Sammanställda lärandemål

Basvetenskap 4

Av Amadeus Rabenius

Förord

Bästa student, jag hoppas att BV3 har gått bra oh att du har klarat dig. BV3 var den kurs jag själv tyckte var jobbigast under det första året. Det kan ju också ha att göra med att vi dissekerade med covid-restriktioner. BV4 däremot, tyckte jag var den mest intressanta kursen vi läste, även om den innehåller många koncept och mycket information som kan ta lite tid att förstå. Den här sammanställningen av lärandemålen är mer komplett än den från BV3, med undantag för histologin som jag inte har lagt till i dokumentet då det var en så liten del av kursen att jag endast tittade på de olika preparaten några gånger för att få en uppfattning av vad bilderna innehöll. Även i denna sammanställning vill jag betona att jag har skrivit detta dokument själv och att det därför kan förekomma fel både i språket och informationen så använd dig av källkritik och dubbelkolla med en annan källa om du tycker något är konstigt. Lycka till.

Innehåll

Förord 1

1 Modul 1 – Neuroanatomi, neurohistologi, samt grundläggande neurofysiologi och farmakologi 9

1.1 Studenten ska kunna redogöra i detalj för nervsystemets makroskopiska anatomi (S3) samt översiktligt kunna beskriva funktionen av de ingående delarna (S2) 9

1.2 Studenten ska kunna identifiera och översiktligt redogöra för funktionerna för viktiga strukturer och bansystem i modeller, humanpreparat och MR bilder (S2) .. 9

1.3 Studenten ska kunna förklara 9

1.3.1 Grunderna för vilomembranpotentialen och aktionspotentialen (S4) 9

1.3.2 Neuronets passiva egenskaper och hur de påverkar inkommande synaptiska signaler (S4) 10

1.4 Studenten ska i detalj kunna redogöra för 10

1.4.1 CNS blodförsörjning samt cirkulationen av cerebrospinalvätska (S3) ... 10

1.4.2 Principerna för neuronal differentiering och bildning av neuronala kretsar (S3) 10

1.4.3 Funktionen av olika typer av gliaceller (S3) 11

1.4.4 Organisation och betydelse av huvudtyperna av neuron (S3) 11

1.4.5 Struktur och viktiga funktioner för jonkanaler inklusive Na, K, Ca och Cl kanaler (S3) 12

1.4.6 Transmittorfrisättningens molekylära mekanismer (S3) 13

1.4.7 Verkningsmekanismerna för Botulinum- och Tetanustoxin (S3) 14

1.4.8 Huvudklasserna av neurotransmittorer och deras funktioner (glutamat, GABA, glycin, acetylkolin, dopamin, noradrenalin, serotonin och opioida peptider) inklusive deras syntes och inaktivering (S3) 14

1.4.9 Huvudklasserna av postsynaptiska receptorer inklusive deras signaltransduktionsmekanismer (S3) 16

1.4.10 Signalmekanism och receptorer för endocannabinoider (S3) 16

1.4.11 Synapsernas egenskaper inklusive deras plasticitet och dess betydelse för informationsbearbetning i nervsystemet (S3) 17

1.4.12 Olika strategier för att påverka synaptisk transmission med farmakologiska verktyg 18

1.4.13 Verkningsmekanismerna för generella anestetika och lokalanestetika (S3) 18

1.4.14 Verkningsmekanismerna för muskelrelaxantia (S3) 19

1.4.15 Läkemedlens generella verkan på molekylär nivå (effekt samt biverkningar) och var i organismen läkemedlet utgör sin effekt (S3) 19

2 Modul 2 – Sensorik 20

2.1 Studenten ska kunna redogöra för: 20

2.1.1 De specialiserade sinnescellerna/receptorerna för beröring, proprioception, smärta, syn, hörsel, vestibularis, lukt och smak (S2, S3) 20

2.1.2 De centrala banor som förmedlar impulser från olika sinnescellerna/receptorerna (S2, S3) 22

2.1.3 Smärtperception och översiktligt förklara hur den påverkas vid olika sjukdomstillstånd (S2, S3) 23

2.1.4 Grundprinciper för hur de mest använda läkemedel som används vid behandling av olika typer av smärta utövar sina effekter (S3) 24

2.1.5 Grunderna för undersökningar av syn och hörsel utförda under laborationerna (S2) 24

2.2 Studenten ska kunna förklara: 25

2.2.1 Hur signaler, i ovan nämnda sinnesceller/receptorer, omvandlas till elektriska impulser (S2, S3) 25

2.2.2 Hur sensorisk information från olika sensoriska modaliteter bearbetas och uppfattas i olika hjärnregioner (S2, S3, S4) 26

