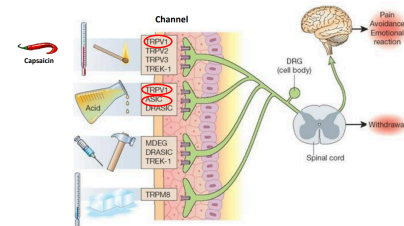
Frågor

1. Vad betyder nociceptiv stimulus, nociceptor, nociception och nociceptiv smärta?
2. Vad är skillnaden mellan nociception och smärta? Kan smärta uppstå utan nociception?
3. Vad stimulerar nociceptiva axoner? Vilken typ av axon är nociceptiva axoner?

Nociception

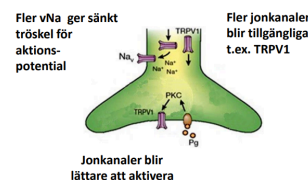
- Jonkanaler

- Det finns olika typer av *jonkanaler som stimuleras på olika sätt.*
- *ASIC (Acid sensitive ion channels)*
 - *Stimuleras av lågt pH*
- *TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid 1)*
 - Aktiveras av *värme, lågt pH, inflammatoriska substanser*
 - *Stark mat innehåller substanser som aktiverar TRPV1 → nociception (upplevs dock inte som smärta!)*
 - *Nociception översätts inte alltid till smärta!*
 - *Icke-selektiv katjonkanal*
 - Sensiteras av t.ex *ATP, prostaglandiner*
- Mentol stimulerar *köldreceptorer*
 - *Sensitiserar TRPM → upplevs som "kylig känsla"*



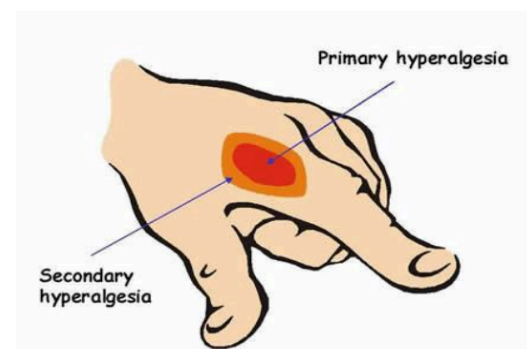
- Inflammation påverkar nociceptorer

- Celler i bindväv kan frisätta *inflammatoriska substanser* som *sensitiserar olika nociceptorer.*
 - T.ex TRPV1 stimuleras av bl.a *prostaglandiner*
- Nociceptorena får *lägre tröskelvärde vilket orsakar större sannolikhet för ap och dessutom ökad ap-frekvens.*
 - *Samma stimuli ger kraftigare respons/nociception*
- Inflammatoriska substanser kan även orsaka att *axoner får:*
 - *Fler jonkanaler → fler signaler genereras (starkare respons)*
 - *Ökat antal av Na⁺-spänningskänsliga jonkanaler → minskar tröskeln ännu mer.*



- Konsekvenser

- *Hyperalgesi*
 - *Smärtsam stimuli upplevs ännu mer smärtsam än vanligt.*
 - *T.ex vid brännskada, beröring/tryck i området orsakar mer smärta än utan brännskadan*
 - *Primär hyperalgesi*
 - Påverkar *det skadade området*
 - Orsakas av *perifer sensitisering*



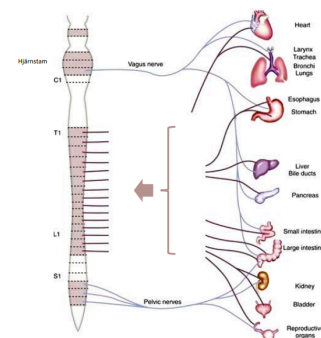
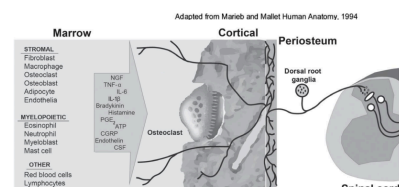
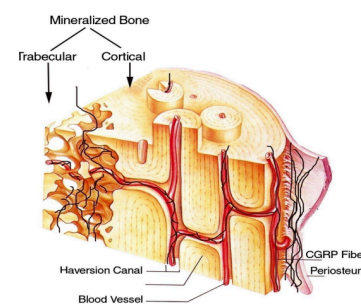
- Nociceptorer sensitiseras av olika inflammatoriska substanser
- **Sekundära hyperalgesi**
 - Påverkar området *runt skadan*.
 - Orsakas av *central sensitisering*
 - CNS neuroner, pga *ökad signalering från skadade området, blir mer exciterbara* → *området runt påverkas!*
- **Allodyni**
 - *Smärta från stimuli som normalt inte ger smärta (t.ex lätt beröring) upplevs smärtsam.*
 - T.ex *solskada* → *lättberöring* → *smärta*
 - *Matintag vid inflammerad slemhinna*
 - Beror *främst på central desensitisering* där *CNS uppfattar allt som nociceptiv stimulus, alltså potentiell skada.*
 - *(Normala mekanoreceptorer i huden stimuleras som vanligt. CNS neuroner som är extra exciterbara uppfattar påverkas starkare av en normal signal → smärtupplevelse)*

Frågor

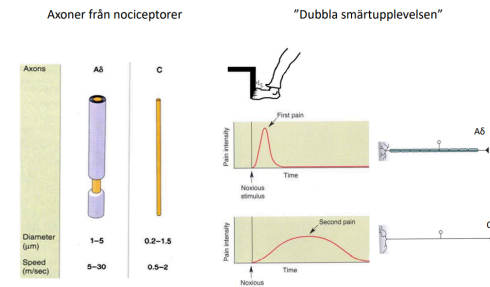
1. Vad kallas nociceptiv receptorn känslig för låg pH? Vilken receptor aktiveras vid stark mat respektive mentol/tuggummi, varför blir effekten så?
2. Hur påverkar inflammatoriska substanser nociceptorer? Vilka två effekter uppstår till följd av konsekvenserna?

Nociception

- Ben har liknande *nociception* som hud
 - *Har nociceptorer i benmärgen och benhinnan (periost)*
 - Påverkas av samma stimuli som hud.
 - Upplever också *perifer/central sensitisering*.
 - T.ex fraktur orsakar inflammation → perifer
- Inre organ
 - *Visceralt (inre organ, t.ex mag-tarmkanal, hjärta osv) innehåller fria nervändslut som fungerar till en viss del som nociceptorer.*
 - T.ex vid hjärtinfarkt → inflammation → förstärkt signalering → smärta
 - Förlossning → mekanisk påverkan → smärta.



- Nociceptoriska axoner
 - $A\delta$ (myeliniserad, tjocka) och C (icke-myeliniserade, tunna)
 - Stor skillnad i *ledningshastigheten* där $A\delta$ är *mycket snabbare*
 - **Dubbla smärtupplevelsen** (t.ex sparka foten)
 - **Kraftig respons/smärta direkt (från $A\delta$ axoner)**
 - **Efter en stund kommer en mindre skarp våg av smärta (från C -axoner)**
 - $A\delta$ kan vara 60x snabbare än C -axoner



Frågor

1. Beskriv nociceptionen i ben och visceralt? Vad är dubbla smärtupplevelse?

Parestesi

- *Aktivitet i hudnervsaxon tolkas alltid av CNS som att receptorerna, där axonet innerverar huden, stimuleras.*
 - **Förklarar varför elektrisk stimulering av ulnarisnerven projicerar smärta i fingrarna, axonets innervationsområde!**
- Projicerad smärta: Smärta i axonets innervationsområde utan att **nociceptorerna stimuleras**, t.ex via elektrisk stimulering av axonet.
- Icke-nociceptiv smärta: Smärta upplevelse **utan nociceptiv (vävnadsskadande) stimuli** (t.ex projicerad smärta)
- **Parestesi: Onormal känselupplevelse (t.ex stickningar, pirringar)** orsakad oftast av **inklämd nerv**.
- Diskbräck
 - Mekaniskt tryck på spinalnerv → **projicerad smärta** → Smärta i nervens innervationsområde + **parestesi**
- Neurom
 - Om ett axon klipps av, kommer den proximala delen av axonet, **axonstumpen** att försöka **växa ut och regenerera för att hitta målområde**.
 - Om målområdet hittas inte (t.ex vid amputering) växer axonet väldigt många olika förgreningar, **huller om buller** → **neurom uppstår**.
 - **Neurom har många Na-spänningskänsliga kanaler och färre K-spänningskänsliga kanaler** → **initierar ap lättare**.
 - **Fantomsmärta:** Tryck av protes kan därför uppfattas av kroppen som en smärta i bortamputerade delen.

Frågor

1. Förklara projicerad smärta, icke-nociceptiv smärta, parestesi.
2. Varför orsakar diskbräck smärtor? Vad är och hur uppstår fantomsmärta?

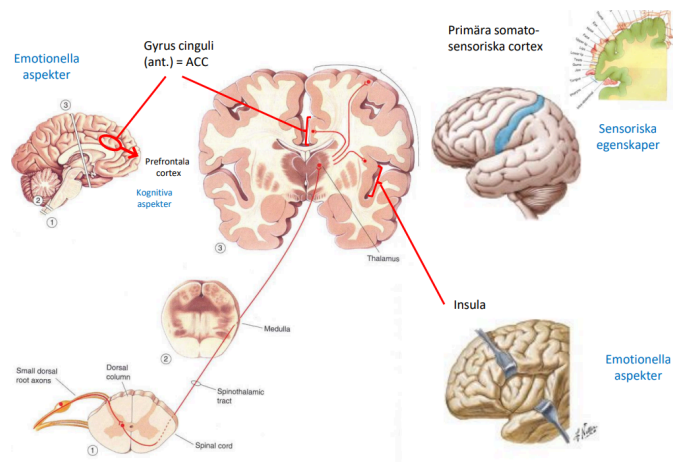
Nociception & CNS

● Flexorreflexen

- Reflex som uppstår tack vare **nociceptionen**
- T.ex trampa på spik
 - **Nociceptiv respons** → **ryggmärgen**
 - **Via en krets i ryggmärgen** initieras motorisk signal direkt till muskler → **undviker varan**
- Flexorreflex finns även **visceralt**.

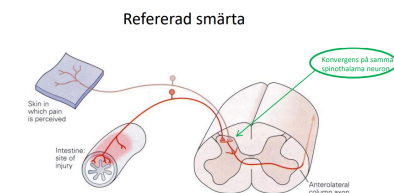
● Spinothalama vägen

- Leder **smärta & temperatur**
- Överkorsning sker redan i **ryggmärgen**.
- **Spinothalama vägen går inte endast till S1 utan även till insula, gyrus cinguli och prefrontal cortex**
 - **S1 = bearbetning av stimulin**
 - **Insula + gyrus = emotioner**
 - **Prefrontal cortex = kognitiv bearbetning (konsekvens)**
- **Alltså finns det inte ett "smärtcentrum"** utan smärtupplevelsen är ett samspel av olika strukturer.

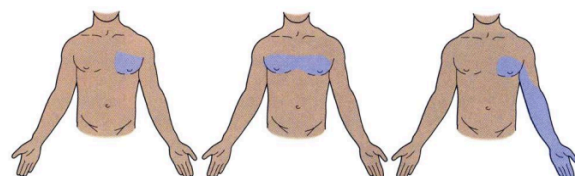


● Refererad smärta

- Att känna smärta på en annan del än faktiska påverkade området
- **Refererad smärta orsakas av att vissa inre organ har inga separata vägar till S1 utan nociceptiv signalering konvergerar i ryggmärgen med axoner från närliggande hudområden.**
- Därmed tappas all information om lokaliseringen av nociceptiv stimulus.
- Dessutom har de flesta organen liten eller **ingen representation alls i S1**
- T.ex gallsten (lever) → ont i högra axeln
- Kärlekram → smärta i hjärtat, refererad smärta i vänster arm, bröst, käk.

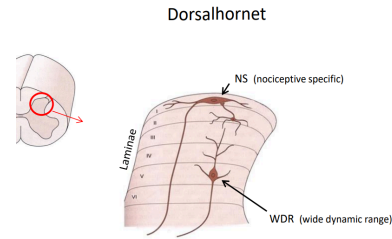


Ex "kärlekram" (angina pectoris)



- **Dorsalhornet**

- Innehåller *specifika celler*
- **Nociceptivt specifika neuron (NS)**
 - I lamina I
 - NS får information endast från **smärtafferenter** och har **små receptiva fält** → ger information om exakt lokalisering och detaljer om smärtans natur.
- **Wide dynamic range (WDR) neuron**
 - Lamina V
 - Stora receptiva fält, WDR **får afferenter från både mekanoreceptorer (Ab-axoner) och smärtafferenter (Ad & C fibrer) i huden och visceralt**
 - Integrerar olika somatosensorisk
- **Båda är delar av den spinothalamiska banan.**



Frågor

1. Ge exempel på nociceptiv reflex. Beskriv hur signaler når smärtcentrum i CNS.
2. Varför kan t.ex gallsten orsaka smärta i axeln, vad beror det på?
3. Beskriv cellerna i dorsalhornet som utgör spinothalamiska banan.

Synaptisk plasticitet (nociception)

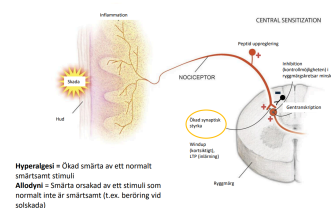
- Synapser i smärtbanor kan förändras i styrka → påverkar smärtupplevelse

- **Korttidsplasticitet (Wind-Up)**

- Under **konstant eller upprepade nociceptiv stimulering förstärks dorsalhornets neuronernas synapser/exciterbaritet** → CNS får **hög ap-frekvens (än normalt)** → **mer smärta**.

- **Långtidsplasticitet**

- **Central sensitisering** (t.ex vid akut skada)
- **Synapserna förblir förstärkta även efter stimulering** → ger **hyperalgesi och allodyni (som ett minne för smärta)**
- T.ex vid brännskada blir området runt skadan extra känslig för både "normal" och nociceptiv stimuli, **långtidsplasticitet**.
- För att denna sensitisering ska upphöra måste det drabbade området genomgå långtidsdepressionen, annars uppstår **kronisk smärta**.



Hyperalgesi = Ökad smärta av ett normalt smärtsamt stimuli
 Allodyni = Smärta orsakad av ett stimuli som normalt inte är smärtsamt (t.ex. beröring vid solskada)

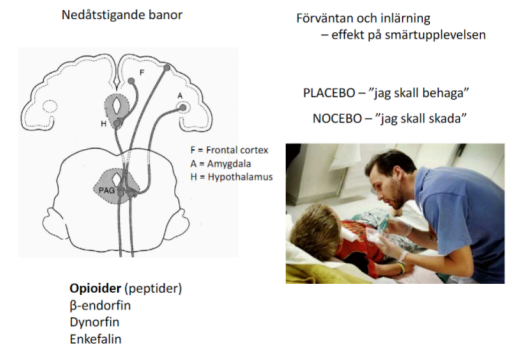
Frågor

1. Förklara hur smärtafferenters styrka kan regleras (plasticitet).

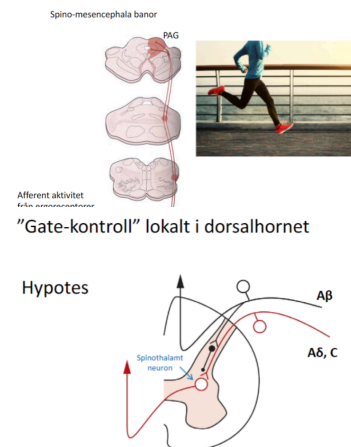
Signalöverföring (nociception)

- Signalöverföringen kan påverkas via *interneuroner i dorsalthornet som påverkar både pre- och postsynapsen* via *modulatoriska substanser*.
 - Via *opioider som enkefalin (släkt med morfin)*.
- System från hjärnstammen
 - *Periaqueductal grey (PAG)* i hjärnstammen kan aktiveras av *amygdala, prefrontalcortex och hypothalamus*.
 - PAG kopplas om i *rafekärnor som frisätter serotonin och noradrenalin*
 - Serotonin & noradrenalin *aktiverar dessa opioida interneuroner i dorsalthornet (smärtlindring)*.

- Kan påverkas *psykologiskt*
 - **Placebo-effekt:** Om man förväntar sig *smärtlindring*, kan dessa interneuroner stimuleras → smärtlindring.
 - Placebo-effekten påverkas om opioida banor stängs!
 - **Nocebo-effekt:** Om man däremot förväntar sig smärta → *interneuroner inhiberas* (t.ex kan biverkningar av viss medicin förstärkas)



- Smärtlindring “nerifrån”
 - **Fysisk aktivitet:** Muskler har *ergo-receptorer* som aktiveras av fysisk aktivitet. *Via spinomesencephala banan når de PAG som aktiveras → smärtlindrande*.
 - **Gate-Control inhibition:** Beröringsafferenter (*Aβ axoner*) aktiverar *inhiberande interneuron i dorsalthornet* → *nociception signalering till spinothalama banan dämpas*.
 - T.ex blåsa på brännskada → smärtlindring.



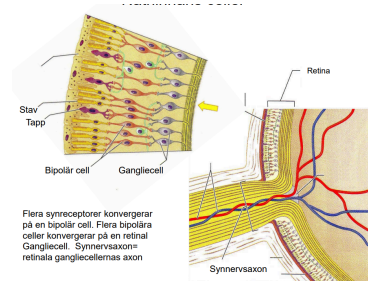
Frågor

1. Förklara endogena smärtsystem, både uppåt- och nedåtgående banor.
 - TENS: Elektroder placeras på patientens hud (metod för att testa smärtlindring)
 - **Låg stimuleringsstyrka, hög frekvens**
 - *Aβ axoner aktiveras → smärtlindring*
 - **Högre stimuleringsstyrka**
 - *Muskelkontraktion → ergo-receptor → smärtlindring*
 - Smärta kan mätas med **VAS**, där patienten skattar smärtan 0–10, eller med **elektrisk stimulering**, där minsta smärtsamma ström (smärttröskel) jämförs före och efter behandling (t.ex för att se långtidsplasticitet).

Syn

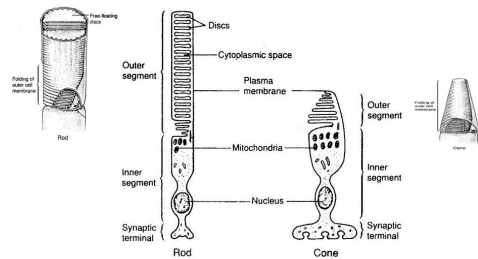
- Näthinnans celler

- Längst in finns **fotoreceptorer, tappar & stavar**.
- Tappar & stavar aktiverar **bipolära neuroner** som i sin tur för signalen vidare till **ganglieceller vars axoner utgör synnerven**.
- **Bearbetning av signalen sker redan i näthinnan**
 - **Flera fotoreceptorer konvergerar till en bipolär neuron. Flera bipolära neuron för signalen till en gangliecell**
- Ganglieceller har “små receptiva fält” där de mottar information från flera områden av näthinnan .
- I fovea/gula fläcken finns däremot **en fotoreceptor → ett bipolär neuron → en ganglie cell**.
- Fovea har alltså **små receptiva fält (skarpt seende)**.



- **Tappar & stavar**

- Tappar & stavar har liknande uppbyggnad där **inre segmentet synapsar med bipolär neuron och yttre segment innehåller G-proteinkopplade receptorer (olika typer av opsiner)**.

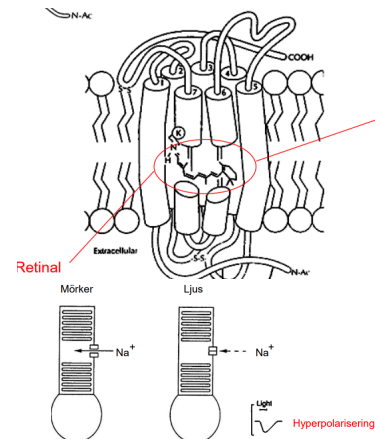


- Stavar

- **Opsin: Rhodopsin**
- Yttre segmentet bildar **fri diskar (membranet vecks inåt) där receptorerna finns**.

- Tappar

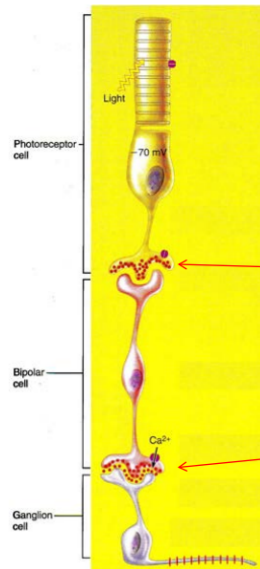
- **Opsin: Iodopsin**
 - **Tre olika typer (röd, grön, blå: en typ/tapp)**
- Yttre segmentet är veckat → större yta för idopsiner



- Mekanism (samma för båda)

- Opsiner innehåller **ljuskänslig molekyl, retinal**.
- Retinal har två olika isomerer
 - **11-cis: passar in i opsiner**
 - **Trans (rak-kedja): passar ej i opsiner**
- I en vilande fotoreceptor finns hög **[cGMP]** som öppnar **Na⁺-kanaler** och orsakar att **vilande cellen blir relativt depolariserad**.
- När ljus träffar receptor → retinal isomeriseras från 11-cis till trans → retinal lossnar från receptor → G-proteinet aktiveras.
- G-proteinet aktiverar **fosfodiesteras som spjälkar cGMP → Na⁺-kanaler stimuleras inte längre → hyperpolarisering**.

- **Receptorpotentialen av opsiner är alltså hyperpolariserad!**
- Hyperpolarisering
 - **Hyperpolarisering av fotoreceptor orsakar en depolarisering av gangliecell.**
 - Hyperpolariseringen av fotoreceptor **hämmer frisättningen av inhibitoriska transmittorer till bipolära neuronet.**
 - Bipolära neuronet kan då **depolariseras** → **ökad frisättning av excitoriska transmittorer till gangliecell** → **nervsignal.**

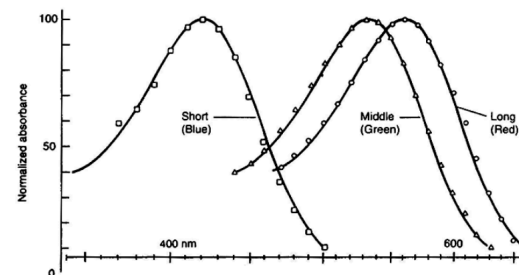


Frågor

1. Beskriv uppbyggnaden av näthinnan. Hur bearbetas informationen i näthinnan? Vad menas med att fovea har små receptiva fält, varför?
2. Beskriv uppbyggnad av tappar/stavar, hur de aktiveras och vad deras receptorpotential blir.

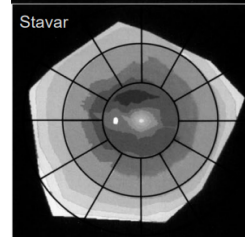
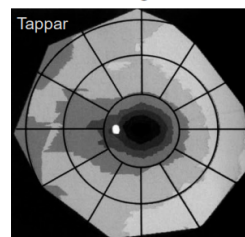
Tappar & stavar

- Tappar
 - Det finns tre olika typer av tappar, skillnaden är i **opsinet**
 - **Röda (iodopsiner)**
 - **Gröna (iodopsiner)**
 - **Blå (iodopsiner)**
 - Olika typerna har **olika absorptionsmaximum, alltså har de varierande känslighet för olika våglängder (färger).**
 - Dock har de relativt stort absorptionsspektrum, vissa överlappar.
 - Hjärnan bearbetar informationen från tapparna genom att dela upp ljuset i tre våglängdsområden.
 - Alla färger kan fås genom blandningen av dessa färger!
 - Färgblindhet: Proteinet fungerar ej eller mutation som påverkar dess absorptionsspektrum.
- Stavar
 - **Har högre densitet av receptorer** → **1000x ljuskänsligare än tappar.**
 - Har **rhodopsin** som har ett **absorptionsspektrum som liknar gröna tappar (mellan-stor/mellanvågig).**
 - Stavar ansvarar för **mörkerseende, i mörkret fungerar ej tappar utan endast stavar. Därför ser vi då olika nyanser av grå.**



- **Fördelning av tappar och stavar i näthinnan**
 - Tappar
 - **Finns koncentrerade i fovea**

9 Fördelning/täthet



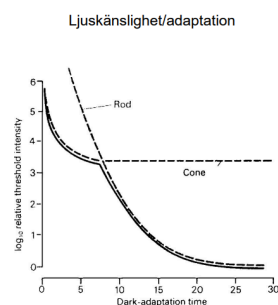
- Strax utanför fovean sjunker tätheten med 95%.
- Ljus som projiceras till fovea tolkas med hög detalj och färgseende, t.ex när man läser.
- *Stavar*
 - *Finns utspridda över hela näthinnan förutom i fovea.*
 - Högst täthet *utanför fovea.*
 - Tätheten avtar längre ut i näthinnan.

Frågor

1. Vad är skillnaden mellan olika typer av tappar? Hur tolkar hjärnan färger?
2. Hur bidrar stavarnas uppbyggnad till deras funktion?
3. Beskriv fördelningen av tappar & stavar över näthinnan.

Adaptation

- Stavar är mycket *mer ljuskänsliga än tappar* dock kan deras *ljuskänslighet adapteras*. Utan denna anpassning skulle *svag ljus inte uppfattas alls (då inga fotoreceptorer aktiveras) och stark ljus orsakar bländning*.
- Det finns *mörker- respektive ljusadaptation*. T.ex vid mörker:
 - När ljuset släcks (experiment) tar det *tio minuter för tappar att nå sin maximala ljuskänslighet* medan *stavar ca 20-30 minuter*.
 - Stavar når mycket högre *ljuskänslighet (lägre tröskel) och ansvarar för mörkerseende*.
- Anledningen är att när fotoreceptorerna inte stimuleras förblir Na^+ -kanaler öppna som även kan läcka in Ca^{2+} .
 - *Ca^{2+} intracellulär förstärker ljusreaktionen → hyperpolarisering* (orsakad av spjälkning av cGMP) blir längre.

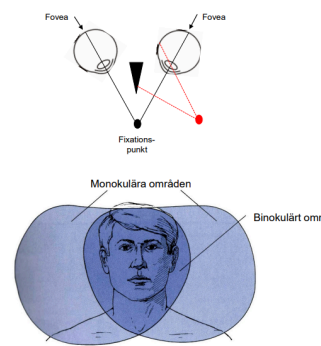


Frågor

1. Varför är adaptation viktig? Vad händer vid mörkadaptation, varför?

Synfältets organisation

- *Binokulärt område*
 - Område som syns av båda ögonen (centralt)
- *Monokulärt område*
 - Område som syns av *ena ögat (lateralt)*
 - Beror på att näsan/ansiktet skymmer.
- *Blickriktningpunkten*
 - *Centralt i synfältet* (binokulärt område) → detaljerad seende.
 - *Där optiska axlar korsar*
 - Optiska axlar → “pil” från fovea och rakt ut

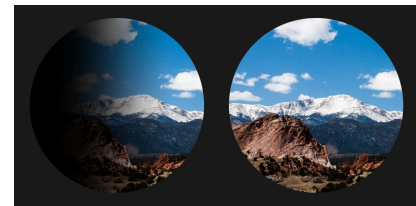
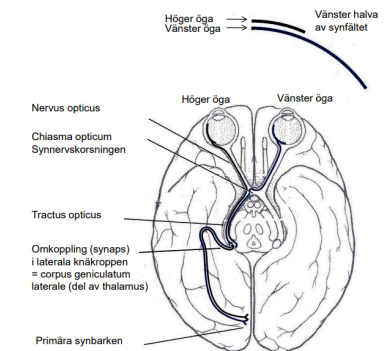


Frågor

1. Vilka olika områden finns i synfältet, varför? Vad är blickriktningspunkten?

Väg till CNS

- N. opticus, **utan omkoppling, korsar där axoner som ansvarar för vänstra delen av synfältet** (vänster om blickriktningspunkten) **korsar till höger hemisfär och vice versa, alltså "omgrupperas axonerna" vid chiasma opticus.**
- Efter chiasma opticus kallas banan **tractus opticus**.
- Slutligen sker en **omkoppling i laterala geniculatum (LGN) i thalamus** och axoner **leds till primära synkortex i occipitalloben V1**.
 - Notera att cellerna i LGN är i princip samma som gangliecellerna. De bearbetar inte syninformationen alls, utan signalen skickas bara vidare.
- Vänstra delen av synfältet bearbetas av höger hemisfär (som visas på bilden)
 - Höger öga: Axoner från den mediala delen av näthinnan fångar upp en del av vänstra synfältet → **korsar ej**
 - Vänster öga: Axoner från den laterala delen fångar upp vänstra synfält → **korsar**.
 - **Höger synfält = vänster hemisfär och vice versa.**
- **Hemianopsi – skada i ena hemisfärens V1**
 - Antingen vänstra eller högra delen av synfältet försvinner helt, dock fungerar båda ögonen.

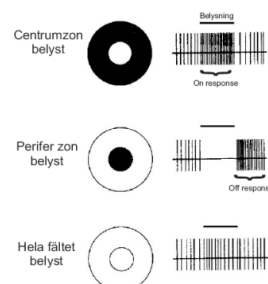


Frågor

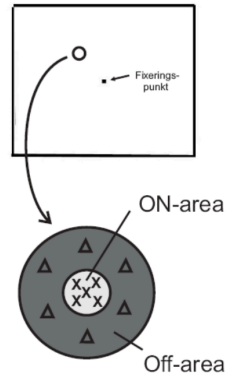
1. Beskriv synnervens väg till dess cortex.

Receptiva fält

- Varje gangliecell har ett receptivt fält. Det finns två typer av gangliecellerna.
- Fältet har en **central respektive perifer (surround) zon**.
- Ena typen har **On-center receptivt fält**
 - När ljuset träffar centralt i receptiva fältet kommer **ap-frekvensen att öka, speciellt i början sker en skur av ap-potentialer** → **On-response**
 - (Påminner om mekanoreceptorer On-svar)
 - När ljuset träffar periferin minskar ap-frekvensen, dock sker också en skur av ap-potentialer → **off-response**.
- Andra typen har **Off-center receptivt fält**
 - Ljus träffar centralt → **Off-response**
 - Ljus träffar periferin → **On-response**
- Om ljuset träffar hela receptiva fältet uppstår en konstant ap-frekvens



- För en On-center cell kommer centralt att vilja depolarisera cellen medan periferin hyperpolariserar → effekterna tar ut varandra.
- Dessa två samarbetar för att skicka information om **kontrastpunkter (ej ljusstyrka!) i synfältet** vilket hjälper hjärnan att reda ut kanter, former och liknande. Hjärnan får inte en “kamerabild” från synnerven!
 - Som figuren visar kan man till exempel rita en svart cirkel mot en ljus bakgrund. Eftersom cirkeln inte reflekterar ljus uppstår kontraster i vissa receptiva fält vilket hjärnan kan tolka via on- och off-center-celler.



Frågor

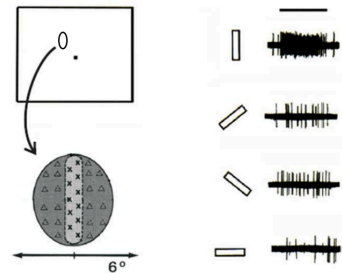
1. Vad är On/Off-center-celler? Hur fungerar de, varför är de viktiga för syn?

Celler i primär synkortex

- Thalamus synapsar **stjärnceller i V1** utan bearbetning pga samma receptiva fält.
- Från stjärnceller projiceras signaler till olika celler.

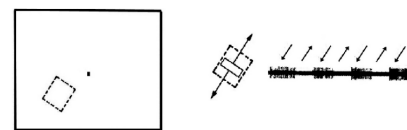
• Enkla celler

- Har **relativt små och avlånga receptiva fält**.
- Dessa har även en **orientering (horisontell, vertikal, sned)**.
- Ljuset måste inträffa “precis” i den **avlånga off-centern** för att den ska aktiveras.
 - T.ex om ljuset träffar vertikalt på en horisontell enkel cell, aktiveras bägge On & Off-respons → tar ut varandra



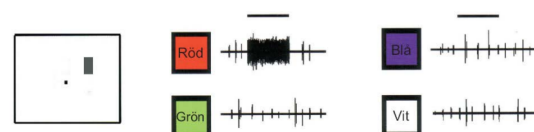
• Komplexa celler

- **Större receptiva fält**.
- Har en viss **orientering** likt enkla celler, **aktiveras av linjer/kontrastkant**
- Många av **komplexa celler är dessutom riktning känsliga, alltså aktiveras om ljuset rör sig i viss riktning, t.ex nedåt (som i bilden)**.

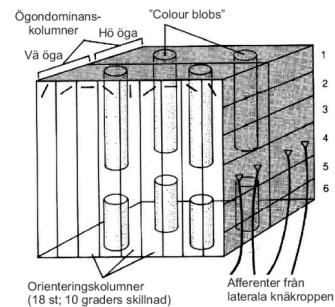


• Våglängdskänsliga/färgkänsliga celler

- **Aktiveras endast av en viss våglängd (t.ex röd i bilden) inom receptiva fältet**.
- Flera färgkänsliga celler kan samarbeta för att reda ut färgen.



- Primära synbarkens organisation
 - V1 innehåller **många olika systematiska och funktionella kuber som består av celler** → **hyperkolumner**.
 - Varje hyperkolumn består av celler som bearbetar information **från samma receptiva fält**
 - Hyperkolumner har i **ena riktningen 18 orienteringskolumner som består av enkla och komplexa celler**.
 - Skillnaden mellan angränsande orienteringskolumner är **10° i receptiva fältets orientering/riktning**.
 - I ett receptivt fält analyseras därmed om det finns en linje/kontrastkant, oavsett **orientering/riktning**.
 - Komplexa celler fångar dessutom upp **rörelse**.
 - I andra riktningen (horisontellt) finns **två ögondominanskolumner**
 - **Ena aktiveras bäst av högra ögat och andra vänstra ögat**.
 - I kolumnerna finns **insprängda color blobs (cylinderformade) som innehåller färgkänsliga celler**.
 - Sammantaget: Från syninformationen bearbetas först information om **kontrast/linjer, orientering, rörelse och även färg**.
- Hyperkolumner är placerade systematiskt, angränsande kuber har nära receptiva fält.
 - Skada i en del av **V1** → vissa hyperkolumner förstörs → **skotom uppstår (ny blindfläck), en del av synfältet bearbetas inte!**

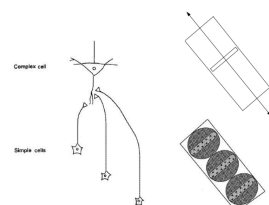
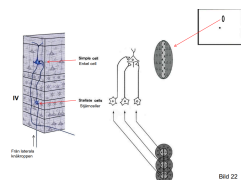


Frågor

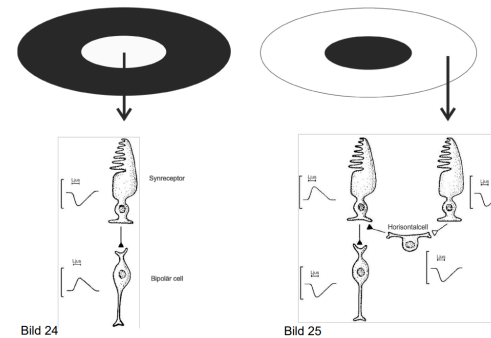
1. Till vilka celler går syninformationen från thalamus, var? Vilka celler finns i synkortex, vad är deras funktion?
2. Beskriv uppbyggnaden och funktionen av synkortex.

Celler i primär synkortex

- Bearbetning av syninformationen sker både **hierarkiskt och parallellt**.
- Enkla cellers receptiva fält
 - Från thalamus projiceras signaler till **stjärnceller i lamina IV i V1**.
 - Från IV projiceras signaler till **pyramidceller (enkla celler) i lamina II**.
 - Flera **stjärnceller konvergeras till samma enkel cell**.
 - Stjärncellernas receptiva fält är förskjutna på en linje (vilket tillsammans skapar stjärncellernas **avlånga receptiva fält**).
 - **Samma orientering!**
- Komplexa celler



- Flera enkla celler med samma orientering **konvergerar till en komplex cell.**
 - Komplexa celler är **rörelsekänsliga eftersom om ett ljus passerar enkla cellernas receptiva fält kommer en efter en att aktiveras.**
 - (Detta förklarar dock inte rörelse-hastighetens detektion.)
- **Genom att kombinera information (flera fotoreceptorer → en ganglie cell → LGN → en stjärncell. Flera stjärnceller → en enkel cell. Flera enkla celler → en komplex cell osv) uppnås högre komplexa egenskaper.**
- **Mekanismen bakom central/perifer zon i receptiva fälten**
 - **Horisontal celler kopplar samman perifera fotoreceptorer med centrala och skapar lateral inhibition**
 - Fotoreceptorer frisätter (vid vila) **glutamat** som **inhiberar bipolära neuron (unikt för retina!).**
 - Glutamat från **perifera fotoreceptorer exciterar horisontala celler** som i sin tur **frisätter inhibitorer (som hyperpolariserar) fotoreceptorer som ansvarar för centrum av receptiva fält.**
 - När ljuset träffar center (On-center-cell)
 - **Fotoreceptorer hyperpolariseras → minskad frisättning av glutamat till bipolära neuron → depolarisering i ganglie cell.**
 - När ljuset träffar periferin (**Off-surround-cell**)
 1. Fotoreceptor hyperpolariseras → minskad frisättning av glutamat.
 2. **Horisontala celler får mindre glutamat → hyperpolariseras**
 3. **Horisontalceller skickar mindre inhibitorisk signal till centrumfotoreceptorer.**
 4. **Centrumfotoreceptorer blir relativt mer depolariserade → frisätter mer glutamat.**
 5. **Ökad frisättning av glutamat → centrala-bipolära neuron hyperpolariseras (inhiberas).**
 - En enskild fotoreceptor kan kopplas till flera bipolära neuron och därmed delta i flera receptiva fält.

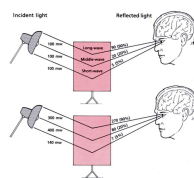
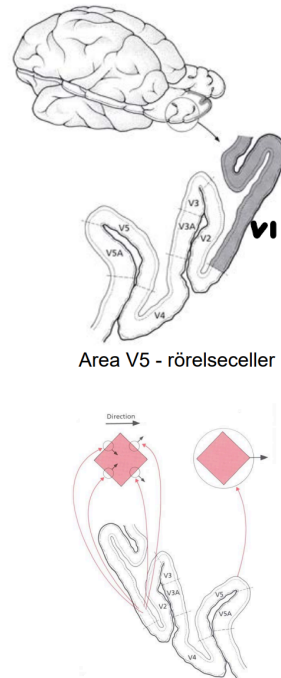


Frågor

1. Hur får enkla respektive komplexa celler deras receptiva fält/funktion?
2. Förklara lateral inhibition på en On-center/Off-surround cell.

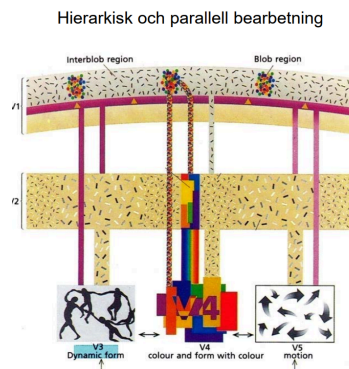
Hierarkiskt bearbetning

- I anslutning till V1 hittas fyra andra *areor* (V2-V5).
- **Area V5**
 - **Specialiserad på rörelse-bearbetning.**
 - Neuroner har **större receptiva fält som endast detekterar rörelse oavsett form och färg.**
 - Olika celler är känsliga för olika riktningar.
 - V5 ger alltså en djupare **rörelseanalys än komplexa celler.**
 - (T.ex figuren visar hur komplexa celler endast detekterar kvadratens kanter, medan V5 hela kvadraten)
- **Area V3**
 - V3 bidrar till **djupseende.**
 - Redan i V1 finns enkla & komplexa celler som är **känsliga för olika djupplan** (alltså om kontrastlinjer är bakom, framför eller i samma plan som **blickriktningspunkten**).
 - I V3 är nästan **alla enkla & komplexa celler känsliga för djupplan.**
 - V3 bidrar till **tredimensionellt-seende** där **neuroner med samma receptiva fält (lutning) är känsliga för olika djupplaner.**
 - T.ex stimuleras vissa bäst av linjer bakom fixeringspunkten osv.
 - **Nästan inga färgkänsliga celler här!**
 - V4 har djupseende känsliga neuroner men med annan adekvat stimuli.
 - Skador i V5 & V3 betyder förlorad förståelse för rörelse (t.ex hur kaffe i en kopp rör sig) eller rörelse i ansiktet (när man pratar) och dessutom djupseende, alltså att skilja på närliggande och avlägsna objekt.
- **Area V4**
 - **Bidrar till färgkonstans och färgperception**
 - **Färgkonstans, förståelse av den verkliga färgen trots olika våglängdssammansättningar**
 - Redan i V1 (color blobs) bearbetas färg, dock **utan färgkonstans, bara baserad på våglängdssammansättning.**
 - I V4 finns specialiserade celler som ansvarar för **färgkonstans, t.ex:**
 - Vid solljus kan en rödskiva reflektera 80% röd, 10% grön, 10% blå (blandning mellan kort, mellan och långa våglängder)



- Vid annan belysning kan röda skivan t.ex endast reflektera tillbaka 10% röda våglängder
- Trots det skulle vi uppfatta skivan som **röd**.
- **Mekanismen är oklar, men antagligen bygger på att färger i olika receptiva fält jämförs, alltså kontextberoende.**
 - Utan flera receptiva fält uppstår **ej färgkonstans**

- Figuren sammanfattar informationsflöden efter V1.
 - V5 analyserar rörelse
 - V3 analyserar djupplan (vilka apor mest avlägsna osv)
 - V4 analyserar färg.
 - Dessa celler får antagligen sina egenskaper från t.ex orienteringskolumner (för V5 & V3) och color blobs (för V4)



Frågor

1. Beskriv V3, V4, V5, uppbyggnad, egenskaper & funktion.

Dorsal & ventral stream

- Efter bearbetning i V3, V4, V5 tar informationen två olika banor som slutligen hamnar på **frontalkortex**.

- **Ventral stream**

- **What stream?**
- I temporalloben
- Analyserar vad man ser.

- **Dorsal stream**

• **Where stream (eller How stream)**

- I parietalkortex
- Allt som är anknuten till motorik
- T.ex uppfattar ventral stream att det är

en specifik bok på bordet. Dorsal stream uppfattar inte det, utan identifierar rätblock. Dock är dorsal stream viktig om man planerar att förflytta boken från bordet till hyllan

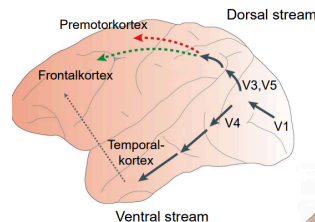
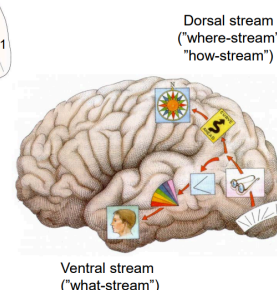


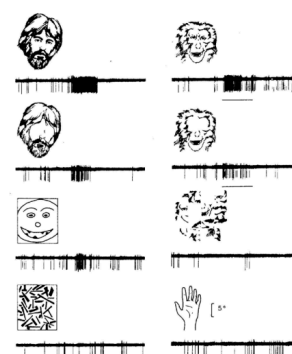
Bild 35



- Ventral stream

- Har celler med stor receptiva fält för identifiera olika objekt.
- **Grundprincipen är att en specifik form (t.ex ett ansikte) stimulerar en unik kombination av "formceller" i temporalcortex som bidrar med igenkänning**
- **Ett annat ansikte får då egen unik kombination osv.**
- Ansikten

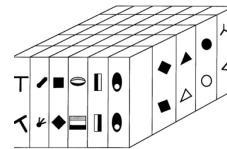
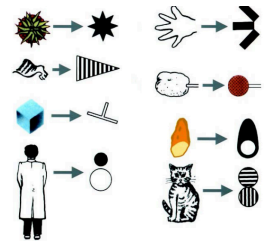
Ansikten



- Bra på att känna igen ansikten (hög detaljanalys).
- Otydliga ansikten → försämrade aktivitetsmönster → sämre igenkänning

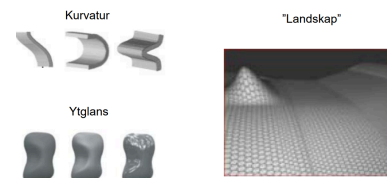
- Objekt

- Hjärnan analyserar inte hela objektet som en enda enhet, utan bryter ned det i **delformer eller formelement**.
- Varje objekt representeras av en **unik kombination av aktiva formceller**.
- T.ex jordgubbar aktiverar en unik kombination av celler som reagerar på **stjärnformade blad** snarare än hela jordgubben.
- Dessa formceller antas vara ordnade i **kolumnsystem där celler vars adekvata stimuli är snarlika objekt finns i samma kolumn**.