2.3 Studenten ska kunna: 28

2.3.1 Identifiera, namnge och förklara funktionen av de anatomiska strukturerna som deltar i behandlingen och uppfattningen av sensoriska stimuli. Detta ska studenten kunna utföra på Humanpreparat, MRI, diffusionstensoravbildning, DT och histologiska bilder (S3): 28

2.3.2 Ge en överblick över de mekanismer som gör att vår hjärna kan modulera sensorisk perception och anpassa sig till förändringar. (S3) 28

2.3.3 Översiktligt redogöra för de vanligaste sjukdomarna som drabbar synen, hörsel och vestibulär funktion och de underliggande mekanismerna som orsakar dessa sjukdomar (S2) 29

2.3.4 Översiktligt redogöra för de vanligast använda komplementärmedicinska metoderna vid smärta- ex. naprapati, kiropraktik, akupunktur, massage, avslappning och meditation- med beaktande av forskning kring effekter och risker samt legala aspekter (S2) 29

2.3.5 Utföra grundläggande undersökningar av syn och hörsel hos medstudenter under handledning av lärare och enligt instruktioner i läromaterial (M2) 30

3 Modul 3 – Motorik 30

3.1 Studenten ska i detalj kunna redogöra för: 30

3.1.1 Olika typer av motoriska enheters organisation och funktion (S3) 30

3.1.2 Olika typer av afferenter till ryggmärgen och deras funktioner vid rörelser inklusive reflexer (S3) 31

3.1.3 Motoriska funktioner på spinal nivå samt förklara begreppet centrala motoriska program (S3) 31

3.1.4 Hur nervsystemet styr lokomotionen (S3) 31

3.1.5 Olika descenderande bansystem och relatera deras organisation till styrningen av olika rörelser (S3) 32

3.1.6 Lokalisation och funktion för olika kortikala areor och deras betydelse för den motoriska kontrollen (S3) 32

3.1.7 Basala gangliernas struktur och förbindelser (S3) samt kunna förklara hur de deltar i styrningen av motoriken (S4) 33

3.1.8 Cerebellums makroskopiska och mikroskopiska struktur, funktionen hos dess olika delar samt hur dess synapser bidrar till motorisk reglering och inlärning (S3). 35

3.1.9 Grunderna för (S3), samt utföra motoriskt neurologiskt status (M3) 36

3.2 Studenten skall översiktligt kunna redogöra för 37

3.2.1 Huvudtyperna av ögonrörelser och deras funktioner (S2) 37

3.2.2 Motoriska defekter orsakade av skador/degeneration av olika delar av CNS vid vanliga sjukdomar inklusive stroke, Parkinson, Huntington, ryggmärgsskada, ALS och MS (S2). 37

3.3 Studenten ska i detalj kunna redogöra för: 37

3.3.1 Den farmakologiska behandlingen av Parkinson (S3) 37

3.3.2 Organisationen av det sympatiska, parasympatiska och enteriska nervsystemet (S3) 38

3.3.3 Neurotransmittorer och receptorer i det sympatiska och parasympatiska nervsystemet (S3) 39

3.3.4 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet påverkar olika organsystem (S3) 40

3.3.5 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet reglerar blodtrycket (S3) 40

3.3.6 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet reglerar urinblåsan (S3) 41

4 Modul 4 - Högre kognitiva funktioner 41

4.1 Komplexa hjärnfunktioner och kortikal organisation 41

4.1.1 Definiera en "cytoarkitektonisk karta" över den mänskliga hjärnan och hur den skiljer sig från en funktionell karta över hjärnan 41

4.1.2 Förklara vilken roll den associativa hjärnbarken har och hur dessa områden skiljer sig från den primära och sekundära sensoriska och motoriska hjärnbarken 41

4.1.3 Ge exempel på nyckelfunktioner hos parietal-, temporal- och frontal associationsbark 41

4.1.4 Ge exempel på hur lesionsstudier bidrar till förståelsen av lokalisering av vissa kognitiva funktioner i hjärnan 42

4.1.5 Ge exempel på nedsatta funktioner som kan härledas till parietala, temporala och frontala associationsbarken 42
4.2 Kortikala tillstånd 42
4.2.1 Förklara funktionen hos dygnsrytmen (Circadian Cycle) och dess biologiska substrat 42
4.2.2 Ge exempel på mönster av elektrisk aktivitet i hjärnan som förknippas med vakenhet och sömn 43
4.2.3 Ge exempel på möjliga evolutionära fördelar med sömn 43
4.2.4 Förklara hur subkortikala hjärnstrukturer reglerar sömn/vakenhet 43
4.2.5 Förklara vad ett komatöst tillstånd innebär (att vara i koma) 44
4.2.6 Definiera de neurala nätverk som förknippas med vilotillstånd, d.v.s. att inte vara aktivt involverad i någon uppgift 44
4.3 Uppmärksamhet 44
4.3.1 Förklara hur uppmärksamhet (attention) selektivt filtrerar sensorisk input till hjärnan 44
4.3.2 Definiera skillnaden mellan overt/kovert och endogen/exogen uppmärksamhet 44
4.3.3 Ge ett exempel på bristande uppmärksamhetskontroll och hur det visar sig hos en patient 45
4.3.4 Förklara utmaningarna med att konceptualisera uppmärksamhet som resultatet av en ”executive controller” 45
4.4 Minne 45
4.4.1 Definiera skillnaden mellan deklarativt och icke-deklarativt minne 45
4.4.2 Definiera olika typer av minne baserat på tid 45
4.4.3 Förklara hur tidigare erfarenheter, sammanhang och motivation påverkar minnesfunktionen 45
4.4.4 Förklara hur betingning, både klassisk och operant, leder till inlärning 46
4.4.5 Diskutera skillnaden mellan att vara "glömsk" och att ha "amnesi" 46
4.4.6 Förklara hippocampus roll i det deklarativa minnet, och hur det skiljer sig från långtidslagring i kortikala områden 46
4.4.7 Definiera åldersrelaterade förändringar i hjärnans morfologi, och ge exempel på relaterade effekter på kognition 46
4.5 Emotioner 47
4.5.1 Definiera termen "emotion" baserat på aktuell vetenskaplig litteratur .. 47
4.5.2 Förklara skillnaden mellan emotionell ”arousal” och ”valens” 47
4.5.3 Ge exempel på flera olika kategorier av emotioner 47
4.5.4 Diskutera det limbiska systemets och amygdalas roll i kontrollen av emotioner 47

4.5.5 Ge exempel på studier som pekar på amygdala som ett nav för inlärning av rädsla 47

4.5.6 Definiera hur neurala mekanismer bakom beroendeproblematik och PTSD överlappar med strukturer av central betydelse för emotioner 47

4.6 Att tänka, planera, och fatta beslut 48

4.6.1 Förklara vilken roll "exekutiva funktioner" eller "kontrollsystem" har i hjärnan 48

4.6.2 Definiera betydelsen av orbitofrontala kortex för upplevelsen av subjektivt värde 48

4.6.3 Definiera betydelsen av dorsolaterala prefrontala kortex för att kunna växla mellan att värdera och agera 49

4.6.4 Definiera ACC:s roll när det gäller att lära sig av konsekvenser 49

4.6.5 Ge exempel på inhibitorisk kontroll i ventrolaterala prefrontala kortex 49

4.6.6 Förklara hypotesen om främre insula som ”somatisk markör” 49

4.6.7 Ge exempel på hur en skada i posteriora cingulum kan förändra självrelaterad kognition 49

4.7 Tal och språk 50

4.7.1 Diskutera fördelen med att språkfunktionen är lateraliserad i hjärnan . 50

4.7.2 Förklara varför sensorisk och motorisk funktion inte är tillräcklig för språkrepresentation 50

4.7.3 Ange skillnaden mellan motorisk och sensorisk afasi och hur de relaterar till Brocas eller Wernickes områden 50

4.7.4 Förklara hur Wada-testet och användning av takistoskop används för att testa språkets lateralisering i hjärnan 50

4.7.5 Förklara vilka olika språkproblem som kan förväntas från vänster- och högersidiga skador i Brocas respektive Wernickes område 50

4.7.6 Definiera den kritiska perioden för neural utveckling av språkförmågor 51

4.7.7 Ange skillnaden mellan afasi och dyslexi 51

4.8 Nueropsychofarmakologi 51

4.8.1 Redogör för dopaminhypotesen samt verkningsmekanismerna för antipsykotika inklusive typiska och atypiska och deras biverkningar 51

4.8.2 Diskutera olika argument som talar för respektive mot monoaminhypotesen 52

4.8.3 Förklara verkningsmekanismerna och biverkningar för antidepressiva inklusive SSRI, TCA och ketamin, akuta och kroniska effekter, tidsförhållanden för terapeutisk effekt 52