- Ytegenskaper

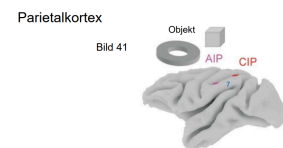
- What stream identifierar dessutom ytegenskaper
- För olika ytegenskaper aktiveras olika celler i kortex
 - **Olika kurvaturer**
 - **Glanslighet**
 - **Öppna ytor som bildar "landskap"**



● Dorsal stream

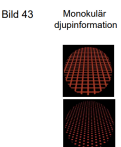
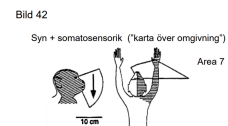
- Har tre viktiga områden med olika funktioner
- **AIP (antero intraparietalt)**

- **Formanalys för gripfunktion**
- Här analyseras objekt-form, inte med hög detaljanalys alls som i ventral stream, för att **bidra till gripfunktionen**.
 - Alltså kunna hålla objekt.



- **CIP (cauda intraparietal)**

- **Registrerar objekts och ytors 3D-orientering (lutning) och även i vilken djupplan i rummet**.
- Hjälper hjärnan att förstå objektets **placering i rummet för att underlätta handling**.
 - T.ex om en kopp lutar, ser CIP till att du förstår lutningen så du kan anpassa handens grepp.
- CIP analyserar skillnader i vad varje öga observerar och räknar ut **hur långt objektet ligger och i vilken orientering**.



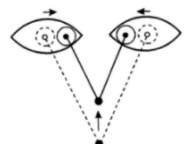
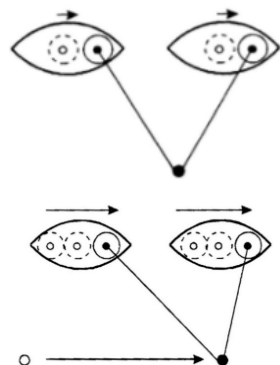
- **Broddman area 7 (posterior intraparietal)**
 - **Viktig för Body Ownership.**
 - Dessa neuroner aktiveras vid både **visuellt intryck och somatosensorik.**
 - T.ex beröring av huden + beröringen av huden syns.
 - Arealen skapar en **karta över kroppen och dess omgivning.**
- Sammantaget: Dorsalroten bearbetar information (objekts form för gripfunktion, djupseende och karta över omgivning) som är viktig för planering av motoriska signaler → därav alternativa namnet **How stream?**

Frågor

1. Var går synsignaler efter V3, V4, V5? Genom vilka banor? Vad är skillnaden mellan dorsal och ventral rot?
2. Beskriv utförligt den dorsala respektive ventrala roten.
3. Hur är celler organiserade i temporalkortex (ventralroten)?

• Ögonrörelser

- Vestibulookulär reflex (VOR)
 - Reflex från **vestibularisapparaten där ögonen vrids i motsatt riktning av huvudets rotation**
- Saccad
 - **Viljestyrda och snabba ögonrörelser**, t.ex överföra blicken snabbt från ett objekt i vänstra synfältet till högra.
 - Kan göras när man **blundar också.**
- Följerörelse
 - **Viljestyrda dock krävs ett objekt som rör sig.**
 - Följer ett objekt som rör sig i synfältet.
 - **Kan inte göras när man blundar.**
- **Optokinetisk nystagmus**
 - **Reflex som blandar saccad och följerörelse**
 - T.ex kollar ut från fönstret i ett tåg. Fokuserar på ett träd (**följerörelse**) → trädet går ut från synfältet → **saccad till nästa träd** → **följerörelse** → **trädet går ut osv.**
 - **Nystagmus betyder repetitiva ögonrörelser och består av**
 - **Snabb fas: I detta fall saccad**
 - **Långsam fas: I detta fall följerörelse**
 - **Sker även i VOR där snabba fasen blir då reflexen, där ögat återvänder till sin plats.**
- **Vergens rörelse**
 - **Ögonerna rör sig medialt (inte samma riktning), fokusera på objekt i nära håll utan dubbelseende**



Motorik

- Viktiga begrepp och principer:
- **Motorisk enhet**
 - Tvärstrimmiga skelettmuskelfibrer innerveras av ett **motorneuron** antingen i ryggmärgens **ventrala horn eller i hjärnstammen, kranialnervskärnor**, motorneuron + innerverade fibrer=motorisk enhet.
- **Synergier**
 - I CNS kan **ett neuron aktivera flera motoriska enheter i en eller flera muskler samtidigt** → **meningsfull rörelse**.
 - Musklerna arbetar då i **synergier**.
- **Parallel organisation**
 - Olika motoriska system kan verka på samma muskelgrupp parallellt, alltså för att **åstadkomma olika ändamål utan konflikt, parallellt**.
 - T.ex under **optokinetisk ögonrörelse styrs saccadrörelsen av ett motorisk system och följärörelse av ett annat, parallellt motoriskt system**.
- **Hierarkisk organisation**
 - Två grundprinciper
 1. **Övre strukturer i nervsystemet kontrollerar lägre.**
 2. **Högre delar ger möjlighet för mer komplex och flexibel motorik.**
- **Reflex**
 - **Reflex är en omedelbar motorisk respons till retning av sinnesorgan.**
 - Reflexer uppstår oftast genom att sinnesorgan registrerar retning → afferenta nerver → reflexcentrum → motorneuron → muskel.
 - **“Reflexbåge”**
- **Tonus**
 - Det finns alltid en viss **muskelaktivitet i kroppen (tonus) som ständigt justeras**.

Frågor

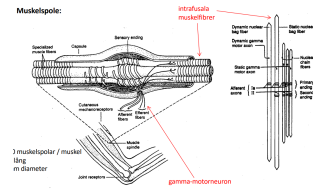
1. Förklara motorisk enhet, synergier, parallell organisation, hierarkiskt organisation (två grundprinciper), reflex och tonus.

Proprioception

- Förmågan att uppfatta kroppens position, rörelse och balans utan att behöva synintryck, utan utifrån proprioceptorer och andra sinnesorgan.
- **Muskelpolar och golgi senorgan är två proprioceptorer**

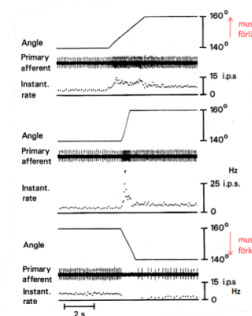
- **Muskelspole**

- **Registrerar muskellängd och längdförändringar.**
- Olika muskler har olika många muskelspolar
- **Nackmuskler har väldigt många muskelspolar (400 st/g)**
- Muskelspolar är ett **sensoriskt organ som ej bidrar med kontraktion!**
- Uppbyggnad
 - Består av speciella (6-12 st) muskelfibrer, **intrafusala muskelfibrer.**
 - Omges av **vätskefylld kapsel som skyddar dem.**
 - Hit binder olika afferenter.
- Afferent-innervering



- **Ia-afferenter – primärafferent**

- **Hög dynamisk känslighet** (förändring i muskellängd)
- När muskeln förlängs → **ap-frekvensen ökar**
 - *Ju större hastighet desto högre frekvens*
- När muskeln förkortas → **ap-frekvensen avtar**
- Är även **statisk känslig**



- **II-afferenter – sekundär afferent**

- Tunnare
- **Hög statisk känslighet, muskelns längd registreras i varje ögonblick.**
- **Lägre dynamisk känslighet**
- Dessa axoner är Aα och Aβ med **hög ledningshastighet.**

- **Gamma-motorneuron**

- **Intrafusala muskelfibrernas ändar innerveras av efferenta axoner (från gamma-motorneuron).**
- De ser till att mittregionen av muskelspolen (där afferenter finns) hålls **“lagom” spänd/sträckt** genom att **justera spänningen på ändregionen** för att registrera information.

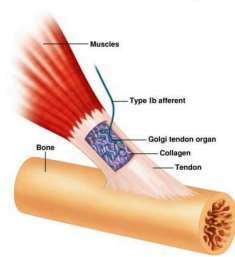
- Muskelspolar har banor till högre strukturer såsom S1, thalamus och cerebellum → viktig för bearbetning av motorik och balans.

- **Golgi senorgan**

- Registrerar och skickar till CNS **spänning/muskelkraft i senan vid kontraktion.**
- Finns i **övergången mellan muskel och sena**
- **Innerveras av Ib-afferenter.**
- Styrs inte av efferenter.

- Effekt
 - När muskelkontraktionen är intensiv ökar spänningen i senan
 - Golgi senorgan skickar ap till ryggmärgens dorsalrot.
 - Signalen kopplas om, *via ett inhibitoriskt interneuron, till alfa-motorneuron i ventral rot som hämmar agonisten.*
 - *Antagonisternas alfa-motorneuron stimuleras (via en annan exciterisk interneuron).*
 - När kraftutveckling ökar → ökar golgi senorgan ap-frekvens → ökad inhibition.
 - Alltså en form av *reflex för att undvika överbelastning.*
 - (I verkligheten hålls inte kraftutveckling konstant)

Golgi Tendon Organs



Frågor

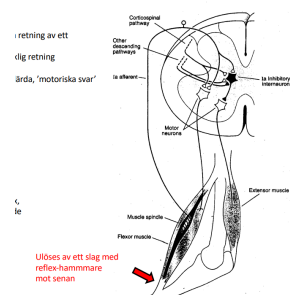
1. Vad innebär proprioception? Förklara uppbyggnad, lokalisation, innervering och funktion av golgi senorgan och muskelspolar.

Reflexer

- Reflexer är en *koppling mellan sinnesorgan och motorisk svar.*
- Reflexer är *medfödda (genetiska) och icke-viljestyrda rörelser, t.ex knäreflex.*
- Vissa motoriska svar inlärs under livet som kan förknippas med reflexer. Rent fysiologiskt är reflexer endast *genetisk/medfödda.*

- **Sträckreflexen**

- *En monosynaptisk snabb reflex efter att muskeln plötsligt sträcks*
 - *Ser till att muskeln inte överbelastas (sträcks för mycket)*
 - *Väldigt snabb synaps utan interneuroner.*
- När en muskel plötsligt sträcks (t.ex knäreflex) skickas *direkt signaler från muskelspolens Ia-afferenter till motorneuron i ryggmärgen.*
- Primära afferenter *exciterar även synergister monosynaptiskt.*
- *Antagonister inhiberas via interneuroner → reciprok inhibition.*
- Reciprok inhibition är viktig för att *undvika motsatt rörelse*, alltså t.ex utan inhibition kan det vara så:
 - Biceps sträcks plötsligt → sträckreflex (biceps kontraheras) → plötslig sträckning i triceps → triceps kontraheras
- *Sträckreflexen moduleras (inhiberas) av descenderande banor i CNS* för att inte påverka *viljemässiga rörelser.*
- *Förstärkta sträckreflexer = spasticitet*
 - Vid skada i CNS (descenderande banor) moduleras sträckreflexen inte längre → sträckreflexen blir starkare och dessutom kan påverka normala viljemässiga rörelser



där *antagonisten upplever en plötslig sträckning* → *sträckreflex (motverkande)*.

- **Klonus**

- **Ritmiskt, upprepade sträckreflexer pga plötslig sträckning i muskeln.**
- T.ex om dorsalflexionen undersöks hos patient med skada i CNS kan klonus uppstå.
- Undersökaren kan utlösa sträckreflex (dorsalflexion) och hålla emot kontraktionen → muskel upplever fortfarande sträckning.
- Motorneuron får ny signal → sträckreflex igen.
- Alltså upprepas sträckreflexen så länge motståndet finns.
- Detta händer inte vid friska individer vars CNS modulerar sträckreflex.

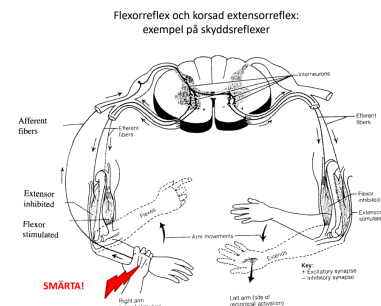
- *Försvagade reflexer tyder på något fel i reflexkretsen och inte senan.*

● **Flexorreflex**

- Utlöses av *nociceptiv/smärtsam stimuli* t.ex trampa på en spik
- *Nociceptorer för signalen till flera interneuroner i olika spinala segment.*
- Resultatet blir att *flexorer exciteras och extensorer inhiberas (drar bort foten).*

● **Korsad extensorreflex**

- Samtidigt når *nociceptiva signaler till interneuroner i motsatta sidan av kroppen där flexor motorneuroner inhiberas och extensorer exciteras (alltså motsatt effekt).*
- Alltså kommer ena benet att lyftas (flexorreflex) samtidigt kommer andra benet att stabiliseras av *extensorer för att hålla balans.*



Frågor

1. Vad betyder en reflex? Beskriv sträckreflexen, vad är det som utlöser reflexen, hur ser reflexbanorna ut och vad händer? Vilken klinisk betydelse har sträckreflexerna? Hur kan man tolka en undersökning av sträckreflexer?
2. Ge exempel på skyddsreflex, hur den utlöses, banor och resultat.

Gånggenerator

- Spinala gånggenerator är ett exempel på *centralt mönstergenerator*, system i CNS som skapar *rytmiskt ett rörelsemönster*, såsom *gånggrörelse*.
- Gånggenerator regleras via *mesencephalon locomotor region (MLR)* som signalerar till *gånggenerator och håller en tonisk/ihållande aktivitet*.
- Gånggenerator organisation

- Ett nätverk av neuroner i varje kroppshalva
- Varje nätverk består av *två halvcentra*
 - *En flexorhalvcentra*
 - *En extensorhalvcentra*
 - *Har reciprok inhibition (ena hämmar den andra).*
- Mekanism
 - Flexorcentra aktiveras → “tröttnar” (refraktär) → Minskad reciprok inhibition → *extensorcentra aktiveras osv.*
- Gånggenerator startar (oftast) frivilligt där MLR sätts igång från motorcortex som i sin tur aktiverar *gånggenerator (via tonisk excitation)*.
 - Ju mer aktivitet i MLR desto snabbare gångrörelse (t.ex springa)
 - Mekanismen är genom *descenderande bansystem* som frisätter transmittorer som reglerar hur snabbt växlingen mellan flexor och extensor.

Frågor

1. Vad är spinala gånggenerator (organisation, mekanism, reglering)? Hur styrs gånghastigheten?

Hjärnstam

- Hjärnstam är väldigt viktig för *kroppshållning och balans (postural kontroll)*.
- *Toniska labyrinth- och nackreflexer (samma reflexer som i balans-föreläsning)*
 - Toniska labyrinthreflexer: *Utlöses av vestibularisorgan*
 - Toniska nackreflexer: *Utlöses av proprioceptorer i nackmuskler.*
- Dessa reflexer ansvarar för *postural tonus* för att *hålla en önskvärd kroppsställning och påverkar ögonen (VOR) och extremiteterna.*
- Toniska nackreflexer orsakar följande
 - *Huvudet böjs bakåt → extension i extremiteterna*
 - *Huvudet böjs framåt → flexion i extremiteterna*
 - *Huvudet vrids åt höger → extension i högra extremiteter, flexion i vänstra extremiteter.*
- Dessa toniska nackreflexer framkallas hos spädbarn men *ej vuxna (övre strukturer i CNS blockerar)*
 - Vissa neurologiska sjukdomar gör att dessa nackreflexer syns → *release* (Reflex som egentligen inte bör synas, blir synlig)



Frågor

1. Vad är den toniska labyrinth- och nackreflexer? Vilken effekt på kroppen har de?
2. Vad menas med “release” av reflex?

Descenderande banor

- **Mediala banor** ligger nära *mittlinjen i ryggmärgen och ansvarar för balans, kroppshållning, postural tonus och kontroll.*
- De styrs oftast *reflexmässigt och ansvarar för grova rörelser.*
- Vestibulospinala banan
 - Ursprung
 - *Vestibulariskärnor som aktiveras av afferenter från vestibularisorgan*
 - Funktion
 - *Postural tonus och postural kontroll*
 - Styrning
 - *Ingen koppling till cortex alls, men stark koppling till cerebellum (eget sensori-motoriskt system)*
- Retikulospinala banan
 - Ursprung
 - *Formatio retikularis*
 - Funktion
 - *Postural kontroll, & tonus, gånggenerator och kroppshållning.*
 - Skapar grova rörelse av synergister
 - (Kan ta över rubrospinala banan)
 - Styrning
 - Motorcortex och superior colliculus
- Tectospinala banan
 - Ursprung
 - *Tectum (relaterat till syncentrum)*
 - Funktion
 - *Orientering av huvud, ögon och kropp*
 - (Antagligen inblandat i *följe ögonrörelse* och generellt följa objekt med huvudet/händer).
- Lateral bana – *rubrospinala banan*
 - Går lateral och utgår från *nucleus ruber.*
 - Ansvarar för *viljemässig finmotorik av extremiteterna, speciellt händer och armar.*
 - *Verkar inte direkt via alfa-motorneuroner utan via interneuroner.*
 - Styrd från *motorcortex och cerebellum.*
 - Viktig för *välinlärda rörelser.*
 - T.ex ta upp en kopp utan att tänka på det.
 - Hos människan är rubrospinala banan inte välutvecklad, den kan klippas bort utan stora effekter på finmotoriken (retikulospinala banan tar över!)

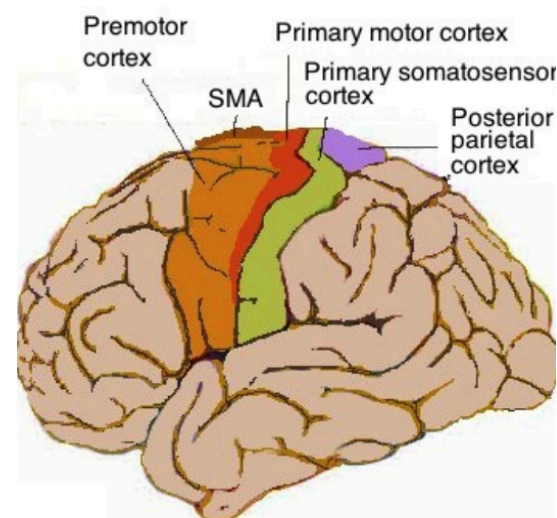
- Kortikospinala banan – *pyramidbanan*
 - Utgår direkt från *motorcortex*.
 - *Axonerna korsar i hjärnstammen*
 - Höger hjärnhalva styr vänster kroppshalva
 - En del axoner korsar dock inte
 - *Berör antagligen postural kontroll*
 - Terminerar oftast på *interneuroner som i sin tur påverkar alfa-motorneuron*.
 - Bara en liten andel terminerar direkt på a-motorneuron.
 - Väldigt viktig för *finmotorik* och *fraktionerad handmotorik*
 - Kontrollera/röra enstaka fingrar
 - Synapsar oftast direkt med alfa-motorneuron
 - Viktig för inläring av handrörelser
 - T.ex spela gitarr.
 - Efter ett tag tar *olika hjärnstambanor över en stor del av styrningen*.
 - Påverkar även *sensoriken*
 - *Utövar presynaptisk inhibition på afferenta banor såsom baksträngsbanan*.
 - Mycket sker via *hjärnstambanor förutom fraktionerad handmotorik och ej inlärda motorik*.

Frågor

1. Vad är skillnaden mellan laterala och mediala descenderande banor? Beskriv kort laterala och mediala banorna.
2. Vad är den kortiko-spinala banan? Vilka motoriska funktioner är unika för detta bansystem?

Hjärnans styrning av olika rörelser

- Motorisk cortex delas in i olika delar.
- *Primär motorcortex (M1), area 4*
 - *Gyrus precentralis (framför centralfåran)*
 - Har en somatotop organisation över hela kroppen (likt S1)
 - Skada i t.ex arm-området påverkar endast armen.
 - Utför *enkla viljestyrda muskelrörelser (inte reflexer) såsom att spänna en muskel*.
 - Svårare rörelser kräver andra områden



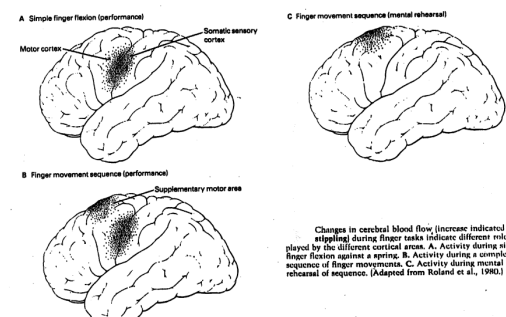
- En pyramidcell påverkar *flera alfa-motorneuroner inom en och samma muskel* → *movement unit*.
- **Area 6 (SPA, supplementära motoriska arean och PM, pre motorcortex)**
 - Viktig för planering och koordination av rörelser.
 - “Area 6 = planerare, Area 4 = verkställare”
 - **SPA**
 - Ansvarar för *rytmiska rörelser* och avgör *när och hur mycket kraft*.
 - *Koordinerar båda händerna och även olika kroppsdelar.*
 - Koppling till *inre incitament (själviniterade aktiviteter)* såsom att *trycka på knapp, röra händerna i specifik rytm osv.*
 - **PM**
 - Stark koppling till *sensorisk information* och *initierar rörelse mot ett mål i omgivningen, t.ex ta upp ett glas.*
 - *Aktiveras av yttre incitament/signaler*
 - Här bearbetas sensorisk information såsom syn, proprioception och ibland hörsel.
- **PP (posterior parietal cortex)**
 - *Omfattar Brodman area 5 och 7*
 - Finns bakom *primära sensoriska cortex* och *integreerar sensorisk information för att justera och planera rörelse.*
 - Den tar emot sensorisk information (som syn, hörsel, somatosensorik) och kopplar om till motorcortex.

Frågor

1. Vilka kortexareor är viktiga för hjärnans motoriska funktioner, vad är deras funktioner och ungefär var i hjärnan är dessa belägna?