4.8.4 Identifiera farmakologisk behandling av bipolär depression, litium och alternativ till litium. 53

4.8.5 Förklara verkningsmekanismen för olika lugnande/hypnotiska/ångestdämpande preparat (bensodiazepiner, bensodiazepinlika, antihistaminer, SSRI, etc.), verkningsmekanismer, farmakokinetik samt beroende, tolerans och abstinens. 53

4.8.6 Redogör för antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, valproat, etosuximid, etc.), verkningsmekanismer, farmakokinetik och biverkningar 54

4.8.7 Förklara den centralstimulerande roll som amfetamin, kokain och nikotin har med avseende på farmakologiska effekter, verkningsmekanismer, missbruk av centralstimulerande medel och abstinens 54

4.8.8 Identifiera de centrala och perifera effekterna av alkohol och farmakologiska behandling av alkoholberoende och abstinens. 55

4.8.9 Redogör för verkningsmekanismerna och indikationer för antiemetika (H1-receptorhämmare, muskarinreceptorhämmare, 5-HT3 receptorhämmare, D2 receptorhämmare och NK1 antagonister) 55

5 Endokrinologi 56

5.1 Hypothalamus och hypofys 56

5.1.1 Förklara regleringen av hormonfrisättning från hypofysen inklusive hypotalamus-hypofysaxeln, feedback-reglering och skillnader mellan adeno- och neurohypofys (S3, S4) 56

5.1.2 Redogöra för hypofysens portakretslopp (S3) 56

5.1.3 Redogöra för struktur och biologiska effekter av hypofyshormonen TSH, ACTH, GH, prolaktin, ADH och oxytocin (S3, S4) 56

5.1.4 Redogör för kliniska syndrom med över- och underfunktion av de olika hypofyshormonerna samt principer för hur man kan behandla dessa tillstånd (S3) 58

5.2 Thyroidea 59

5.2.1 Redogöra för thyreoideahormonernas struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av dess frisättning (S3) 59

5.2.2 Redogör för de vanligaste sjukdomarna med över- och underfunktion i thyreoidea, samt principer för hur man kan behandla dessa tillstånd (S3) 60

5.2.3 Känna till olika former av thyroideacancer (S2) 60

5.3 Steroidhormoner 61

5.3.1 Redogöra för grundläggande nomenklatur, transport och biosyntesvägar för steroidhormoner, samt signaler som styr deras bildning och var detta sker (S3) 61

5.4 Binjurarna 62

5.4.1 Redogöra för binjurebarkens hormoner avseende struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av frisättning av binjurebarkens olika hormoner. (S3) 62

5.4.2 Redogör för de viktigaste kliniska syndrom/sjukdomarna kopplade till över- respektive underfunktion av binjurebarkshormoner, samt känna till behandlingsprinciper för dessa tillstånd (S3) 63

5.4.3 Redogöra för struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av frisättning av noradrenalin och adrenalin (S3) 63

5.4.4 Redogör för det viktigaste kliniska syndromet/sjukdomen kopplad till överproduktion av katekolaminer (S3) 64

5.5 Integrering 64

5.5.1 Redogöra för det integrerade hormonella svaret på stress, samband mellan binjurebark och binjuremärg samt hur sympatiska nervsystemet, HPA-axeln och thyroideaxeln påverkar varandra (S3) 64

6 Anatomi 66

6.1 Blodkärl 66

6.2 Ventriculi cerebri 69

6.3 Hjärnhinnorna 70

6.4 Vit substans i telencephalon 70

6.5 Ryggmärgen 70

6.6 Cerebellum 71

6.7 Truncus encephali 71

6.8 Basala ganglierna 73

6.9 Diencephalon 73

6.10 Gyri, sulci och cortex 74

6.11 Kranialnerver 78

6.12 Bansystem 79

6.13 Sympatikus 80

1 Modul 1 – Neuroanatomi, neurohistologi, samt grundläggande neurofysiologi och farmakologi

1.1 Studenten ska kunna redogöra i detalj för nervsystemets makroskopiska anatomi (S3) samt översiktligt kunna beskriva funktionen av de ingående delarna (S2)

Se 6. Anatomi.

1.2 Studenten ska kunna identifiera och översiktligt redogöra för funktionerna för viktiga strukturer och bansystem i modeller, humanpreparat och MR bilder (S2)

Se 6. Anatomi.

1.3 Studenten ska kunna förklara

1.3.1 Grunderna för vilomembranpotentialen och aktionspotentialen (S4)

1.3.1.1 Vilomembranpotential

Vilomembranpotentialen är en negativ potential mellan cellens insida och utsida. Den skapas genom samverkan mellan K^+-läckkanaler och Na^+-läckkanaler, samt genom Na^+/K^+-pumpen. Då det är en koncentrationsgradient mellan K^+ och Na^+ över membranet, eftersom det är en högre natriumkoncentration extracellulärt och en högre kaliumkoncentration intracellulärt skapas influx av natrium och efflux an kalium genom membranet. Samtidigt kommer krafterna som driver jonerna för att utjämna deras gradient motverkas av elektriska krafter. Då miljön är mer positiv utanför cellen och mer negativ inuti cellen kommer membranet tillslut hamna i equilibrium, då kraften som driver in natrium och kalium är lika stor som kraften som driver ut dem. Membranets passiva egenskaper innefattar att membran i neuron är mer permeabla till kalium än natrium, vilket leder till att membranets potential kommer hamna närmare kaliums jämviktspotential, som ligger på -58 mV, jämfört med natrium som ligger på +58mV. Långsiktigt hålls dessa koncentrationer konstanta genom att Na^+/K^+-pumpen aktivt pumpar ut natrium och in kalium.

1.3.1.2 Aktionspotential

Aktionspotetnialer (AP) uppstår i axonkäglan, där EPSPer och IPSPer summeras. Då tröskelvärdet uppnås öppnas jonkanaler och en medföljande depolarisering uppstår då katjoner (natrium och kalcium) flödar in i cellen. Vid en tillräckligt hög depolarisering (förbi tröskelvärdet) kommer spänningsberoende natriumkanaler öppnas, vilket leder till influx av natriumjoner, som leder till en ytterligare depolarisering till det positiva spannet. När membranpotentialen blir tillräckligt depolariserad (positiv) kommer natriumkanalerna inaktiveras. Under tiden till att natriumkanalerna är inaktiverade, till att de är återställda till stängt läge kan inte en ny AP genereras. Vid depolarisering kommer även spänningsberoende K^+-kanaler öppnas och efflux av kalium kommer, tillsammans med inaktiveringen av natriumkanaler, leda till repolarisering. Repolariseringen kommer även medföra en liten hyperpolarisering av cellen, vilket medför att under en kort tid efter AP kommer starkare stimuli krävas för att skapa en ny AP, detta kallas för relativ refraktärperiod. Således beror en aktionspotential på att membranets permeabilitet till natrium ökar. Aktionspotentialen fortleds genom axon genom att då den depolariserande strömmen kommer in genom vissa kanaler, sprids

den runt kanalen och får närliggande kanaler att depolariseras och skapa aktionspotentialer. På grund av att natriumkanalerna har en refraktärperiod då de är inaktiverade, vilket innebär att de inte kan aktiveras direkt, kan strömmen bara ledas åt ett håll i axonet. APs fortledningshastighet i ett axon beror på två faktorer: Dels på axonets diameter, då en större diameter medför lägre resistens och högre hastighet; dels myelinisering. Myelinisering medför att AP inte behöver färdas via en öppning av natriumkanaler längs hela neuronet, utan att öppnandet av kanaler och därmed AP ”hoppar” mellan de ranvierska noderna.

1.3.2 Neuronets passiva egenskaper och hur de påverkar inkommande synaptiska signaler (S4)

Neuronets passiva egenskaper är specifika för varje neuron och innefattar inte aktivering av jonkanaler. De passiva egenskaperna beror på membranets passiva permeabilitet för olika joner och därmed konduktans, samt resistens. Alla EPSPer och IPSPer kommer påverkas av dessa egenskaper, som ger upphov till tidskonstanten och längdkonstanten. Tidskonstanten är den tidpunkt då en EPSP har sjunkit till 37% av sin ursprungliga amplitud och den beror på membranets resistens och kapacitans. Detta innebär att PSPer som är producerade av samma synaps kommer att summeras i axonkäglan. Längdkonstanten är det avklarade avståndet då en EPSP har sjunkit till 37% av sin ursprungliga amplitud och beror på membranets resistens. Längdkonstanten innebär att PSPer under tröskelvärdet som genererats i olika dendriter kommer summeras i axonkäglan.

1.4 Studenten ska i detalj kunna redogöra för

1.4.1 CNS blodförsörjning samt cirkulationen av cerebrospinalvätska (S3)

Se 6. Anatomi.