Registrering

- **Beredskapspotentialen** kan avläsas via *EEG*
- Beredskapspotentialen startar i **SMA & PM 0,5-1 s i förväg** och når sitt **maximum (“motorpotential”) 50 ms innan muskelaktivitet vid M1**.
 - *Beredskapspotentialen är alltid större än planerat rörelse*
- Potentialen syns **störst kontralateralt men även lite ipsilateral**.
- Cortexaktivitet under olika motoriska handlingar
 - Registreras av PET
 - **Enkel fingerflexion**
 - *Aktivitet i M1, ej SMA & PM*
 - Enkel rörelse = ingen planering behövs



- **Finger pyssel**
 - **Aktivitet i M1 och SMA, ej PM**
 - **Inre incitament, så PM krävs ej**
- **Tänka på rörelse (utför ej)**
 - **Aktivitet i SMA, ej M1**

Frågor

1. Vad är beredskapspotential? När initieras den och när är den som störst?
2. Vilka är skillnaderna i funktion mellan PM, SMA och M1? Beskriv ett experiment eller mätning som avslöjar sådana skillnader.

Cerebellum

- **Basala ganglier** får information från **motorcortex** (för finjustering och liknande) och skickar tillbaka informationen **via thalamus**.
- **Cerebellum är mer komplicerat** där den **får signaler från M1 och S1** och **skickar tillbaka informationen via cerebellära kärnor i thalamus**.
- Detta är viktig för finjustering av motoriken men **utför inga egna rörelser**, utan “sitter vid sidan och hjälper med motorik” → **Side Path theory**.

- Cerebellum består av tre delar

- **Spinocerebellum**

- Får in sensorisk information från ryggmärgen och även en “kopia” av all motorik som skickas ut från motorcortex
- **Viktig för utförande och justering av rörelser**, där infon går via **cerebellära kärnor till descenderande banor**.

- **Cerebrocerebellum**

- **Viktig för planering, finjustering av komplexa, viljestyrd motorik-**
- Hjälper **motorcortex (nucleus dentatus i cerebellum) → thalamus → motorcortex i storchjärnan)**

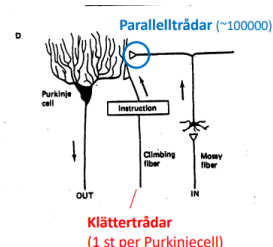
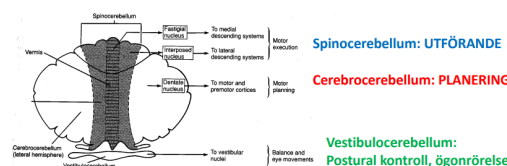
- **Vestibulocerebellum**

- Kopplad till **vestibularis kärnor**
- **Ansvarar för postural kontroll och ögonrörelser**.

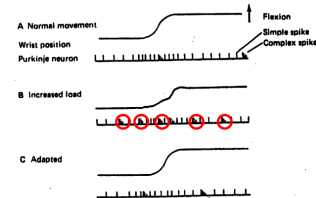
- Alltså är cerebellum extremt viktig för **finjustering och planering av motorik** för att uppnå önskvärd resultat och därmed är viktig för **inlärning av ny motorik**.

• **Inlärning**

- **Mosstrådar** skickar in information **från ryggmärgen och hjärnstammen** in till cerebellum och påverkar olika strukturer

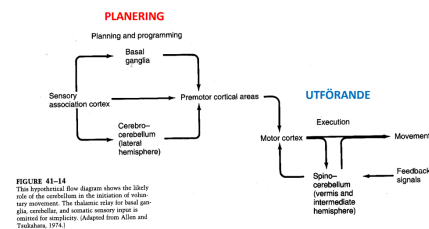


- *Exciterar cerebellära kärnorna (deras aktivitet avgör signalen ut från cerebellum)*
- *Exciterar korn-, stjärn- och korgceller*
- Korncellers axoner kallas *parallelltrådar* som synapsar med *purkinjecell*.
- Purkinjeceller kräver *tusentals parallelltrådar* för att aktiveras.
- När purkinjeceller aktiveras *genereras en s.k simple spike (sp)*.
- Purkinjeceller är *inhiberande* och har en *inhiberande effekt på cerebellära kärnor*



- *Signalen ut från kärnorna är därmed en sammanvägning mellan mosstrådarnas aktivitet och purkinjecell-aktivitet*
- Stjärn- och korgceller *inhiberar också purkinjeceller!*
- Purkinjecellen regleras på ett annat sätt, *via klättertråd*
 - *Ett klättertråd från olivkärnan per purkinjecell.*
 - *(Klättertråden får information om planerad rörelse och faktiskt resultat)*
 - *Vid fel rörelse kommer klättertråd att kraftigt excitera purkinjecell via **complex spike, skur av aktionspotentialer.***
 - *Complex spike orsakar **LTD mellan purkinjecellen och parallelltrådarna.***
 - *Detta är ett sätt för att “visa” att cerebellära-kärnornas aktivitet måste ändras vilket i sin tur möjliggörs genom att ändra parallelltrådarnas interaktion med purkinjecell.*
- **Vestibulookulära reflexen (VOR)**
 - VOR bör fungera perfekt för att få önskvärd effekt.
 - *N. vestibularis* → *vestibulariskärnor (hjärnstam)* → *ögonmuskelkärnor* → *ögonmuskler* → *ögonrörelse*
 - Via *mosstrådar* kommer in signalen som *aktiverar kornceller (parallelltrådar)* → *purkinjecell (i vestibulocerebellum)*
 - Purkinjecell *inhiberar vestibulariskärnor.*
 - Purkinjecell-aktiviteten regleras i sin tur av *klättertråd.*
 - Om VOR inte är perfekt (ögonen rör sig för lite eller för mycket) → *näthinnan registrerar rörelse (felsignal).*
 - Felsignalen går via *klättertrådar från olivkärnan* → *aktiverar purkinjeceller kraftigt* → *complex spike* → *LTD.*
 - Vestibulariskärnornas aktivitet ändras och reflexen blir korrekt inställd.
 - *Då kommer klättertråd att skicka färre signaler.*

- (Exempel på Side Way theory där signalen bearbetas men inte skickas direkt ut från cerebellum).
- Cerebellum roller i planering och utförande av rörelser
 - **Spinocerebellum – utförande**
 - Spinocerebellum är viktig för **justering av pågående rörelser** så att de sker med optimal kraft, hastighet och koordination mellan synergister och antagonister.
 - Sker via **hjärnstamsbanor**.
 - Om du vill sträcka ut handen för att lyfta en bok ser spinocerebellum till att du sträcker ut handen tillräckligt mycket och med tillräcklig kraft för att lyfta boken
 - **Cereberocerebellum – planering**
 - **Cereberocerebellum har alltid en modell**, en form av plan av hur en tänkt rörelse bör utföras och hur rörelsen kommer att kännas.
 - Om sensoriken inte stämmer med planen → känns fel, **cerebellum kan korrigera**.
 - T.ex att gå på *stillastående rulltrappa* → känns “konstigt”
 - **Procedurminne**
 - **Cerebellum är viktig för inläring, t.ex cykla, skriva, mm** där dessa rörelser är **inprogrammerade** (kan utföras utan mycket planering) tack vare **samspelet mellan mosstrådar, klättertråd och purkinjcellerna**.



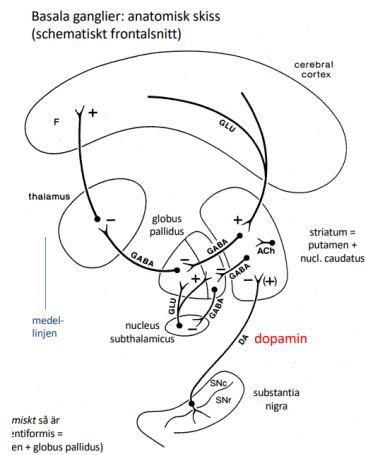
- **Skador i cerebellum**
 - **Ataxi: samlingsnamn för lillhjärnskador**
 - Lillhjärnan ser till att rörelserna blir **perfekta**, alltså med **korrekt koordination, korrekt omfång, hastighet**.
 - Följande symtom
 - Fel storlek, hastighet och koordination på rörelsen
 - Talet blir hackigt (talmuskulerna koordineras ej)
 - Typiskt med skakningar (*skakar in mot målet, dåligt utförande*)
 - Försämrad postural tonus (svårare att hålla balans)

Frågor

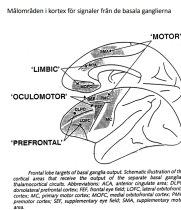
1. Vilka tre funktionella delar har cerebellum, beskriv.
2. Förklara inlärningsmekanismer i cerebellum och hur det bidrar till VOR.
3. Beskriv cerebellums roll i planering och utförande av rörelser.
4. Vilka symtom har ataxi? Vad menas med procedurminne?

Basala ganglier

- **Basala ganglier** arbetar med *beslutfattande om vilka rörelser som ska utföras, de modulerar.*
- Basala ganglier finns *djupt inne i hjärnan*, organisation:
 - *Ncl. Striatum = putamen + caudatus (tar in signal från cortex)*
 - *Ncl. globus pallidus (intern/extern del) = viktig utgångskärna*
 - *Substantia nigra = pars compacta (dopaminproduktion) + pars reticulata (utgång)*
 - *Subthalamicus = reglerande roll (exciterar globus pallidus interna)*
- **Signalförlopp**
 - Cortex skickar (ständigt) signal till **striatum**.
 - **Striatum** projicerar vidare till **globus pallidus intern + substantia nigra pars reticulata (SNr)**.
 - Globus pallidus intern + SNr utövar **tonisk inhibition på thalamus (GABA)**, thalamus exciterar motorcortex (glutamat).
 - **När man vill röra sig minskas den toniska hämningen på thalamus → rörelse initieras**
 - Basala ganglier “väljer” vilka delar av motorcortex som aktiveras.
- **Neurotransmittorer**
 - **Dopamin** (från substantia nigra pars compacta) **modulerar striatum**
 - **Hyperkinesi vid ökad dopamin**
 - **Hypokinesi vid dopaminbrist**
 - **Acetylkolin** har den motsatta effekten (kan orsaka hypokinesi).
- **Parkinson's sjukdom**
 - Orsakas av att dopaminproducerande neuronerna i substantia nigra pars compacta dör spontant.
 - Detta orsakar **dopaminbrist** och därmed **hypokinesi (rörelsefattigdom, minskad rörelseförmåga)** pga toniska inhibitionen av basala ganglier på thalamus förblir stora → svårare att excitera motorcortex.
 - Tydligt är **basala ganglier** även viktiga för **initiering av rörelser**.
 - Vid hypokinesi blir det svårt att initiera rörelser och när de väl är initierade så är de svaga, även mimiken minskar.
- Andra sjukdomar relaterade till basala ganglier
 - En del sjukdomar orsakar **hyperkinesi** där **thalamus inhiberas inte tillräckligt**.



- Därmed får man *snabba ofrivilliga rörelser, tics, tourette syndrome (ofrivilliga ord och mimik), kan även vara omotiverade och våldsamma rörelser.*
- Funktion av basala ganglier
 - Fungerar som en *broms på vilka rörelser som ska utföras.*
 - I hjärnan finns ständigt ett antal rörelser som den vill utföra, dock *bromsas vissa rörelser och optimala rörelser "släpps" igenom först i ordning tack vare basala ganglier.*
 - Basala ganglier är även kopplade till *kommunikation och emotioner.* De hämmar *automatiska emotionella signaler* till en viss del
 - T.ex slår sig → säger aj
 - Denna automatisk signal hålls tillbaka tills den blir adekvat.
 - Dock förstärker t.ex *tourettes* dessa signaler (hyperkinesi) och därmed kan dessa emotionella signaler gå okontrollerade.
- Kretsar
 - Det finns flera *kortiko-kortikala (börjar och slutar i cortex) kretsar som involverar basala ganglier*
 - De har liknande uppbyggnad men olika funktioner
 - 1. *Allmänt motoriska*
 - *Initiering och planering av viljemässiga rörelser (som nämns ovan)*
 - 2. *Ockulomotorisk*
 - *Styr ögonrörelser, t.ex följerörelse, saccad osv.*
 - 3. *Prefrontal I*
 - 4. *Prefrontal II*
 - *Båda prefrontal-kretsarna arbetar med högre kognitiva förmågor såsom att välja mellan olika alternativ.*
 - 5. *Limbiska*
 - *Basala ganglier deltar i emotionell kommunikation.*
 - *När uttryck av emotioner bör bromsas/släppas igenom (nämnts ovan)*



Frågor

1. Vilka viktiga strukturer bygger upp basala ganglier, var finns de, vilka funktioner har respektive struktur? Beskriv signalförloppen.
2. Hur påverkar dopamin & acetylkolin signalförloppen?
3. Vilka symptom ses vid Parkinsons och andra basalgangliesjukdomar och vad säger de om basala gangliernas funktion?
4. Vilka är basal gangliernas målområden i cortex?

Motoriska kontrollstrategier

- Det är revolutionärt att människor står på **två ben** och inte fyra. Detta gör att tyngdpunkten hamnar högre och därmed krävs **noggrann postural kontroll**
- Huvudsakligen finns det två strategier för att hålla balansen.
- **Plan A – anticipatorisk kontroll**
 - **Plan A** involverar många neuron-kretsar och hög aktivitet i **cerebrum och cerebellum**.
 - Kroppen är alltid redo på hur en rörelse kommer att påverka kroppen.
 - T.ex om man lyfter upp ena benet, förflyttas tyngdpunkten nära stående benet. Kroppen vet att tyngdpunkten ändras vid sådan rörelse → justerar direkt (aktiverar vissa muskler för att hålla balans).
 - Detta kallas **anticipatorisk kontroll** där **cerebrocerebellum alltid har en intern modell av hur en rörelse ska utföras och hur det ska kännas**.
 - Ett steg före, och motoriken justeras ständigt av **spinocerebellum**.
 - Om miljön förändras **oförväntat, misslyckas plan A**
 - T.ex spåret startar plötsligt → rörelsen sker innan det som planerat → känns fel!
 - Plan B behövs!
- **Plan B – postural motoriska svar**
 - Svar på **oförväntad förändring i miljön** och oftast är **”reflexliknande”**.
 - Här används många olika sinnesorgan
 - **Vestibularisapparaten** → registrerar huvudets rörelser och läge
 - **Syn** → registrerar kroppens läge i rummet
 - **Proprioceptorer** → känner av musklernas position och rörelse
 - **Känsl** → Specifikt vid fotsulan för att känna underlaget
 - Dessa sinnesorgan tillsammans möjliggör **posturalt motoriska svar** som är väldigt snabba, nästan som en reflex, dock är de **ej medfödda, utan läras in med erfarenhet**,
 - T.ex blir man bättre på att hålla balansen i spåret med tiden!
 - De blir alltså bättre och “smidigare” med erfarenhet.
 - **Information från proprioceptorer spelar huvudsaklig roll i plan B** eftersom de ger snabba signaler om exakt längdändring och spänning i musklerna/led.
 - **Vestibulocerebellum är viktigt, tillsammans med retikulo- och vestibulospinala banor.**

- **Handgrepp – exempel på motoriskt program**
 - Handgreppets motoriska program är (likt gånggenerators motoriska program) förutsägbara rörelser när man ska lyfta ett föremål.
 - **Gripkraft (mot föremålet) och lyftkraft (uppåt) måste koordineras och de ökar parallellt med varandra**
 - Om gripkraft för lite → föremålet glider ur handen
 - Om gripkraft för stor → ineffektiv, skadar föremålet
 - **Plan A**
 - **Cerebrocerebellum** (CNS) har en plan hur greppet ska vara utifrån **föremålets egenskaper (form, vikt, ytegenskaper)**.
 - Visuell information är väldigt viktig här som **avslöjar föremålets egenskaper (även vikt kan uppskattas)**.
 - T.ex sandpapper → hög friktion → mindre gripkraft behövs
 - Siden → låg friktion → större gripkraft (trots samma vikt)
 - Plan A blir bättre med tiden/erfarenhet, därför har barn sämre grepp, upp till 10-års åldern.
 - **Plan B**
 - Plan B justerar greppet i efterhand (**spinocerebellum**) för att anpassa det och göra greppet “perfekt”.
 - **Här är mekanoreceptorer viktiga från handen**, där t.ex om föremålet glider ur handen → vibrationer (meissners & paccini) → CNS höjer gripkraften.
 - Sensoriken måste stämma överens med planeringen.
 - Ett annat exempel är när man lyfter en mjölkförpackning som antas vara full vilket initialt ger en högre lyftkraft än nödvändigt men gripkraften justeras snabbt via plan B.
 - **Plan B justerar signalen väldigt fort (ca 70 ms)**.
 - Informationen från känselreceptorerna måste gå via **hjärnan** → **känselcortex** → **motorcortex**
 - (Experiment har visat att t.ex katter har mycket snabbare svar eftersom informationen ej behöver gå till hjärnan, utan direkt från ryggmärgen → minimalt antal synapser → snabbt!)
 - Plan A kan ses som ett program anpassat efter föremålets “parametrar” (form, vikt, yta).

Frågor

1. Vad menas med posturala motoriska svar? Varför är det egentligen och i strikt mening fel att tala om ”posturala reflexer”?
2. Beskriv vad som händer i CNS när vi lyfter upp ett föremål.

Proprioceptiv karta

- Hjärnan/kroppen har en *intern representation av kroppens position/läge, proprioceptiv karta som finns i posterior parietal cortex (PP)*.
- I PP finns *flera sinnessystem, multisensory integration* där information från *syn, hörsel, känsel, proprioception, känsel, vestibularisapparaten kombineras*.
- Denna karta möjliggör att vi vet var våra kroppsdelar finns utan synintryck.
- ***PP integreras starkt med motoriken (SMA & PM)*** för att möjliggöra planering och koordination av rörelser
 - T.ex kan vi lyfta en kopp utan att behöva “stirra” på handen.
- Proprioceptiva kartan kan *manipuleras*
 - Om senan stimuleras elektriskt aktiveras muskelpolar som om muskeln vore sträckt och uppfattas av CNS som en rörelse (även om ingen rörelse sker).
 - ***Proprioceptiva kartan är beroende av kontinuerlig sensorisk input!***
- Experiment på apor har visat att riktad uppmärksamhet påverkar hjärnaktivitet. När apan fokuserade på ett objekt aktiverades neuroner i områden för rumsuppfattning vilket i sin tur aktiverade neuroner kopplade till hand- och armrörelser, trots att ingen faktisk rörelse utfördes.
- ***Spegelneuroner***
 - Experiment på apa!
 - ***Vissa neuroner aktiveras både när apan själv utför en handling och när den observerar samma handling hos någon annan.***
 - Apan tar en banan med pincett och stoppar den i munnen → vissa celler i premotorcortex aktiveras.
 - Om experimentledaren utför exakt samma handling medan apan observerar → samma celler aktiveras hos apan.
 - Dessa ***spegelneuroner*** är motorneuroner specialiserade just för ***den observerade rörelsen***, i detta exempel grepp
 - ***Alla celler har inte denna förmåga som spegelneuroner.***
 - ***Spegelneuroner observerades främst i PM.***
 - Kan ksk förklara *smittande gäspningar*.
 - ***Kan kopplas till autism*** där nedsatt spegelneuron-funktion drabbar ***social imitation och uppfattning av andra handlingar.***

Frågor

1. Vad menas med proprioceptiv karta, varför är den viktig? 2. Hur kan vi avslöja att vi har en proprioceptiv ”karta” över kroppen?
2. Vad är spegelneuroner och hur kan det kopplas till autism?

Emotioner

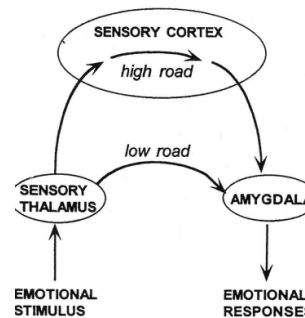
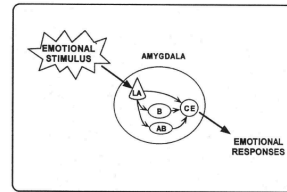
- **Associationsområden i hjärnan** ansvarar för **integration/tolkning av info.**
 - I hjärnan finns det huvudsakligen tre områden som integrerar information från olika delar av cortex för att skapa en sammanhängande bild av omvärlden → möjliggör **komplex bearbetning av information.**
 - **Prefrontal associationscortex**
 - Viktig för **högre kognitiva funktioner** (beslutsfattande, planering, impulskontroll osv.)
 - **Limbisk associationscortex**
 - Består av flera strukturer såsom **amygdala, hippocampus, thalamus, hypothalamus mm.**
 - Bearbetar **emotioner och känslor på olika vis.**
 - Viktig för bl.a **emotionella minnen** och **beteendereglering** (hjärnan anpassar beteendet efter omgivningen, t.ex flight-fight vid fara/rädsla/hot osv).
 - **PTO (parietal-, temporal- och occipitalloben) associationsområden**
 - Påminner om **“posterior-parietalkortex”**. Information från **olika sinnesorgan integreras** (t.ex somatosensorik, hörsel, syn) → **högre bearbetning.**
- Emotioner är komplexa **psykofysiologiska** reaktioner som påverkar hur vi **upplever och interagerar med omgivningen.**
- Emotioner kan vara **medvetna och omedvetna** och viktiga för att kunna förstå/värdera en händelse och därmed kunna **reagera på omgivningen på ett tillämpligt sätt (t.ex faror)** → emotioner är därför viktig för artens **överlevnad.**
- Det finns olika typer av emotioner
 - **Primära emotioner**
 - **Universella, medfödda emotioner**
 - T.ex glädje, rädsla, förvåning, sorg, oro
 - **Sekundära emotioner**
 - **Sociala emotioner (normer osv)**
 - T.ex blyghet, skuldkänslor
 - **Bakgrundsemotioner**
 - **Basala, långvariga tillstånd**
 - T.ex lugn, spänd, välbefinnande.

Frågor

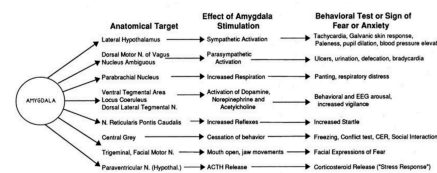
1. Vad är emotioner, vilken funktion uppfyller de, varför är de viktiga?
2. Vilka olika typer av emotioner finns det?
3. Vad menas med associationscortex? Vilka finns det?

Amygdala

- En **amygdala i respektive temporallob** och är en viktig del av det **limbiska systemet** och bearbetning av emotioner såsom **rädsla** och **oro**.
 - Amygdala består av **flera kärnor** som ligger basalt i hjärnan.
 - Har en **komplex uppbyggnad**.
- Amygdala har flera funktioner:
 - Amygdala tar emot **afferent information från thalamus** (snabb/grov sensorik) och **associationscortex** (mer detaljerad) och **beroende på typen av stimuli kan den generera olika beteendereaktioner**.
 - Därför har amygdala många **effrenta kopplingar** med vissa **överordnade funktioner** för att kunna starta en **emotionell respons** (t.ex vid fara) och den bedömer även **hur intensiv responsen ska vara** → (ger autonom, endokrin och beteendemässig respons).
 - Amygdala är även viktig för **fear conditioning** och att **koppla emotioner till minnen** → **emotionella minnen** (återkommer).
 - **Skada i amygdala** = nedsatt rädslerespons mm.
 - **Hyperaktivitet** = ångest, PTSD, fobier mm.
- Afferenta informationen når **amygdala genom två olika sätt** som hjälper amygdala att utlösa en **tillämplig emotionell och fysisk respons**.
 - **Low road** – Snabba vägen
 - Informationen från **sensorisk thalamus omkopplas direkt till amygdala**.
 - Då skapas en direkt respons, likt en **reflex**.
 - Detta ger dock ingen möjlighet av inlärning/analys!
 - T.ex kan man hoppa om man hör högt ljud.
 - Eller om man ser en pinne som liknar orm kan pulsen öka, ksk hoppa, utan **analys, likt en reflex**
 - Dessa är **medfödda** och behöver ej läras in.
 - **High road** – Långsamma vägen
 - Afferent informationen når först en sensoriska associationscortex (t.ex PTO) där den bearbetas innan den når amygdala.
 - Detta möjliggör en **djupare analys av stimulin** för att identifiera eventuell fara och skapa **emotionell respons**.
 - T.ex ser “ormen” igen → ögon analyserar ordentligt → en pinne! → amygdala aktiveras mindre och rädslan dämpas.



- Det är viktigt att ha low road i akuta situationer men high road är viktig för **identifiering av fara**.
- För att amygdala ska kunna utlösa en respons har den **efferenta banor som utgår från amygdala till olika delar av hjärnan & kroppen**. T.ex:
 - **Till cortex, ffa limbiska associationscortex**
 - Bidrar till **medveten känselupplevelse** (t.ex rädsla, oro osv).
 - Amygdala kan även **signalera till hippocampus** (hjälp med minnesbildning).
 - **Till neuromodulatoriska kärnor i CNS (t.ex hjärnstam)**
 - Utsöndrar **exciterande neurotransmittorer** såsom **noradrenalin, serotonin, acetylkolin** → exciterar hjärnan → **vakenhet & alertness** → uppmärksamma på omgivningen.
 - **Till hypothalamus**
 - HT ansvarar för flera **autonoma funktioner**.
 - Amygdala kan, genom ffa HT, **utlösa stressrespons** där **“stresshormoner frisätts”**:
 - **Aktiverar sympatikus** → **adrenalin/noradrenalin frisätts**
 - **Aktiverar HPA-axeln** → **frisätter kortisol**
 - **Sympaticus**: Utlöser omedvetna känslor, svettning, ökad puls, mer energi osv (fight or flight), stimulerar **adrenalin-frisättning**
 - **Ger upphov till direkta muskelreaktioner**
 - T.ex **“Startle reaction”** → hoppa till högt ljud.
 - **“Freezing reaction”** → **motoriken hämmas** → **muskler förlamas** (dvs inte mental oförmåga) → **kroppen stannar helt stilla**. Tros vara en **överlevnadsmekanism**, t.ex eftersom vissa rovdjursfåglar är väldigt bra på att upptäcka rörelser.



Frågor

1. Var finns amygdala, vilka funktioner har den, vilka banor har den, vad händer när den aktiveras?
 - **Gamla teorier menade att emotioner startade i cortex och att kroppsliga reaktioner kom i efterhand** (t.ex. först rädsla, sedan ökad puls).
 - **Nya teorin betonar samspelet mellan hjärna och kropp**: kroppens reaktioner registreras av sinnesorgan och bidrar till emotionen. Om dessa reaktioner dämpas (t.ex. lägre puls med medicin) blir även känslan av rädsla eller stress svagare.

Beteende

- Det finns två former av stimulin.

- **Unconditioned stimulus (US):** Medfödd stimulus som framkallar, automatiskt, emotioner → positiva emotioner motiveras (belöningsystemet), negativa emotioner undviks (bestraffning)
 - T.ex hög ljud/smärta → känslor av obehag, bör undvikas
- **Conditioned stimulus (CS):** Inlärd stimulus, som ej är medfödd, och framkallar emotioner.
 - T.ex om en plats förknippas med en obehaglig upplevelse/minne, försöker man undvika platsen.
- Det finns två system som påverkar beteenden
- **Bestraffningssystemet – withdrawal**
 - Bestraffningssystemet stimulerar beteenden för att **undvika viss negativ stimuli och drivs till en viss del av negativ förstärkning**
 - **Negativ förstärkning:** Om en viss aktivitet/handling har visat sig **undvika det oönskade stimulin** kommer denna **handling att öka/stimuleras**
 - T.ex barn plockar upp sina leksaker (handling) → föräldrarnas tjat (oönskad stimulus/"straff") upphör → barnet plockar mer aktivt upp nästa gång för att undvika straffet!
- **Belöningsystemet**
 - Belöningsystemet motiverar oss att upprepa beteenden som känns bra, alltså skapar en positiv upplevelse, verkar via **positiv förstärkning**.
 - När en handling (t.ex mat, social interaktion) upplevs positivt, kommer hjärnan att motiveras att upprepa handlingen.
 - **Mekanism**
 - **Ventral tegmental area (VTA) i hjärnstam producerar dopamin.**
 - Tas upp av bl.a ncl. Accumbens (limbiska systemet) → positiva känslor
 - Dopamin-produktionen regleras utifrån **medfödda belöningar (t.ex mat) och inlärd belöningar (ljud som efterföljs av mat).**
 - **Efter inläring, frisätts dopamin endast om ljud (CS) spelas utan mat (US), om förväntad belöning uteblir → dopaminproduktionen och förväntningen justeras!**
- Aktivering av bestraffnings- och belöningsystemet påverkar beteendet.
- **Operationell betingning → beteendet lärs in/ändras utifrån konsekvenserna.**
 - Trycker på knapp → får mat → jag trycker igen
 - Trycker på knapp → får elektrisk stöt → trycker inte längre på knappen

Frågor

1. Vad menas med hjärnans bestraffningssystem och belöningsystem?
2. Vad menas med operationell betingning?

Beteendesignaler & minnen

- Beteendesignaler är *automatiska (omedvetna) uttryck på t.ex ansiktsmimiken och kroppshållning* som avspeglar emotioner.
- T.ex vid glädje aktiveras muskler i ansiktet som signalerar glädje.
- **Spegelneuroner är viktiga!** Om vi ser en person speglar "glädje" (t.ex le) aktiveras motsvarande neuroner hos oss → väldigt viktig för social interaktion, dvs känna igen och tolka andra **uttryck och emotioner**.

- Det finns olika typer av minnen
- **Emotionella minnen – amygdala**
 - Dessa minnen är förknippade med känslor såsom *rädsla, oro, glädje*.
 - Minnen lagrar *emotionella respons som du upplevde och kan "ej" beskrivas med ord, viktig för att undvika vissa situationer*.
 - T.ex du såg en orm → blev rädd, hjärtfrekvens ökar, svett osv.
- **Deklarativa minnen – hippocampus**
 - "*Faktabaserade*" minnen som kan beskrivas med ord.
 - Berör fakta såsom vad, när och hur något hände.
 - T.ex du såg en orm i parken i somras och kan beskriva det för någon annan

Frågor

1. Varför är spegelneuroner viktiga för social interaktion?
2. Vad är emotionella minnen och hur skiljer dessa sig från deklarativa minnen?

Fear/contextual conditioning

- **Fear conditioning**
 - Är inlärningsprocessen där en *neutral stimulans har visat sig orsaka obehag/smärta genom erfarenhet och vi kommer därför i framtiden att försöka undvika (blir en conditioned stimuli)*.
 - *Amygdala* spelar en central roll här då den bevarar *emotionella minnen*.
- **Contextual conditioning**
 - Våra *deklarativa minnen (från hippocampus) förknippar vissa omständigheter (t.ex plats, tid, viss handling) med fara och vi motiveras att undvika det, hippocampus kan då aktivera amygdala*.
 - Alltså det som påminner om obehag utlöser undvikande.
- T.ex tandvårdsrädsla
 - **Fear conditioning**
 - *Specifika stimuli som tidigare orsakat smärta blir conditioned stimuli (CS)*.

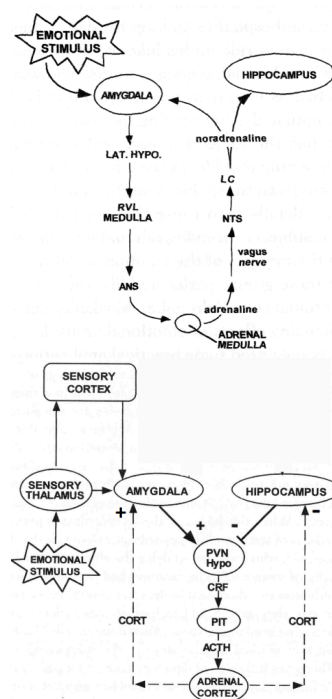
- T.ex ljudet av bormaskinen → aktiverar amygdala → framkallar rädsla.
- **Contextual conditioning**
 - **Miljö eller kontext** kopplas till obehag via hippocampus.
 - t.ex klinikens lukt, stolen, ljuden → hippocampus minne → kan aktivera amygdala → undvikande beteende

Frågor

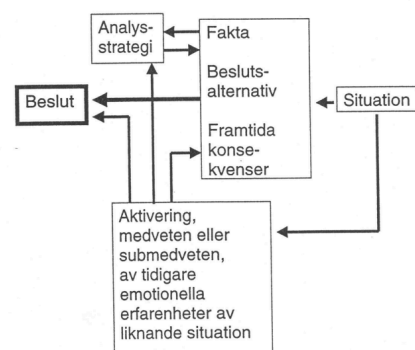
1. Vad är fear resp. contextual conditioning, ge exempel.

Hormonella mekanismer och minnesfunktioner

- **Hormoner** påverkar emotioner och minnesfunktioner.
- **Emotionellt stimulus** kan aktivera amygdala som i sin tur aktiverar **sympatikus** → **katekolaminfrisättning stimuleras**.
- **NA/A** når inte hjärnan direkt (pga BBB) men tar en “omväg”:
 - *A* stimulerar *N. Vagus* → *vagus stimulerar nucleus tractus solitarius (NTS)* → *stimulerar locus coeruleus (NA-producerande region i hjärnan)* → **NA frisätts i CNS.**
- **NA** förstärker **amygdala/hippocampus** → **främjar minnesinläring**
- **Amygdala** kan även stimulera **HPA-axeln** → **kortisol frisätts**.
- **Amygdala stimulerar HPA-axeln medan hippocampus hämmar HPA-axeln, logiskt eftersom kortisol:**
 - **Förstärker amygdala**
 - **Hämmar hippocampus**
- **Kronisk stress** (förhöjda kortisolnivåer) kan drf **förstärka emotionella minnen** (lättare att återkalla och bilda) och **försvagar hippocampus** och **därmed deklarativa minnen** (bilda & återkalla)



- Emotioner har stor vikt till **bearbetning av högre kognitiva funktioner** där det **limbiska systemet påverkar funktioner som beslutfattande och planering medvetet och omedvetet (“magkänsla”)**.
 - **Beslutfattande beror dels på emotionella minnen, inte bara rationell och logisk analys!**
- Skada i det limbiska systemet påverkar **personligheten och emotioner påverkar beslutfattningen i mindre utsträckning**.



- **Frontalloben ansvarar för exekutiva funktioner.**
 - Funktioner som innefattar **beslutfattande, planering, hantering av nya situationer.**
 - Fungerar även som *Troubleshoot* för eventuella problem.
 - Funktioner när **vanor bryts.**

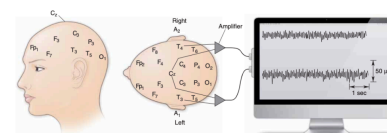
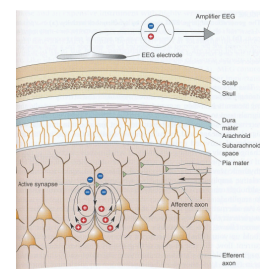
Frågor

1. Hur kan en aktivering av amygdala påverka hippocampus funktioner?
2. Vad menas med exekutiva funktioner och vilken del av hjärnan anses vara högst ansvarig för detta?
3. Hur påverkar emotioner exekutiva funktioner?

EEG och MRI

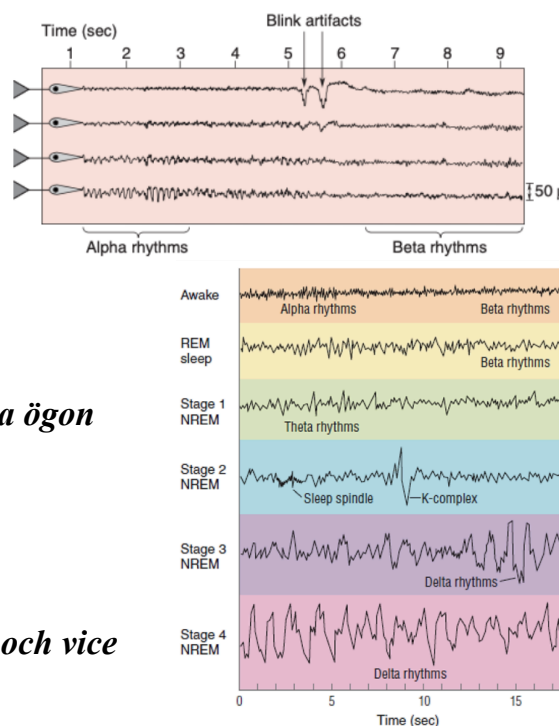
● Elektroencefalografi

- Ett sätt att mäta **summan av elektriska strömmar från många neuroner samtidigt i cortex**. Mäts genom att sätta elektroder på **skalpen**.
- Aktiveras bäst vid **excitation/depolarisering (EPSP)**
 - **Glutamat** → dendriter depolariseras.
 - **Insidan av cellen blir mer positiv**
 - **Utsidan av cellen blir mer negativ**
 - Ger upphov till **elektrisk dipol (positiv- & negativ pol)**
- **Dipolen ger upphov till ett elektriskt fält som uppstår vid dendriter och sprider sig till närliggande strukturer (celler, cerebrospinalvätska, ben, hud) och kan registreras av elektroderna.**
- Aktiviteten måste vara tillräckligt stor för att **elektroderna ska kunna mäta**.
 - **Därför behövs synkroniserad aktivitet från många neuroner!**
 - **Man brukar sätta 21 elektroder systematiskt på skalpen.**



● Mekanism för EEG

- Det behövs **synkroniserad aktivitet från många neuroner**.
- Summan som fås kan då tolkas på olika sätt utifrån frekvensen:
 - **Beta (15-30 Hz)**
 - **Hög frekvens, låg amplitud**
 - När man är vaken
 - **Alfa (8-14 Hz)**
 - **Vaken men avslappnad, stängda ögon**
 - **Theta (4-7 Hz)**
 - **Lättsömn**
 - **Delta (<4 Hz)**
 - **Djupsömn**
- **Hög frekvens (snabb aktivitet), låg amplitud och vice versa**
- Dessa frekvensband är känsliga för **elektriska störningar som inte kommer från hjärnan** t.ex **ögonrörelser, blinkning, käkrörelser och muskelspänningar**.



Frågor

1. Vad representerar de elektriska signalerna som EEG registrerar?
2. Vilka olika normala EEG-rytmer finns i EEG? När kan vi se dessa?
3. Hur går det till att göra en EEG-mätning?

Evoked potentials

- **EEG** kan användas för att mäta **hjärnans elektriska svar på yttre stimuli, främst visual, auditory och somatosensorisk evoked potential**.
 - *Evoked potential är elektriska svar från hjärnan som svar på yttre stimuli.*
- Text kan **auditory evoked potential (AEP) mätas genom att spela in ett ljud och se skillnaden i frekvenserna i EEG**.
 - **Ett problem uppstår**, hjärnan har en ständig aktivitet vilket också fångas upp av EEG, även andra faktorer såsom blinkningar, muskelspänningar osv påverkar mätningen
 - **Lösning!** Upprepa stimulinen väldigt många gånger och tar medelvärdet → **slumpmässig brus minimeras**.
- **fMRI**
 - **Functional magnetic resonance imaging**
 - Stor magnet som kan **avbilda hjärnans aktivitet**.
 - fMRI **spårar ändringar i blodflöde**
 - **Aktivt område** → **högre blodflöde (energi)**
 - fMRI mäter energi som väteprotoner (H^+ , magnetkärnor) sänder ut när de återgår till sin orientering efter att ha påverkats av ett magnetfält och radiovågor.
 - fMRI utnyttjar magnetiskt fält, **ej joniserad strålning**.
 - **Ingen metall bör föras nära fMRI som är en stark magnet**.
- **BOLD – Blood oxygen level dependant**
 - **Ett område blir mer aktiv** → **behöver mer energi** → **högre tillförsel av syrerikt blod**.
 - **Syrerikt blod innehåller oxy-hemoglobin som har större magnetisk kraft än deoxy-hemoglobin vilket utnyttjas av fMRI för att avbilda hjärnans aktivitet**. (Avbildningen är inte i realtid, fördröjer några sek, då blod tar tid att tillföras → BOLD-signal lite sen)

Frågor

1. Vad menas med svarspotentialer (eller ”evoked potentials”)? Hur går en mätning av dessa till? (laboration).
2. Vad menas med fMRI? Vad är det vi mäter vid fMRI?
3. Vilka är fördelarna och nackdelarna med EEG jämfört med fMRI?

Hemisfär specialisering

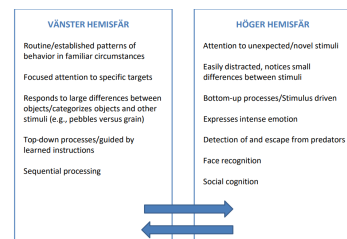
- Hemisfärerna har olika **kognitiva, sensoriska och motoriska uppgifter**.
- Mycket information involverar bägge hemisfärerna, dock behandlas de på ett **differentierat sätt i respektive hemisfär**.
- Det finns en neuroanatomisk **skillnad mellan hemisfärerna** i volymen av grå och vit substans, vilket är normalt för många djur.
 - Skillnaden observeras redan i v.23 av graviditeten
- **Lateralisering/hemisfär specialisering är viktig för att**
 - **Tillåta mer komplex bearbetning av information**
 - Istället för att ha två strukturer/hemisfärer som arbetar med samma funktion, kan andra hemisfären istället att fokusera på "additionella" funktioner
 - **Undvika kollision/motstridiga kommandon från hemisfärerna**
 - Orsakar svårigheter, t.ex stamning kan bero på att talcentrum i båda hemisfärerna är aktiva.

- **Vänster hemisfär**

- Känd för den **analytiska och logiska halvan**.
- **Kategoriserar och systematiserar information**.
 - Hjälper till att organisera tankar & uppgifter i bekanta situationer
- **Koppling till språk** (talproduktion, ord, grammatik)
- **Viktig för logiskt tänkande** (t.ex matematik)

- **Höger hemisfär**

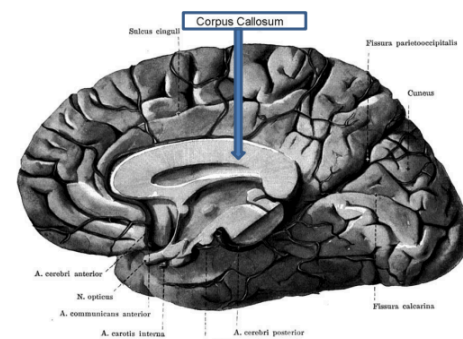
- **Fokuserar på helheten, vad är nytt i min omgivning?**
 - Har uppmärksamhet till **oväntade stimuli (flykt?)**
- Höger hemisfär är den "mänskliga halvan",
 - **Känner igen ansiktsuttryck**
 - **Viktig för social kompetens**
 - **Tolka & förmedla emotionella uttryck**



- I och med att samma information bearbetas på olika sätt i respektive hemisfär måste **kommunikation mellan halvorna ske**.

- **Corpus callosum – förbindelsen mellan höger & vänster hemisfär**

- En stor **commissurbana** med **många axoner**.
- Möjliggör **kommunikation mellan halvorna**.
- Synapserna är oftast **excitatoriska, glutamaterga**
- **Skada unilateral visar bilaterala symptom**



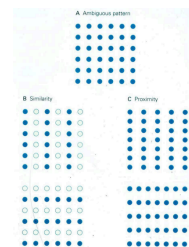
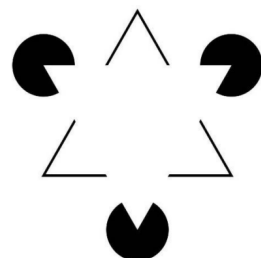
- **Beror på brist på information!**
- Ju mer **komplexa funktioner** desto större behov av **lateralisering**.
- **Mer lateralisering kräver mer commisurbanor (kommunikation).**
 - *Råtta = mindre commisurbanor. Apor = mer banor!*

Frågor

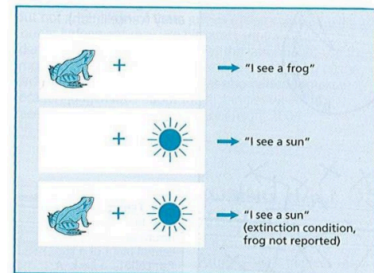
1. Vad innebär lateralisering och varför är den viktig? Beskriv principiella skillnader i respektive hemisfär.
2. Vilken roll spelar corpus callosum för lateralisering?