1.4.2 Principerna för neuronal differentiering och bildning av neuronala kretsar (S3)

1.4.2.1 Neuronal diffrentiering och synaptogenes

Efter att ett neuron har bildats genom mitos börjar flera utskott bildas från cellen, dessa kallas neuriter. Därefter omdistribueras cytoskelettet så att en neurit identifieras som axon och övriga neuriter blir dendriter. Detta sker genom signalering från olika proteiner och andra signalmolekyler som etablerar cellernas polaritet. I toppen av det utvecklande axonet finns en growth cone, som är en högrörlig struktur, vilken guidar axonets tillväxt och hittar en passande cell att upprätta synapser med. Growth cone består av lamellipodium med rörliga och dynamiska utskott som kallas filopodium, dessa innehåller aktinfilament som utgör grunden för deras rörlighet och ändrar deras form för att guida axonet, medan mikrotubuli ansvarar för förlängning av själva axonet. Dessa guidade förändringar i axonets form och egenskaper beror på signaltransduktion då axonet kommer i kontakt med olika adhesionsmolekyler i ECM, basalmembranet, cadheriner och ephriner. Vidare guidas axonets tillväxt av kemoattraktiva ämnen, som stimulerar tillväxt i den riktningen, samt kemorepulsiva ämnen, som inhiberar tillväxt i den riktningen. Kemoattraktiva och kemorepulsiva ämnen styr även utvecklandet av dendriter. Då axonet kommer i kontakt med en cell kommer cell-cell-interaktioner och olika signalämnen som uttrycks av olika celler möjliggöra synaptogenes, passande platser för detta signaleras av epheriner, CAMs och

Cadheriner. Under synaptogenes kommer cellerna lokalt specialiseras genom produktion och reception av olika signalmolekyler som bestämmer egenskaper i det pres- och postsynaptiska membranet och adhesionsmolekyler rekryteras för att cellerna ska kunna fästa vid varandra. Sist anpassas cytoskelettet för att förse synapsen med transport och struktur, samt proteiner som jonkanaler och receptorer kommer rekryteras.

1.4.2.2 Neutrofiner

Neurons tillväxt och utveckling av axon och dendriter, synaptogenes, samt elimination av synapser är beroende av neutrofiner som NGF, BDNF, NT-4/5 och NT-3. Dessa binder alla till tyrosinreceptorkinaser (Trk). NGF binder till TrkA, BNDF och NT-4/5 binder till TrkB, NT-3 till TrkC och alla binder till p75. Därifrån aktiveras olika signaleringskaskader, beroende på receptor och cell, vilket leder till breda cellulära responser som överlevnad, tillväxt och förändring av synapser. NGF bidrar till exempel till överlevnad och neurittillväxt i sympatiska nervceller, medan BDNF bidrar till överlevnad i sensoriska ganglionneuron.

1.4.3 Funktionen av olika typer av gliaceller (S3)

1.4.3.1 Astrocyter

Astrocyter är gliaceller som finns i CNS. De upprätthåller den kemiska miljö som finns, för att säkerställa att neuronal signalering kan ske; bland annat hjälper de neuron med metabolism. De gör detta genom absorption och sekretion av olika ämnen. Astrocyter är dessutom en av de delar som utgör blodhjärnbarriären. Astrocyter kan även absorbera och secernera signalämnen och kan därmed (troligen) bidra till formandet av nya synapser. En undergrupp av astrocyter fungerar som stamceller och kan bilda nya astrocyter.

1.4.3.2 Oligodendrocyter

Oligodendrocyter producerar och underhåller myelin runt axon. Oligodendrocyter finns i CNS; de celler som producerar myelin i PNS kallas schwanceller. Undergrupper av oligodendrocyter fungerar även som stamceller till oligodendrocyter och schwanceller.

1.4.3.3 Microgliaceller

Microgliaceller bildas ur hematopoetiska stamceller. De har liknande funktioner som makrofager då de fagocyterar skadade celler eller skräp som ansamlas i vävnaden. De kan också secernera signalmolekyler likt makrofager. Till exempel secernerar de cytokiner som kan reglera inflammation och styra cellöverlevnad.