Lateralisering i olika lober

- Lateralisering i **frontalloben**
 - Viktig för **språkfunktioner**
 - **Vänster hemisfär: Dominant, talande**
 - **Höger hemisfär: Icke-dominant, tysta**
 - *Detta gäller för majoriteten av människor.*
 - Vänster hemisfär ansvarar för **talproduktion & språkförståelse**.
 - Höger hemisfär bidrar inte enormt till **språkfunktioner** men bidrar till kommunikationen via förståelse av t.ex **rytm, röstläge och intonation**.
 - **Vokalisering** (såsom skratta, gråta, jama) styrs av **PAG i hjärnstammen**
 - *Skada i talcentrum i cortex hindrar drf inte vokalisering!*
- Lateralisering i **parietalloben**
 - **Parietalloben i höger hemisfär (icke-dominant/tysta) integrerar sensorisk information från flera sinnesorgan.**
 - **Funktioner**
 - **Spatiell perception** – Uppfattning av kroppen och omgivningen (var kroppen finns i förhållande till omgivningen)
 - **Kan fylla i saknade delar** – Fattar/detekterar mönster vilket bidrar till **helheten**, typiskt för höger hemisfär.
 - **Känna igen melodi/rytm oavsett tonart** – höger hemisfär uppfattar tid och varaktighet i toner.
 - **Skada på vänster parietallob (dominanta)**
 - Typiska funktioner som behandlas av vänster hemisfär påverkas
 - **Svårt med att räkna och skriva**
 - **Svårt att organisera objekt/handlingar i sekvens**
 - **Svårigheter att skilja höger från vänster**
 - **Skada på höger parietallob (icke-dominanta)**
 - **Ovannämnda funktioner försämras (Gerstmanns syndrom)**



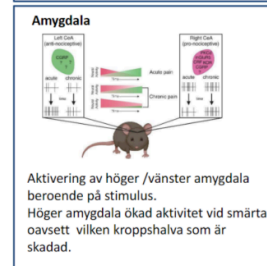
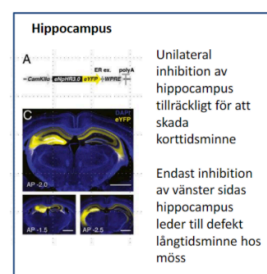
- **Försämrad spatiell perception**
 - Svårt att förstå var kroppen finns i rummet
- **Svårt att sätta ihop delar till en helhet**
 - Pga försämrad mönsterigenkänning!
 - T.ex känna igen triangeln i bilden ovan.
- **Neglekt: individen omedvetet eller medvetet ignorerar ena sidan av kroppen eller rummet (oftast vänstra!)**
 - T.ex uppfattar individen grodan eller solen men inte båda samtidigt (se bild).
- Underliggande problem är att sensorisk information inte integreras på ett bra sätt.



Neglect patients may fail to notice the stimulus on the left when two stimuli are briefly shown (called extinction) but notice it when it is shown in isolation. It suggests a reduced spatial-attentional capacity rather than a problem in low-level perception.

- **Kommunikation mellan höger och vänster parietallob**
 - Höger och vänster parietallob samspelar med varandra genom att utöva **inhibition på varandra**.
 - Skada i höger parietallob orsakar **disinhibition på vänstra parietallob som upplever hyperexcitabilitet och därmed blir "överdominant"**.
 - Glutamaterga kommunikationen via **corpus callosum** tappas.
- Lateralisering i **temporallob**
 - Viktigste funktioner berör **amygdala och hippocampus**.

- **Hippocampus**
 - **Korttidsminnet är ej lateraliserat**, både hippocampus (h/v) behövs!
 - **Unilateral inhibition** försämrar korttidsminnet.
 - **Långtidsminnet är vänster lateraliserat!**
- **Amygdala**
 - Amygdala är **delvis lateraliserad**, vilken amygdala som aktiveras beror på **typen av stimuli**.
 - Höger amygdala aktiveras mest **vid smärta, oavsett kroppshalva**.



Frågor

1. Vilka funktioner är lateraliserade i frontallob, parietallob och temporallob?

Hänthet

- Hänthet handlar om den *dominanta handen man väljer att göra saker med.*
- Ca **90% av alla människor är högerhänta, oavsett ursprung** och detta syns redan i fostertiden

- *Suger ofta på höger tumme.*

- **Sannolikhet**

- Hänthet beror på föräldrarna och det finns olika **gener som ansvarar för hänthet** och har visat sig att **beröra utvecklingen av nervsystemet**

- **Gliogenes, migration, differentiering och neuronal morfogenes.**

- Män har högre tendens för **vänsterhänt (dessa gener är lokaliserad på X-kromosom)**

- Majoriteten av **höger- & vänsterhänta har en vänster hemisfär dominans.**

- *Vänsterhänta har högre sannolikhet för **bilateral talcentrum och höger hemisfär dominans.***
- Egentligen är hänthet inte kopplad till dominant hemisfär, dock är handpreferens för **gester (inklusive teckenspråk) är en bättre indikator för att lokalisera talcentrum.**
 - *Högerhand för gest = vänster hemisfär dominans och vice versa*

- *Olika uppgifter som utförs av händer*

- **Unimanuell uppgift**

- *Dominanta handen används för grovmotorik såsom att sträcka ut handen och greppa ett föremål.*
- *Men även för **finmotorik (skriva, sy, rita osv).***

- **Bimanuell uppgift**

- *Uppgift där **bägge händerna används, den dominanta för finmotorik (t.ex skära) och icke-dominanta för stabilisering (t.ex hålla i brödet medan man skär).***

- *Olika typer av handpreferens*

- Hos majoriteten av människor finns en **bimodal distrubution**
 - *Både händerna kan användas men det finns en tydlig preferens för den dominanta handen.*
- **En liten andel har ambidexter, alltså använda båda händerna lika skickligt för grov- och finmotorik.**

Sannolikhet för vänsterhänthet

Föräldrars handpreferens	sannolikhet
två högerhänta föräldrar	0.02
en högerhänt/en vänsterhänt förälder	0.17
två vänsterhänta föräldrar	0.46

Hänthet	Talcentrum			
	antal	vänster	höger	bilateralt
Höger	140	96	4	0
Vänster	122	70	15	15

The Edinburgh Handedness Survey (self-report questionnaire)
Which hand do you prefer, and do you ever use your other hand, for the following tasks:

1. Writing
2. Drawing
3. Throwing
4. Cutting with Scissors
5. Cutting with a knife (no fork)
6. Spooning something out
7. Teethbrushing
8. Sweeping (upper hand on broom)
9. Striking a match
10. Opening a box lid



- *Kommunikationen mellan hemisfärerna via corpus callosum.*
- *Split brain patienter*
 - *Corpus callosum avskuren.*
 - Ett antal experiment visar hur viktig kommunikation mellan hemisfärerna är.
 - Första experiment (med split brain patient)
 - *Takistoskop används där ordet "spoon" visas endast för höger synfält (vänster hemisfär) under kort tid (200 ms)*
 - Vå hemisfär har *talcentrum*, patienten kan alltså tala att hen såg ordet *spoon*.
 - När samma sak görs i vänster synfält (höger hemisfär) kan patienten *inte säga/tala att den såg "spoon" men kan välja ut korrekt föremål.*
 - Andra experiment
 - En bild visas med två halv ansikten, där *högra synfält observerar ett barn, medan vänstra en kvinna.*
 - Vänster hemisfär ser ett barn, höger ser en kvinna.
 - När patienten efterfrågas att säga vem hen såg → *barn (pga vänster hemisfär).*
 - När patienten efterfrågas att peka ut med *vänstra handen (höger hemisfär) vem hen såg → kvinna.*
 - När patienten efterfrågas att peka ut med *högra handen vem hen såg, varierar svaret..*
 - *Tyder på höger hemisfär ansvarar för ansiktsgenkänning.*
- Andra metoder: *EEG* (låg upplösning), *fMRI* (hög upplösning), *PET* (radioaktivt ämne injiceras och bryts ned → positroner registreras av scanner) och *TMS* (magnetfält inducerar elektriska strömmar i neuroner → kan framkalla ofrivilliga rörelser, t.ex lyfta arm).

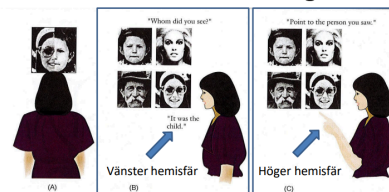


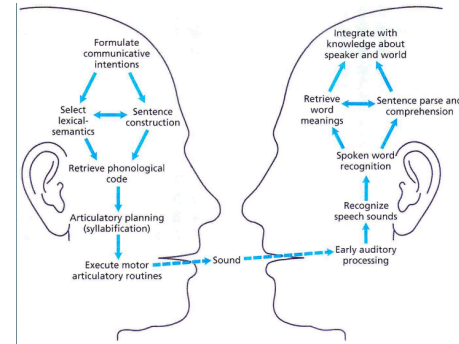
FIGURE 4.5 Examining the competency of each hemisphere in a patient with split-brain syndrome. (A) An example of a chimeric stimulus, composed of two half-faces that are perceived by opposite hemispheres. (B) When asked to report verbally which face was seen, the patient reports the face that was seen by the left hemisphere (right visual field). (C) When asked to point with the left hand to the face that was seen, the patient points to the face that was seen by the right hemisphere (left visual field). Accuracy is higher when pointing with the left hand to the face seen in the left visual field, compared to pointing with the right hand to the face seen in the right visual field. This finding indicates a right-hemisphere superiority for face recognition. Source: Reception of bilateral chimeric figures following hemispheric disconnection, Levy J, Tenenbaum C, Sperry RW, Brain, 1972, 95(7):611-78. By permission of Oxford University Press.

Frågor

1. Beskriv olika sätt att undersöka lateralisering.
2. Hur fungerar ett takistoskop?

Språkfunktioner

- Språk och kommunikation är väldigt **komplex** och kräver därmed **samarbete mellan flera olika system**. Talaren ska göra **korrekt ordval med hänsyn till syfte och grammatik, kunna artikulera dessa med önskad ton/intonationer**.
- Mottagaren ska registrera dessa frekvenser via örat, tolka orden, toner vilket avslöjar något om sändaren och utifrån informationen och tidigare erfarenheter bygga på konversationen osv.
- Alltså kan mycket gå fel!



- Afasi

- **Språk och talstörning – Central språknedsättning**
- Patienten, beroende på typ av afasi, kan göra bland annat **fel i böjning, fel i ordval, brist på ord, grammatiska fel osv.**
- **Syns även i skrift.**

- **Språket i olika nivåer**

1. **Preposition/koncept**

- **Preverbala biten**
- *Vi tänker på ett koncept/ide som vi vill förmedla*

2. **Språksystem**

- Här innefattas olika system för att **ha korrekt ordval, med korrekt böjning och grammatiska strukturer**
 - **Syntax (morfologi)**
 - *Hur ord bildas, böjs samt deras grammatiska funktion och därmed att bygga en mening (sentence structure).*
 - **Lexikon**
 - *Läran om ord (vad ord betyder)*

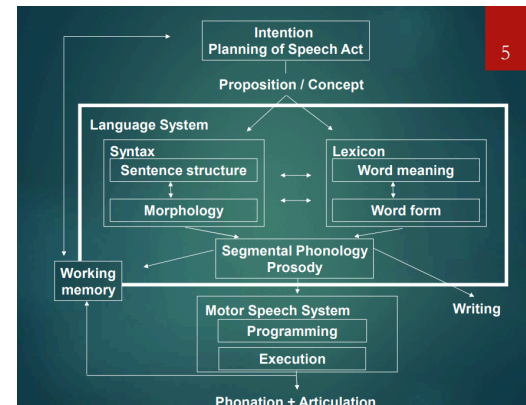
3. **Motoriskt system**

- *Att artikulera korrekt med önskad röst- och tonläge.*

Picture description
(„Cookie theft“, Goodglass & Kaplan, 1972)

What is happening in the picture?

PATIENT B.L. (Broca's aphasia):
B.L.: Wife is dry dishes. Water down! Oh boy! okay. Awright. Okay . . .
Cookie is down . . . fall, and girl, okay, girl . . . boy . . . um . . .
Examiner: What is the boy doing?
B.L.: Cookie is . . . um . . . catch
Examiner: Who is getting the cookies?
B.L.: Girl, girl!
Examiner: Who is about to fall down?
B.L.: Boy . . . fall down!
(Avrutin, 2001)

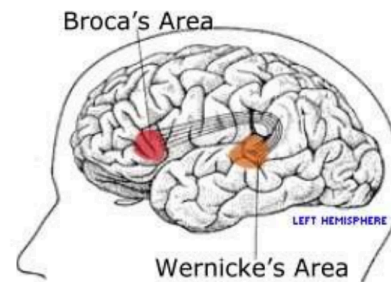


Språkfunktioner

- **95% av alla talar mha vänstra hemisfären.**
- Detta kan undersökas på olika sätt
 - **Wada-test: Sömnmedel (barbiturat) i ena hemisfär → be patient att prata eller liknande.**
 - Resultatet är att 96% av alla högerhänta, 70% av vänsterhänta och totalt 93% har den vänstra hemisfären som dominant för talfunktion
 - **Takistoskop: Testas med split brain patienter. Resultatet är att högra synfält (vänster hemisfär) kan verbalt uttrycka det som syns. Vänster synfält kan inte verbalt uttrycka (men kan skriva, peka eller liknande).**
- Andra studier visar att **talcentrum är vänsterlateraliserat hos majoriteten!**

● Språkareor

- **Brocas area**
 - Huvudfunktion i **talproduktion (skapa/bilda språk)**
 - Omvandla idéer till ord med **korrekt syntax, korrekt meningsbyggnad.**
 - Planerar och initierar rörelser för tal
 - Placerad i **inferiora frontalloben (nära motorcortex för läppar/mun)**
- **Wernickes area**
 - **Ett sensoriskt område med komplementär funktion som bidrar till språkförståelse.**
 - **Förstå tal och skrift** genom att bearbeta ljud och ord.
 - **Kopplar orden till deras betydelse** → så att kommunikationen blir begriplig.
 - Placerad **i bakre delen (posteriort) av superior temporal gyrus.**



Frågor

1. Hur kan man bestämma i vilken hemisfär talcentrum finns?
2. Vilka språkområden finns samt deras funktion och placering?

Afasi

- **Afasi beror oftast på stroke (skada)** och det finns olika typer av afasi
- **Global afasi**
 - **Svåraste formen**

Global aphasia

TL: Hur började din sjukdom då?
PWA: Ja didididi {osv., kroppsspråk}
TL: Då ramlade ni plötsligt?
PWA: Dididi ja dididi {osv., Kroppsspråk- visar fem med handen}
TL: Är det fem år sen nu?
PWA: Nej . dididididi {osv. Kroppsspråk}
TL: mhmh då när ni fick ert slaganfall
PWA: Ja jaja
TL: Och vad gjorde ni då? Låg ni till sängs eller?
PWA: Nej . dididi {osv., kroppsspråk}
TL: Var ni på arbetet?
PWA: Nej
TL: Men hemma
PWA: Jaja

TL = Testledare; PWA = Person with aphasia; () = Kommentar; (ord?) = förmodligen menat ord; VERSALER = ej översatt yttrande; ... = lång paus; . = kort paus

- Är med i konversationen (respekterar turordningen) men kan inte bilda meningar.
- Kan **endast säga ja/nej (eller inte bilda språk alls) och använda stavelser.**
- Kompenserar med gester.

- **Brocas afasi (skada i brocas area)**
 - **Icke-flytande (spontant) språk med svår talproduktion** (vissa ord uttalas fel, t.ex skratta → skräta)
 - Svårt att förstå **komplicerade meningar/språk.**

Broca's aphasia

Cookie Theft

Ex: Nu försätter jag och ber dig berätta. Nu ska du få se en bild här och så vill jag att du berättar vad som händer på bilden.

(Pt: Mhm.)

Ex: Du får, du får titta på den först i lugn och ro va så kan du berätta sen. . .

(Pt: Mm. Long pause. Ja.)

Ex: Mm, vad händer på bilden?

Pt: En flicka å en pojka ska . . . ska . . . ja kakä på? . . . mää.

Ex: Mm, just det.

Pt: Mm' hi. Sen han ramla på stolen (sturen)'. Sen mamman hon diskar'. Sen hon vatten de'. vatten! vatten rinner (reper) där på golvet (korvan)'.
 Ex: Mm. Ja det är bra. Vad tror du flickan säger?
 (Pt: Hon skratrar (skri:tar!).)
 Ex: Mm, just det, tack så mycket. Tycker du jag är besvärlig?
 (Pt: Nä.)

(Ahlsén & Dravins, 1990)

- **Wernickes afasi**
 - **Språket är flytande, dock kan det vara oförståeligt.**
 - **Genom att t.ex lägga till eller ta ut ord.**
 - **Ingen röd tråd!**
 - **Ingen turordning (producerar mycket språk).**
 - **Blandar ihop begrepp (t.ex gitarr → violin)**

Wernicke's aphasia

What brings you to hospital?

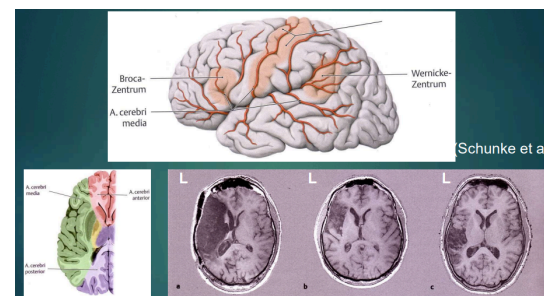
Boy, I'm sweating, I am awful nervous, you know, once in a while I get caught up, I can't mention the tampoi, a month ago, quite a little, I've done a lot well, I impose a lot, while on the other hand, you know what I mean, I have to run around, look it over trebbin and all that sort of stuff.

Thank you Mr X. I want you to ask you a few -

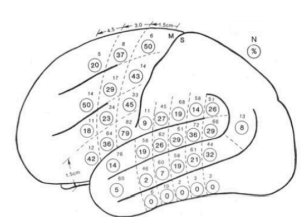
Oh sure, go ahead, any old think you want. If I could I would. Oh, I'm taking the word the wrong way to say, all of the barbers here whenever they stop you its going around and around, if you know what I mean, that is tying and tying for repucer, repuceration, well, we were trying the best that we could while another time it was with the beds over there the same thing ...

- **Anomisk afasi**
 - **Förstår språk, men svårt att hitta ord.**

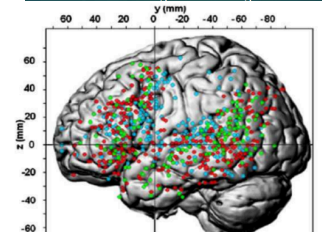
- Dessa skador uppstår när **blodtillförseln till dess områden blockeras → vävnaden dör (stroke/infarkt).**



- Det finns flera areor/områden i hjärnan som **bidrar till talproduktion och språkförståelse.**
 - **Har även en korrigerande funktion.**
 - **(Avslöjades via tillfällig elektrisk stimulering av hjärnan)**
- En metaanalys (av 100 studier) visar att språkprocessning berör **temporal- och parietalloben mest.**



Language positive sites (naming errors)
 Number in circle indicates percentage of patients who showed naming errors during stimulation.



BLU = Phonology
 RED = Semantics
 GREEN = Sentence processing

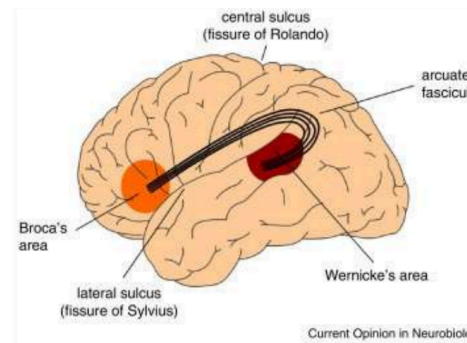
Frågor

1. Vad beror afasi på?
2. Beskriv kort de olika typerna av afasi.
3. Är det bara Wernicke & Brocas areor som bidrar till tal?

Nätverk

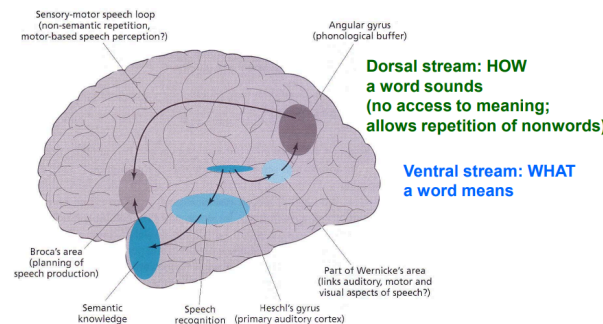
- Språkprocessning behandlas inte bara i *ett centrum* utan *funktionella nätverk (olika sammankopplade områden) i hjärnan.*

- *Wernickes och Brocas kopplas samman via fasciculus arcuatus (vit substans med en tjock bunt av axoner)*



- *Dorsal stream (HOW-stream)*

- *Kopplar ljud → talmotorik*
 - *Alltså auditiva perception (hur det låter) med motorisk system (hur det uttalas)*
- *Gör det möjligt att uttala/upprepa icke-ord (nonsense-ord)*



- *Ventral stream (WHAT-stream)*

- *Kopplar ljud → förståelse*
- *Möjliggör språkförståelse (kontext & semantik)*
- *Gör att ord/ljud hörs och uppfattas.*

- *Höger hemisfär*

- *Vänster hemisfär sköter det mesta av talproduktion och språkförståelse, höger hemisfär har funktioner inom att förstå helheten (t.ex röstläge, sammanhang, intonation osv).*
- *Höger hemisfär kan läsa bokstäver/siffror men kan ej producera tal.*
- *Skada i höger hemisfär hindrar inte korrekt talproduktion (syntax & lexikon) men orsakar följande*
 - *Försämrad social kompetens (t.ex ögonkontakt, turordning i konversation)*
 - *Fokuserar endast på detaljer, inte helheten*
 - *Förstår ej skämt, ironi, dolda betydelser "mellan rader"*
 - *Svårt att namnge kategorier*
 - *Svårigheter med att dra slutsatser.*
 - *Problem med att uttrycka och förstå emotioner*

Frågor

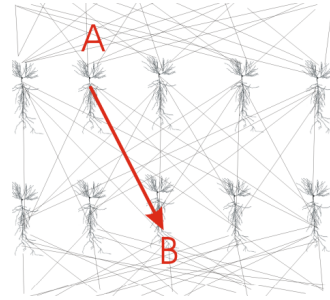
1. Hur binds Wernickes area med Brocas, varför?
2. Vad är skillnaden mellan dorsal och ventral stream?
3. Vad blir konsekvensen av skada hög hemisfär när det gäller talproduktion?

Minne, inlärning och glömska

- Minnet är inte utvecklat för att komma ihåg saker exakt, men för att kunna förutsäga framtiden utifrån erfarenheter.
 - Vår upplevelse av nuet påverkas av tidigare erfarenheter, **remembered present!**

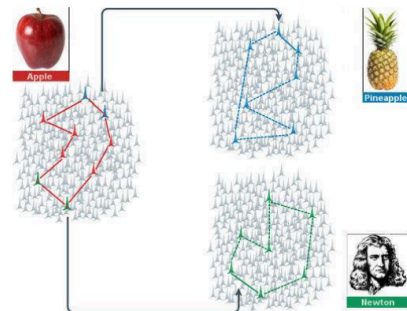
- **Hebb synaps**

- Grundprincipen är att **“Neurons that fire together, wire together”**.
- Det är just det som är bakom **informationslagring/inlärning**.
- När **pre- och postsynapsen neuron aktiveras samtidigt eller nästan samtidigt förstärks synapsen mellan dem (= Hebb synaps)**.
 - Det beror på NMDA-receptorernas egenskaper som kräver glutamat (+ glycin/D-serin) och depolarisering för att aktiveras.
 - Stort Ca-inflöde stimulerar LTP, t.ex genom att öka AMPA-receptorer.