1.4.4 Organisation och betydelse av huvudtyperna av neuron (S3)

Den största delen av hjärnans cortex är indelat i sex laminae. Lamina I innehåller mest dendriter och axon och i stort sett inga cellkroppar. Lamina II och III projicerar mest till andra delar av cortex, antingen i samma (II) eller i motsatt (III) hemisfär. Lamina IV innehåller kornceller och tar emot input från thalamus. I lamina V finns neuron som projicerar till subcortikala områden. I lamina VI finns pyramidalceller som projicerar till thalamus. Input till cortex från andra kortikala områden kommer till I, II, IV och V och alla laminae tar emot input från modulatoriska områden i hjärnstammen.

- Betzceller
  → En typ av jättestor pyramidalcell som finns i lamina V i primära motorcortex, utgör en stor del av övre motorneuron som har synapser med nedre motorneuron i ventralhornet.
- Medium spiny neuron
  → GABAerga neuron som finns i striatum och har synapser med pallidum.
- Purkinjeceller
  → Celler i cerebellums purkinjeceller som har stora dendritträd, de tar emot input från parallella och klättrande fibrer. Purkinjeceller är GABAerga neuron som står för output från cerebellum.
- Pyramidalceller
  → Pyramidformade celler som har avancerade dendritträd. Dessa finns i lamina II och III, samt V.
- Kornceller
  → Små celler som finns i lamina IV i neocortex och granulära lagret i cerebellum.
- Ganglionceller
  → Ganglionceller är projektionsneuron i retina. Dessa tar emot input från tappar och stavar, via relä i bipolära celler och deras axon utgör n. opticus.
- Mitralceller
  → Mitralceller är projektionsneuron som tar emot signaler från olfaktoriska receptorceller och projicerar det via tractus olfactorius till luktcortex.
- Stellate neuron
  → Stellate neuron är en typ av lokalkretsneuron som finns i molekylärlagret i cerebellum.
- Spegelneuron
  → Spegelneuron är en specifik typ av neuron som finns i ventrolaterala premotorcortex och supplementära motorcortex. Dessa aktiveras då vi iakttar någon annan utföra en rörelse, samt då vi själva gör samma rörelse.

1.4.5 Struktur och viktiga funktioner för jonkanaler inklusive Na, K, Ca och Cl kanaler (S3)

1.4.5.1 Kaliumkanaler

Kaliumkanaler består av fyra subenheter, som består av sex transmembrana helixar och en porloop vardera. Dessa fyra subenheter associerar sedan för att bilda en por i mitten, som utgör selektivitetsfiltret. Selektivitetsfilter innebär att kanalen endast är permeabel för kalium, då större joner inte får plats i poren och mindre joner kan inte stabiliseras av porens väggar då de är dehydrerade i poren. Djupare i kanalen finns ett vätskefyllt utrymme som kommunicerar med cytsosolen. Spänningsberoende kaliumkanaler har även en spänningssensorisk del i varje subenhet, som gör att poren öppnas och stängs beroende på spänningen, samt en regulatorisk betasubenhet. De spänningssensoriska domänerna innehåller positiva laddningar, som gör att de trycks ut då cellen depolariseras, och dras in då den hyperpolariseras, detta gör att kanalen öppnas vid depolarisering och stängs vid hyperpolarisering.

1.4.5.2 Natriumkanaler

Natriumkanaler består av fyra subenheter, med sex transmembrana motiv var. Fyra av de sex transmembrana domänerna är spänningssensorer som öppnar och stänger kanalen. Likt kaliumkanaler har natriumkanaler en por i mitten som kopplar samman de extra- och intracellulära rummen, samt transmembrana loopar som utgör ett selektivitetsfilter som är mindre än det i kaliumkanaler. Även dessa öppnar vid depolarisering och stängs vid hyperpolarisering, men de kan även inaktiveras vid för mycket depolarisering, vilket är det som skapar refraktärperiod efter en aktionspotential.

1.4.5.3 Kalciumkanaler

Kalciumkanaler liknar natriumkanaler i struktur, men har istället en por som är permeabel för kalcium. Kalciumkanaler kan bidra till att depolarisera celler, men kalcium fungerar även som en viktigt intracellulär messenger och påverkar funktionen hos många proteiner, samt är viktig för synaptisk frisättning.

1.4.5.4 Kloridkanaler

Kloridkanaler skiljer sig strukturellt från katjonkanaler genom att de består av en dimer där varje subenhet har flera transmembrana domäner och en por i mitten, varje kanal har således två porer. Porerna i kloridkanaler får sin selektivitet av att de innehåller positivt laddade aminosyror som stabiliserar den negativa jonen. Deras spänningsberoende består, till skillnad från katjonkanalerna, av en negativt laddad aminosyra vid selektivitetsfiltret. Kloridkanaler bidrar till vilomembranpotential och cellvolym.