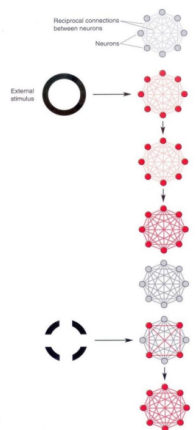


- **Engram**

- **Engram** är **nätverk (konstellationer) av neuroner som aktiveras när vi upplever något, denna aktivitet är själva minnet**.
 - T.ex svart cirkel har eget engram, ser en svart cirkel → specifikt nätverk, engram aktiveras!



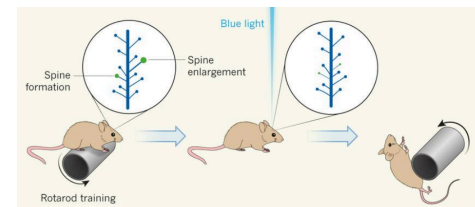
- Neuroner (8 st i bilden, tusentals i verkligheten) är förbundna/synapsar med varandra. När vi t.ex ser en svart cirkel **fyrar alla samtidigt** vilket orsakar **Hebb-synaps, alltså LTP förstärker synapserna**.
- Nästa gång vi ser ledtrådar (t.ex sprucken cirkel) aktiveras en del av neuroner (inte alla) vilket kan sannolikt orsaka aktivering i alla neuroner (pga starka synaps mellan dem).
- Experiment på djur visar att om ett visst engram kartläggs och aktiveras t.ex via elektrisk stimulering så upplever djuret just detta minne/engram!
- Ett neuron kan **delta i flera engram** → **grunden till associations- & tankekedjor**.



- Detta ger även hjärnan en enorm kapacitet för engram-bildning.
- **LTP/LTD – förstärka (inläring) respektive försvaga (glömska) synapser**
 - LTP – fysisk tillväxt av synapsen
 - Stark & upprepad NMDA-aktivitet → Ca^{2+} -inflöde → stimulerar bildning av en ny nanokolumn (nysta) av AMPA-receptorer + nytt frisättningsställe på presynapsen.
 - LTD – fysisk krympning av synapsen.
 - Svag & upprepad aktivitet → nanokolumn + frisättningsställe “demonteras”

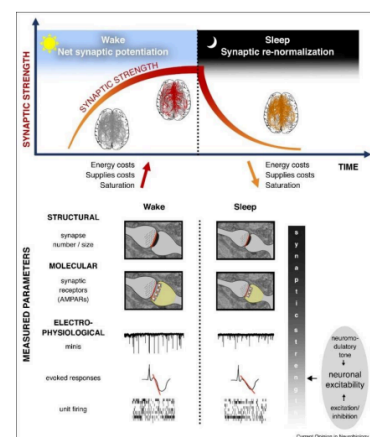
Frågor

1. Vad är en Hebb-synaps, grundprincipen? Vad är ett engram? Vad är LTP/LTD?
- Stark neuronaktivitet aktiverar gener som uttrycker ljuskänsliga proteiner. Vid motorisk inläring förstoras synapser (LTP). Ljusstimulering av inhibitoriska proteiner inducerar LTD → synapsen krymper och musen “glömmer” minnet. Detta visar att minnen lagras genom fysisk synapstillväxt.



Sömn

- Minnen påverkas **offline (sömn) efter LTP och engram-bildning**.
 - **Under dagen:** Inläring förstärker synapser → blir större och starkare
 - **Under sömn:** Nettominskning av synapsstyrka och storlek → **alla synapser krymper lite MEN relativa skillnader mellan olika synapser behålls**.
 - **Syftet** är att hjärnan har ett begränsat utrymme, kan ej bli hur stor som helst.
 - Genom att minska alla synapser relativt varandra görs mer utrymme för ny inläring, **ingen sömn → sämre inläring!**
 - Under lärorik dag växer synapser med 1%. Under sömnen minskar alla synapser med 1% → **relativa skillnader behålls!**
- **Offline bearbetning**
 - Experiment visat att **samma neuron-aktivitet under inläring (dagen) upprepas, men snabbare under sömnen (“vi lär oss under sömnen”)**.
 - Råtta lärt sig en labyrinth under dagen → viss neuron-aktivitet i hippocampus. Under sömnen observerades samma aktivitet, men snabbare, i hippocampus.



- Viktigt för att **förstärka viktiga synapser/minnen och försvaga mindre viktiga.**
- Vad som styr **förstärkningen/försvagningen** är dock okänd, troligen berör **bestraffning-/belöningsystem, nyhetsvärde och aktivitetsmönster under inläring.**
- Under sömnen **konsolideras minnen och synapser krymper relativt.**

Frågor

1. Varför är sömn viktig för minnesbildningen? Vad händer under sömnen?

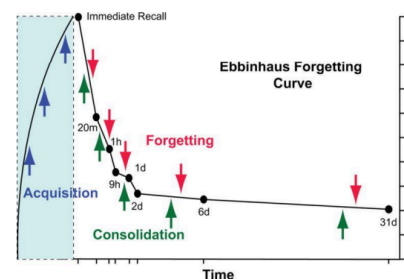
Konsolidering och rekonsolidering

- Initial fas
 - **Minnen bildas genom LTP, synapser fysiskt växer** vilket tar **ca 5-10 s.**
 - Processen är **reversibel och kan enkelt krympa igen, LTD.**
 - **Alltså är detta en labil (instabil fas).**
- Konsolidering (sker **efter första inläring**)
 - Minnet måste **befästas/stabiliseras över tid** → **konsolidering.**
 - Det är vanligt att **detaljer glöms med tid**
 - T.ex kommer ihåg dagens lunch, men inte förra veckans
 - Dock kan **emotionella minnen (positiva/belöning eller negativa/bestraffning) förstärka konsolideringen**
 - *Du skulle komma ihåg förra veckans lunch om du spydde ut den.*
 - Vid extrema fall (**PTSD**) är **emotionella minnen mer långvariga än deklarativa minnen, men generellt är det ungefär detsamma**
 - De påverkas på olika sätt under stress.
- Rekonsolidering
 - När ett **etablerat minne aktiveras, återgår minnet till en labil fas, likt efter första inläringen!**
 - För att **stabilisera minnet krävs alltså rekonsolidering.**
 - **Under denna fas kan minnet "modifieras"**
 - *Idag är kanske minnet mindre relevant* → **försvaga minnet och vice versa! Alltså kan ny information läggas till.**
 - *Risk för falska minnen!*
 - **Minnet kan suddas ut/försvagas om rekonsolideringen störs.**
 - **Kronisk smärta (smärtminne) är egentligen ökad excitabilitet (central sensitisering) av neuroner i nervsystemet.**
 - Om **smärtminnet återaktiveras** → **labil fas (kan omformas)** → använda läkemedel för att mildra smärtan → **smärtminnet försvagas**

- Testats på djur, kan vara en möjlig behandling hos människor!

- **Glömskediagram**

- Ju mer man tränar på en färdighet **desto bättre blir man på det**.
- Dock kommer **endast det mest relevanta** (“bästa”) **minnas, detaljerna glöms bort** → **partiell glömska**.
- Det finns två aktiva processer som arbetar på minnen: **LTP & LTD**

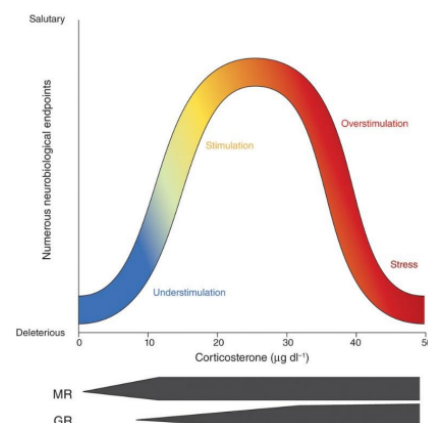


Frågor

1. Vad menas med konsolidering och re-konsolidering? Vad är partiell glömska?

Glömska

- **Partiell glömska** är essentiell för att kunna **kategorisera och generalisera kunskap**
 - För att förstå att pudel och schäfer är hundar måste man glömma bort en del detaljer
- Anpassning till situationer kräver **inläring**
 - **Inläring i sin tur kräver glömska** (försvaga “onödiga” minnen).
- Det finns olika typer av glömska
 - **Fysiologisk:** Normala & viktiga för att göra plats för nya minnen
 - **Patologiska:** T.ex stroke i hippocampus
 - **Oförmåga av glömska:** T.ex PTSD, fotografiskt minne och Savant syndrom kan orsaka att man ej glömmer.
 - Detta leder till problem med anpassning till nya situationer.
 - Utan **partiell glömska** “drunknar” man med detaljer utan att se **helheten, kommer ihåg för många detaljer!**
 - Aktiv glömska i form av **LTD** är generellt sämre hos dessa individer (under sömnen sker antagligen en annan form av synaptisk plasticitet där synapserna krymper).
- **Faktorer som påverkar minne och inläring**
 - **Stress** (kortisolnivån representerar stressnivå)
 - När vi är stressade frisätts många **modulatoriska substanser** såsom **noradrenalin** som har positiv effekt på **LTP/inläring**.
 - På sikt ökar dessa substanser **kortisol-nivåer** som i sin tur har positiv och negativ effekt på **inläring**



- Kortisol stimulerar amygdala → emotionella minnen bildas lättare och återkallas lätt.
- Höga nivåer av kolesterol kan döda **hippocampus-celler** → **deklarativa minnen förmäras**
- En optimal nivå av stress hjälper med inläring!
- **Sömn**
 - **Skapa utrymmen för inläring**
 - Viktiga minnen konsolideras/förstärks, oviktiga glöms
- **(Re)konsolidering**
 - Förstärka/försvaga minnen efter ett minne uppstått/återkallat.
- **Fysisk aktivitet**
 - Fysisk aktivitet främjar **stabil LTP och minneskonsolidation**.
 - Skelettmuskler frisätter **hormoner** som kan i sin tur **höja BDNF-nivåer**
 - **BDNF** → **inläring/LTP & minneskonsolidation**
 - **Laktat** höjer också BDNF-nivåer.
- **Fasta**
 - Fasta ökar ketonkroppar → ökar BDNF!
- **Aktiv återhämtning**
 - Viktigt att **återberätta** saker man vill lära sig.
 - Genom att återberätta ger man hjärnan möjlighet till **rekonsolidering**, som kan modifiera och förstärka minnet.
- **Kognitiva enhancers**
 - **Droger & läkemedel som förstärker inläring på olika sätt**
 - Används t.ex vid *alzheimer*
 - Ingen poäng att ta hos friska individer då en balans mellan inläring/glömska behövs
 - Dessa droger förstärker alla synapser, smärt- emotionella osv.
 - **Kan LTD-enhancers ta som behandling i samband med autism?**

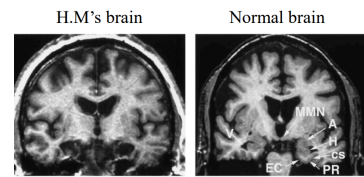
Frågor

1. Vilka positiva effekter kan glömska ha? Vilka olika typer av glömska finns?
2. Vilka faktorer påverkar minne och inläring, hur?

Indelning av minnen

- **Deklarativa minnen**
 - **Fakta & händelser**
 - T.ex födelsedag, beskriva en plats, beskriva en sportevent osv.
 - Sköts av mediala temporalloben och hippocampus

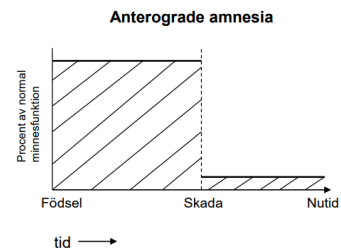
- **Icke-deklarativa minnen**
 - **Emotionella (inklusive betingningar) och motoriska minnen** → **omedvetna minnen**
 - *Associera en viss plats med t.ex rädsla*
 - **Motoriska minnen såsom att cykla.**
 - *Sköts av cerebellum, amygdala och basala ganglier*
- Grunden till inläring av icke- och deklarativa minnen är LTP/LTD.
- H.M.
 - Patient vars **hippocampus behövdes opereras bort.**
 - Kunde därefter **ej lära sig nya deklarativa minnen alls,**
 - *Blev äldre och tittade i spegeln, chockad då han förväntade sig en 20-åring i spegeln.*
 - **Kunde inte uppdatera sitt liv, alla deklarativa minnen är från innan operationen men kunde lära sig icke-deklarativa (t.ex pussel).**



- **Amnesi – patologisk glömska**

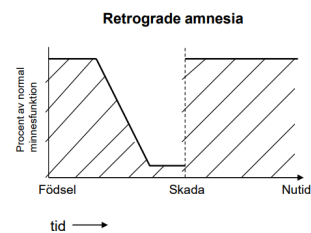
- **Anterograd amnesi**

- **Oförmåga att bilda nya minnen efter en viss tidpunkt (skada, operation osv)**
- Detta inträffade hos *H.M.* när det gällde deklarativa minnen.
 - Icke-deklarativa minnen kunde han lära sig.



- **Retrograd amnesi**

- **Oförmåga att återkalla minnen innan en viss tidpunkt (skada, operation osv)**
- Detta inträffade delvis hos *H.M.* där han *ej återkallade minnen en kort period innan operationen (endast gamla minnen).*
 - *Partiell retrograd amnesi.*



- **Hjärnskakning**

- **Orsakar transient/tillfällig antero & retrograd amnesi**
- *Patienten glömmet bort minnen precis före och efter händelsen men gamla minnen påverkas sällan.*

- **Alzheimer**

- **Första tecken är anterograd amnesi (svårt att lära sig och planer) som utvecklas till antero + retrograd amnesi.**

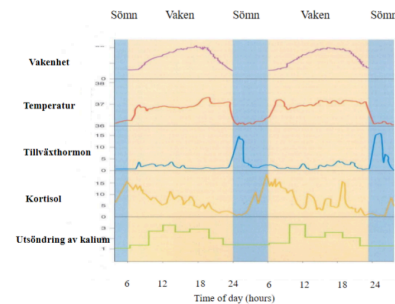
Frågor

1. Vad är skillnaden mellan icke- & deklarativa minnen? Vad är amnesi, ge exempel. Vad är skillnaden mellan retro- och anterograd amnesi?

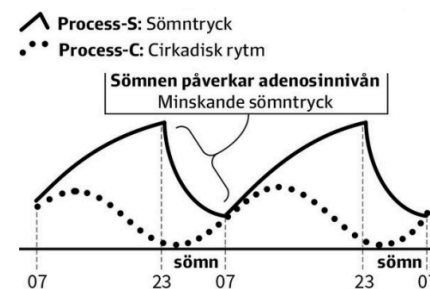
Cirkadiansk rytm, sömn och medvetande

- Sömn är viktig för återhämtning och för att upprätthålla en regelbunden dygnsrytm. Hos människor innebär detta att vara vaken under dagen och sova under natten, ett mönster som har funnits redan hos de tidigaste djuren.
- Vi kan kompensera för förlorad sömn, men kraftig sömnbrist har negativa effekter såsom **försämrat immunsystem, sega reflexer, depression, fetma osv.**
- Vi har en **cirkadiansk rytm (på ca 24 timmar)** som omfattar bland annat **vakenhet/sömn**

- I denna rytm finns det "avsatt" tid för olika fysiologiska processer.
- T.ex under sömnen gäller **lägre blodsocker & temperatur, ökad frisättning av tillväxthormoner, melatonin osv.**
- Under vakenhet har vi **ökad kortisolnivåer (alert, energi) osv.**



- **Växling mellan sömn och vakenhet**
 - Cirkadianska rytmen styrs av en kärna i hypothalamus **suprachiasmatic nucleus (SCN), en central/biologisk klocka.**
 - SCN påverkas av ljus/mörker och koordinerar olika fysiologiska processer såsom hormonutsöndring, temperatur och vakenhet.
 - Människor i grottor håller fortfarande samma cirkadianska rytmen trots ingen ljus/mörker intryck, alltså SCN är som en inbyggd biologisk klocka.
 - Ju längre man är vaken desto mer **substanser såsom adenosin som ackumuleras och desto mer sömntrycket ökar.**
 - **Sömntrycket ökar trötthet och vi eventuellt sover.**
 - Under sömnen nedbryts dessa substanser → sömntrycket minskar.
 - Växling mellan sömn och vakenhet beror på två faktorer
 - **Vakenhetsdrive (cirkadiansk rytm styrd av SCN, biologisk klocka)**
 - Peakar under dagtid.
 - **Sömntryck**
 - När vakenhetsdrive övervinner trycket vaknar man och vice versa (**förklaras mer senare**)



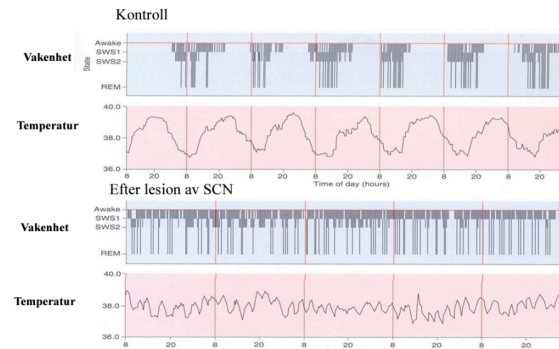
Frågor

1. Varför är sömn viktig? Vad menas med cirkadiansk rytm, vad styrs den av, vad bidrar cirkadianska rytmen med, ge exempel.
2. Hur sker växlingen mellan sömn/vakenhet?

Ljuskänslig centralklocka

- Varje cell har egen *oscillator (biologisk klocka)* som *styrs och ställs in av den centrala klockan, SCN.*

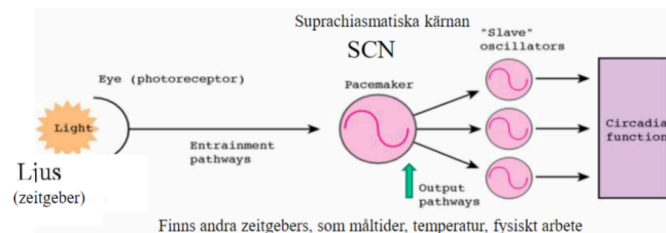
- SCN skickar signaler via ANS till oscillatorerna i olika organ såsom pankreas, fettvävnad, lever osv för att synkronisera dem
- Detta bidrar till att cellerna arbetar *anticipatoriskt utifrån cirkadianska rytmen* och när deras aktivitet *behövs som mest.*
- Cellaktivitet varierar cirkadianskt, t.ex ökar enzymaktivitet och insulinutsöndring *anticipatoriskt* vid måltidstid via de molekylära oscillatorerna.



- Att ha en *fungerande centralklocka (SCN)* är *essentiell för att den påverkar andra molekylära klockor/oscillatorer i olika celler* → *ger dem viss rytmicitet.*
 - När SCN skadas upphör eventuellt dessa oscillatorer i andra celler → kan t.ex få *metabola störningar* (pga sämre enzym-, hormonfrisättning osv)
 - Det finns *andra kärnor i närheten av SCN* som också *påverkar dygnsrytmen!*

- *SCN upprätthåller den cirkadianska rytmen utan ljus/mörk intryck (från ögonen via synnerven), dock fungerar ljus som stark tidgivare, s.k zeitgeber (nu är det dag, nu är det natt) så att den håller sig till 24-timmar.*

- Det finns andra *mindre viktiga zeitgeber* såsom måltider, fysisk aktivitet och temperatur.
- I en grota drivs fortfarande cirkadianska rytmen som dock blir ca 24.2 timmar, alltså *på sikt behövs ljus som zeitgeber!*



- När vi reser till andra tidszoner gäller en timmes skillnad = en dygn för att ställa in en *ny cirkadiansk rytm*, för andra perifera oscillatorer krävs mer tid!

- Cirkadiansk variation i SCN-neuroner
 - **SCN-neuroner har en cirkadiansk variation under dygnet** där deras **excitabilitet ökar under dagen (högre ap-frekvens) och minskar under natten.**
 - Denna cirkadianska variation beror huvudsakligen på en inneboende egenskap hos SCN-neuroner.
 - **SCN-neuroner regleras av klockgener som förändrar jonkanaluppsättningen under dygnet → bestämmer hur retbara neuronerna är (hur enkelt de exciteras)**

Frågor

1. Hur och varför varierar cellaktivitet cirkadianskt? Vad är oscillatorer?
2. Hur kan SCN veta dag/natt? Kan SCN drivas i t.ex en grotta?
3. Vad är den cirkadianska variationen i SCN-neuroner?

Retina

- **Ljuskänsliga celler i retina** fungerar som en **extern mekanism för reglering av cirkadianska rytmen.**
 - **Gangliacellerna (i retina)** har pigmentet **melanopsin** som har sitt **absorptionsmaximum runt 480 nm (mellanvåigt, blå).**
 - **Melanopsin** har ingen **adapptionsförmåga (till skillnad från iod- & rhodopsin)** och finns i **låga koncentrationer.**
 - **Alltså krävs kontinuerlig mellanvågig ljus för att aktiveras.**
 - När **melanopsin stimuleras av ljus (depolarisering)** skickas en signal via **retinohypotalamiska banan till SCN → nu är det dag!**
 - **SCN tolkar det som dag och därmed inhiberar melatonin-produktionen i epifysen.**
- **Cirkadianska rytmen** behålls huvudsakligen av **klockgener i SCN-neuroner** som i sin tur koordineras av **ljusstimulering** så att vår **cirkadianska rytmen stämmer med dag/natt-cykeln:**
 - Ljusstimulering **reglerar klockgenernas aktivitet.**
 - Klockgener **uttrycker "klockproteiner" såsom Period och cryptochrome.**
 - **Klockproteiner reglerar uttryck av t.ex jonkanaler → påverkar retbarheten!**
 - Ljusstimuli når via **retinohypotalamiska banan till SCN vilket signalerar till att öka transkriptionen av klockproteiner.**
 - Under dagen (tack vare ljuset) **ackumuleras klockproteiner och utövar negativ feedback**

- När de ackumulerats, transporteras de till **cellkärnan och hämmar klockgenerna!**
- Notera att **denna rytm är endogen/inbyggd** och ljusstimuleringen används som hjälp/guide som fasar fram/tillbaka rytmen.
 - Därför är det dåligt att utsättas för blått ljus sent på natten då klockproteiner kan produceras → **sover senare.**
- Cirkadianska rytmen, sömn och ljusförhållanden
 - Förr i tiden var det mycket enklare för kroppen att hålla den **cirkadianska rytmen** då enda ljuset var **soluppgången resp. nedgången.**
 - Tydlig ram för dag/natt.
 - Melatonin ökar snabbt vid uppgång, sjunker snabbt vid nedgång.
 - Idag påverkas vi av många **fler ljuskällor** (t.ex skärmar) och ljuset **inhiberar melatoninproduktion** ("sömnhormon") vilket gör att det blir **svårare för oss att somna och även vakna på morgonen.**

Frågor

1. Hur når ljuset till SCN och hur styrs SCN-aktivitet av ljus/mörker?
2. Varför var det enklare för kroppen att behålla cirkadianska rytmen förr i tiden?

Melatonin och binjurebarken

- **Melatonin**
 - **Melatonin-produktionen ökar under dagen och minskar under natten.**
 - Styrs av **SCN via ANS (cirkadianska rytmen).**
 - Melatonin frisätts av **tallkottkörteln (epifysen) till blodet** där den **binder till flera målreceptorer i olika organ:**
 - T.ex immunsystemet förbättras under sömn (hög melatonin).
 - Melatonin i sig orsakar inte "sömnen" utan fungerar som en **markör (likt ljus) som anpassar/fasar cirkadianska rytmen (SCN).**
 - **SCN har melatoninreceptorer som modulerar klockproteiner (PER & cry).**
 - Kan orsaka att klockproteiner minskar.
 - **Melatonin-tillskott kan användas för att justera cirkadianska rytmen.**
- **Binjurebarken**
 - Frisätter **kortisol (stresshormon).**
 - **SCN påverkar binjurebarken via**
 1. **HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebark)**
 - **Huvudvägen till att behålla kortisol-nivåer**
 - **HPA-axeln påverkas även av amygdala & hippocampus.**
 2. **Via ANS (sympatikus)**

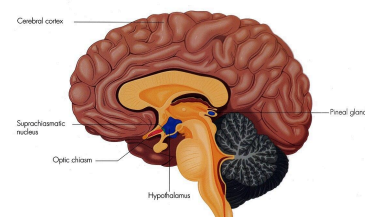
- “Finjustrering” av nivåer.
- **Kortisolnivåer har en cirkadiansk variation** som styrs huvudsakligen av **SCN**.
 - *Hög under dagen (vakenhet, metabolism)*
 - *Låg under natten (underlättar sömn).*
- Kortisol är **fettlösligt (passerar BBB)** och har många **jonotropa, metabotropa och genreletarde effekter (intracellulära receptorer)**.
 - *Kortisol har stor effekt på oss.*
 - *Påverkar bl.a kognitiv kapacitet.*

Frågor

1. Vilken roll spelar melatonin för växlingen mellan vakenhet/sömn? Vad styr melatoninproduktionen? Hur påverkar melatonin kroppen?
2. Hur regleras kortisol-nivåer? Varför är det viktigt med regleringen?

SCN

- **SCN** består av en **heterogen (olika typer) samling av celler** som **integreras** och tillsammans bidrar till **SCNs inneboende förmåga som en central klocka**.
- **Vasoaktivt intestinal peptid (VIP)**
 - **VIP är en signalsubstans** som är essentiell för **samspel mellan olika celltyper i SCN** och därmed **upprätthålla cirkadianska rytmen**.
 - **VIP synkroniserar SCN-neuroner**
 - *T.ex ser till att de fyrar ap tsm så att signalen når andra oscillatorer samtidigt (nästan som pacemaker).*
 - **Om VIP-aktiviteten blockeras, förloras cirkadianska rytmen!**



Frågor

1. Vad är VIP? Varför är den viktig? Beskriv kort organisationen av SCN.

Måltider

- Måltider påverkar huvudsakligen **perifera oscillatorer** och fungerar som en **sekundär zeitgeber, då ljuset är den primära**.
 - Vid begränsad tillgång till föda visar **däggdjuret food anticipatory activity (FAA)** → **ökad rörelse, ökad arousal, ökad insulinfrisättning och ökad aktivitet i GI-kanalen innan mat**
 - Experiment visar att råttorna ändrar hela sin **cirkadianska rytm (inkl. sömn) utifrån mattillgång**.
 - *Effekten på människorna är mindre där måltider huvudsakligen påverkar perifera oscillatorer.*

- Men om perifera oscillatorer är kroniskt asynkrona (äter t.ex i natten) med centrala oscillatoren (SCN) kan problem med t.ex metabolism uppstå (t.ex risk för diabetes, fetma).

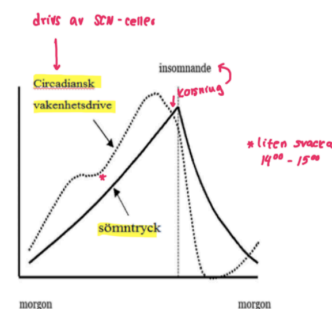
- Forskning visat att i en **kärna i hypothalamus** (dorsomedial hypothalamic kärna) finns en **food-entrainable oscillator (FEO)** som påverkar **perifera oscillatorer i celler involverade i matintaget**.
- **SCN påverkas däremot av light-entrainable oscillator (LEO)**.
- Det finns alltså **två olika rytmer som påverkar GI-celler**
 - Vid normala förhållanden (utan begränsning till föda) är **LEO och FEO synkroniserade!**
 - Om man däremot äter mat t.ex i natten får **GI-celler motstridiga signaler då FAA inte stämmer med SCNs signaler**
 - På sikt kan det orsaka problem (såsom nämnts ovan).

Frågor

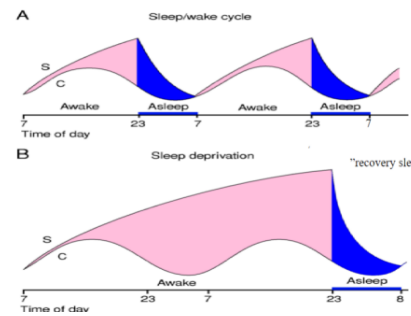
1. Hur påverkar måltidstimning kroppens cirkadianska rytmer och metabolismen? Varför kan dålig "timing" på sikt orsaka metabola problem?

Sömn

- Sömn är viktig för **minneskonsolidering, nedskalering (inlärning), immunsystemet och reversering av oxidativ stress**.
- När vi är vakna **ackumuleras toxiska substanser som rensas bort under sömnen**.
 - **ECM i hjärnan expanderar under sömnen** som ökar vätskeflödet i **glymfatiska systemet** → **rensar toxiska substanser**.
 - Därför ansamlas **avfallsprodukter vid sömnbrist!**
- **Växling mellan vakenhet/sömn**
 - Under vakna tiden **ökar vakenhetsdrive ständigt (dippar runt kl. 14-15, vet ej vrf) samtidigt som sömntryck också ökar**.
 - Mot **kvällen saktar vakenhetsdrive och möts med sömntryck** → **sömn**.
- **Somnogener** är **substanser som ökar sömntrycket** och **ackumuleras när man är vaken**
 - **Adenosin (viktigast)** är en somnogen (koffein är **adenosin-antagonist**).
 - **GABA och vissa cytokiner (inflammation)** är också somnogener.
 - Muskelarbete ökar också sömntrycket.



- Sömnbrist
 - Om man har sovit för lite en natt, sover man längre den andra natten, **recovery sleep**.
 - Efter en natt utan sömn är **sömncycket högt** dock känner man sig **pigg vid morgonen då vakenhetsdrive stiger tillfälligt snabbt**.
 - Sömncycket övervinner snabbt och man känner sig plötsligt trött.
 - Vakenhetsdrive är lägst vid 4-5 tiden.



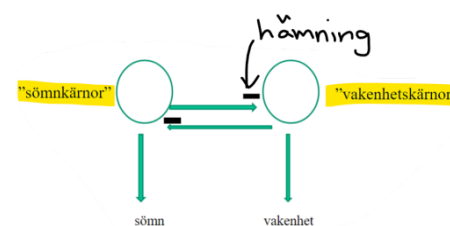
- Under puberteten **förskjuts cirkadianska rytmen samt vakenhetsdrive till senare tider**
 - Kl. 23:00 för en tonåring → kl. 21.30 för en vuxen
 - Detta kan vara **problematiskt** då ungdomar har svårt att sova **“vid normala tider”** men måste vakna till skolan **tidigt på morgonen**.
 - För tonåringar motsvarar en uppvakning kl. 7 ungefär kl. 5:30 biologiskt, då vakenhetsdriven fortfarande är låg.
 - På sikt kan detta orsaka **kronisk sömnbrist** (som kan orsaka depression/ångest, sämre immunfunktion, metabola effekter osv).

Frågor

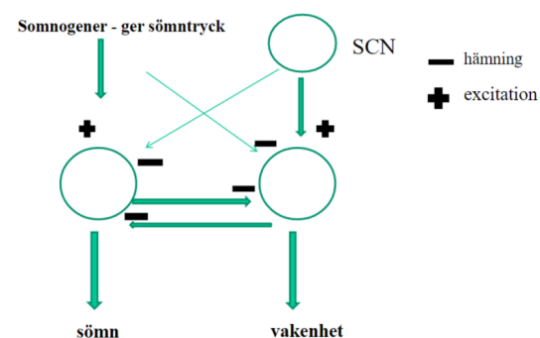
1. Varför är sömn viktig och vilken effekt har den på hjärnan, varför?
2. Vilket samspel finns mellan vakenhetsdrive och sömncycket under dygnet?
3. Vad händer om man sover dåligt en natt, vrf kan man känna sig pigg ändå?
4. Varför bör man inte ha skolarbete kl. 8.00 på morgonen?

Switch (vakenhet/sömn)

- En **flip-flop modell (reciprok inhibition)** där **vakenhets- och sömncärnor ständigt (tonisk) hämmar varandra**.
 - När vi är vakna **dominerar vakenhets kärnor**.
 - När vi sover **dominerar sömncärnor**
 - **Båda kan ej vara aktiva samtidigt!**



- Somnogener och SCN
 - **Har motsatta effekter på switchen**
 - **SCN:**
 - Exciterar vakenhetskärnor
 - Inhiberar sömncärnor
 - **Somnogener**
 - Exciterar sömncärnor
 - Inhiberar vakenhetskärnor



- **Arousalssystemet (vakenhetssystem) är en del av neuromodulatoriska systemet**
 - Neuromodulatoriska system består av **flera kärnor i hjärnstammen med projektioner till olika delar av hjärnan (cortex & thalamus).**

- **Vakenhetskärnor är de kärnor inom detta system som främjar vakenhet.**

- Det finns **utbuktningar längs axonet där transmittorerne frisätts**, inte endast via ändterminal → **en passant synaps.**



- Vakenhetskärnor frisätter bl.a **serotonin, noradrenalin, histamin samt acetylcholin** som är **excitatoriska** → **främjar vakenhet.**

- **Låg aktivitet i dessa kärnor främjar sömn.**

- **De flesta transmittorerne har metabotropa receptorer** → **ger långsam med långvarig effekt på celler!**

- **Antihistamin är antagonist till histamin, blockerar receptorer.**
 - Finns i mediciner mot åksjuka!

- Dessa transmittorer ökar därmed **excitabiliteten i thalamus.**

- **Sensoriskt inflöde** → **thalamus** → **cortex (S1).**

- **När vi är vakna finns hög aktivitet i dessa system** → **thalamus blir mer känslig för sensorisk information.**

- **När vi sover finns det då låg aktivitet** → **minskad excitabilitet i thalamus** → **mindre känslig för yttre stimuli under sömn** → **vila!**

- **Kortikala neuroner (hjärnbarken)**

- Under djupsömn växlar **kortikala neuroner mellan två stadier.**

- **Up-state**

- **Kort period av spontan (utan input/stimuli) aktivitet** → **fyrar ap.**

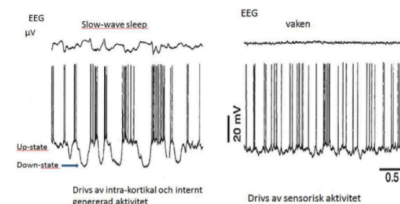
- **Down-state**

- **Period av tystnad** → **ingen aktivitet.**

- Detta är ett **intern genererat system** som endast **sker under sömn** och är viktig för **inlärning och minneskonsolidering.**

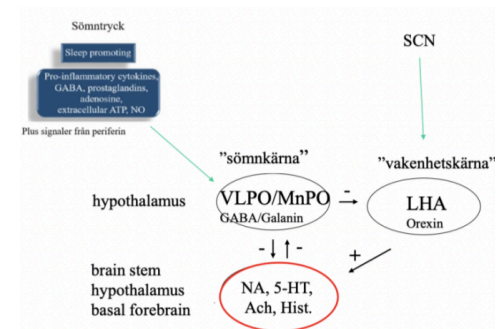
- Kortikala neuroner påverkas då **inte av extern stimuli tack vare låg aktivitet i arousalsystemet** → **hyperpolarisering (jonkanaler stimuleras ej).**

- Under vakenhet **svarar neuroner på extern stimuli och dessutom har hög excitabilitet tack vare aktivitet i arousal-systemet.**



- **Orexinkärna**

- Viktig *vakenhetskärna* som finns i *hypothalamus*.
 - Består av neuroner som innehåller *orexin (frisätter även glutamat som en co-transmittor)*.
 - Orexinkärnor projicerar till *thalamus samt cortex* men även *andra vakenhetskärnor i hjärnstammen (nedströms!)*.
 - *Den modulerar vakenhetskärnornas aktivitet.*
 - Orexinkärnan integrerar *arousalsystem* med *“vakenhets-signaler” t.ex cirkadianska rytmen (SCN), blodsocker och andra faktorer.*
 - Orexinkärnan *stabiliserar flip-flop-switchen mellan vakenhet/sömn* genom att *förstärka aktiviteten i vakenhetskärnor.*
 - *Skada i orexin orsakar narkolepsi.*
- *Ventrolateral preoptiska kärnan & Mediala preoptiska kärnan (VLPO, MnPO)*
 - *Sömnkärnor i hypothalamus.*
 - Dessa kärnor innehåller *inhiberande transmittorer (GABA och co-transmittorn galanin)* som *hämmer vakenhetskärnor (inklusive orexinkärnan) → främjar sömn.*
 - *Insomnia uppstår vid skada i VLPO/MnPO*
- *Sömn och vakenhets switchen*
 - *Vakenhetsssystem*
 - *SCN stimulerar orexinkärnan (vakenhetsdrive!)*
 - *Orexinkärnan stimulerar arousalsystemet (vakenhetskärnor).*
 - *Vakenhetskärnor inhiberar sömnkärnor → upprätthåller vakenhet!*
 - *Sömnsystemet*
 - *Somnogener ökar sömntrycket.*
 - *Ökad sömntryck stimulerar VLPO/MnPO*
 - *VLPO/MnPO inhiberar vakenhetskärnor → upprätthåller sömn!*
 - *Switchen mellan vakenhet/sömn är effektiv och snabb!*



Frågor

1. Beskriv flip-flop-modellen (vakenhet/sömn). Beskriv viktiga system som reglerar det och samspelet mellan vakenhets- och sömnkärnor.
2. Varför är orexinkärnan viktig för flip-flop-modellen/switchen?
3. Varför är djupsömn viktig för inläring & minneskonsolidering?

Sömnstadier

- Det finns tre huvudtillstånd *vakenhet*, *REM (rapid eye-movement)* och *Non-REM (NREM)*
- *Sekvensen under sömn*
 - Börjar alltid med *NREM*.
 - *NREM har tre stadier*
 - *Stadie 1 → stadie 2 → stadie 3 (djupsömn)*
 - Under *djupsömn är thalamus inhiberad som mest* och kortikala neuroner driver inneboende aktivitet som är viktig för inläring och minneskonsolidering.
 - Efter ungefär en timme *övergår NREM till REM*.
 - Varje *sömncykel varar i ca 90-120 minuter* och innefattar både *NREM och REM*.
 - Tidigt i sömnen *domineras sömncykeln av NREM, speciellt stadie 3* men senare *i sömnen dominerar REM istället*.

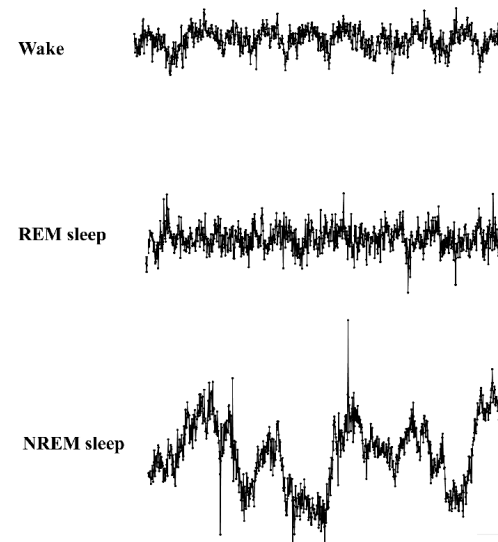
Variation i diverse fysiologisk aktivitet med sömn-vakenhet

	Vaken	Non-REM	REM
EEG	Desynkroniserat	Synkroniserat	Desynkroniserat
Energi konsumtion	Hög	Mätlig	Hög
MuskelTonus	Hög	Mätlig	Låg
Andning/Puls	Regelbunden	Regelbunden	Oregelbunden
Temperaturreglering	Fungerar	Fungerar	Avstängd
Ögonrörelser	Syns tydligt	Långsamma	Svåra

- *Under REM sker följande*
 - *Oregelbunden hjärt- och andningsfrekvens.*
 - *Alla motoriska signaler till skelettmuskler stängs förutom ögonen → muskelanatomisömnparalys.*
 - *Lokala ofrivilliga kontraktioner kan ske!*
 - *Hög hjärnaktivitet, liknar vaket tillstånd i EEG.*
 - *Dock är prefrontala cortex mindre aktiv och det limbiska systemet mer aktivt (till skillnad från vaket tillstånd).*
 - *Under REM ser man därför bisarra & livliga drömmar pga mindre logik/rationellt tänkande.*
 - *Temperaturregleringen är stängd*

• EEG

- Vaken: *Osynkroniserad neuronaktivitet → låg amplitud, hög frekvens*
- NREM: *Synkroniserad neuronaktivitet → hög amplitud, låg frekvens.*
- REM: *Osynkroniserad neuronaktivitet → låg amplitud, hög frekvens*



- EEG visar ungefär samma **frekvensband för vaket tillstånd och REM** dock är **det inte samma delar av cortex som är aktiva**.
 - **Vaket: Normal aktivitet i limbiska systemet och prefrontal cortex**
 - **REM: Ökad aktivitet i limbiska, minskad aktivitet i prefrontal cortex.**

- **Växling från NREM till REM innefattar två viktiga skillnader**
 - **Ökad aktivitet i kolinerga system**
 - *Acetylkolin exciterar cortex → fyrar mer ap (likt vaket tillstånd).*
 - *Har även hämmande effekt på prefrontal cortex.*
 - **Minskar noradrenalin ytterligare**
 - *Mindre "vakenhet", hjärnan blir mer internfokuserad.*
 - **REM är viktig för tillväxt, differentiering och förstärkning/formning av nervbanor.**
 - *De spontana muskelryckningarna hjälper hjärnan att bygga upp somatotopa organisationen genom att jämföra motorik (även om banorna är stängda, går vissa impulser genom) med sensoriken*
 - Under NREM byggs ett **REM-sömstryck** som eventuellt övervinner och **initierar REM-sömn.**
 - **REM är som mest under fostertiden och avtar sedan med åldern.**
 - *Viktig för tillväxt och liknande.*

- **Orexinkärnan stabiliserar vaketillståndet**
 - Ser till att **vakenhetskärnor inte plötsligt inhiberas.**
 - **Skadad orexinkärna → narkolepsi (sömnattacker)**
 - Dessutom kan man gå från **vaket → REM direkt.**
 - **Sömnparys (muskelatoni) medan man är medveten.**
 - **Hypnagoga hallucinationer, "bisarra drömmar under vakenhet"**
 - *Bägge beror på ineffektiv övergång från vakenhet till sömn*

- Drömmar sker under **REM & NREM-sömn, under REM är drömmarna mer bisarra (limbiska!), känslolintensiva (minskad logik & verklighetsbedömning)**
 - **Under lucid dreams samarbetar flera olika hjärnregioner.**

- **Sömndeprivering**
 - Handlar om flera nätter/veckor av **sömnbrist, särskilt REM-sömn!**
 - **Droger (t.ex cannabis) och alkohol minskar REM-sömn.**
 - Kognitiv påverkan

- Hjärnan har två system **Default mode network (DMN)** och **Frontoparietal network (FPN)**
 - *DMN* aktiv vid **vila**, när man **ej fokuserar**
 - *FMN* aktiv när man **fokuserar, löser uppgift osv.**
- **Vilad hjärna:** enkelt att växla mellan DMN och FPN utifrån behov.
- **Sömndepriverad hjärna:** Svårigheter med att växla → **sämre uppmärksamhet!**
- Försämrat beslutfattande
 - Normalt fungerar **dopamin som markör för bra val (låg dopamin → dåligt val).**
 - Om sömntrycket är högt (**sömndeprivering**) kommer **adenosin att inhibera dopaminreceptorer** → **sämre bedömning av risk/nytta.**
 - Även minskad motivation, ångest/depression osv.
- Försämrad neuronaktivitet
 - Neuroner kan vara i **up-state (aktiva) respektive down-state (inaktiva, sovande).**
 - Utan sömnbrist finns en liten andel neuroner i **down-state.**
 - **Med sömnbrist finns mycket högre andel** → **halvsovande hjärna under vaket-tillstånd** → **nedsatt funktion.**

Frågor

1. Vad är sekvensen av olika sömnstadier under sömn? Vad visar de olika sömnstadierna i EEG? Vad händer under REM-sömn? Hur ändras sömncyklerna under sömnens förlopp?
2. Hur sker växlingen från NREM till REM? Varför är REM viktig?
3. Vad händer om orexinkärnan skadas? Vad kan personen uppleva?
4. Varför skiljer sig drömmar åt i REM-sömn respektive non-REM-sömn?
5. Vad är sömndeprivering? Hur påverkar sömndeprivering oss?