1.4.6 Transmittorfrisättningens molekylära mekanismer (S3)

1.4.6.1 Signaltransduktion från elektriska signaler till kemiska

Neurotransmittorer finns i vesiklar i den presynaptiska terminalen lagrade i, eller i närheten av den aktiva zonen. Då den depolariserande aktionspotentialen kommer till den presynaptiska terminalen öppnas spänningsberoende kalciumkanaler som finns lokaliserade i den aktiva zonen. Detta ökar först kalciumkoncentrationen lokalt i den aktiva zonen och då en synaps får aktionspotentialer med hög frekvens under lång tid ökar kalciumkoncentrationen även utanför den aktiva zonen. Kalcium fungerar som en second messenger och startar fusion av vesiklar med cellmembranet då koncentrationen ökar. Detta tros ske på grund av att kalcium aktiverar Ca^{2+}/kalmodulinberoende proteinkinas, som fosforylerar synapsin; synapsin är ett protein som binder vesiklar i reservpoolen utanför den aktiva zonen. När vesiklarna är fria primas de av kalciumoberoende proteiner som complexin, Munc 13 och Munc 18, som ordnar SNARE-proteiner på vesikeln så att de är redo för fusion. Det kalciumberoende proteinet synaptotagmin är det som triggar fusion.

1.4.6.2 Exocytos av neurotransmittorer

SNAREs finns både på vesikeln (synaptobrevin) och på insidan av cellmembranet (syntaxin och SNAP-25). De tre SNARE-proteinerna formar ett komplex genom att synaptobrevin snurras rund syntaxin och SNAP-25, vilket dockar vesikeln i membranet. Då kalciumkoncentrationen sedan ökar, aktiveras synaptotagmin, vilket leder till att SNARE-proteinerna dras närmre varandra och att cellmembranet böjs inåt, vilket går vesikelmembranet och cellmembranet att pressas ihop och smälta samman, vilket leder till att vesikeln öppnas och transmittorer släpps ut.

1.4.6.3 Recirkulering av vesiklar

Efter fusionen separerar NSF SNARE-proteinerna under förbrukning av ATP och synaptobrevin kan sedan återbrukas. Sedan återcirkulerar vesiklarna genom att klatrin binder till insidan av membranet och invaginerar vesikelns membran tills en stjälk finns kvar mellan vesikeln och cellmembranet, vilken sedan snörps av med hjälp av dynamin. Den invaginerade vesikeln transporteras bort från membranet via aktinfilament och klatrin dissocierar genom att binda med auxilin och Hsc70.

1.4.6.4 Fyllande av vesiklar

Vesiklar fylls genom att V-ATPas skapar en protongradient genom att fylla vesikeln med protoner. Därefter kan neurotransmittortransportörer fylla vesikeln med neurotransmittor genom vätekopplad antiport.

1.4.6.5 Typer av vesiklar

Det finns två typer av vesiklar: Synapsvesiklar (SV) och large dense-core vesicles (LDV). Synapsvesiklar är ca 40 nm i diameter och innehåller small molecule neurotransmittorer. De små neurotransmittorerna syntetiseras direkt i axonterminalen och SV lagras i den aktiva zonen. Det innebär att de frisätts både vid låg och högfrekvent aktivering av synapsen. LDV är 100-150 nm i diameter och innehåller neuropeptider. Deras innehåll produceras och förpackas i vesikeln i cellkroppen och transporteras sedan via axonet till axonterminalen, där de ligger utanför den aktiva zonen. LDV frisätter sitt innehåll vid högfrekventa AP, då kalciumkoncentrationen ökar även utanför den aktiva zonen.

1.4.7 Verkningsmekanismerna för Botulinum- och Tetanustoxin (S3)

Botulinumtoxin tar sig in i axonterminalen och klyver SNARE-proteiner, vilket leder till att vesiklar inte kan fästa vid- och fusera med membranet för att frisätta transmittorsubstanser. Olika typer av botulinumtoxin verkar på olika ställen i de olika SNARE-proteinerna. Tetanustoxin tar sig in i axonterminalen och färdas till somat, där tar det sedan sig in i inhibitoriska axonterminaler och klyver synaptobrevin där. Detta leder till att botulinumtoxin leder till minskad muskeltonus och förlamning, medan tetanustoxin leder till ökad muskeltonus och kramper.

1.4.8 Huvudklasserna av neurotransmittorer och deras funktioner (glutamat, GABA, glycin, acetylkolin, dopamin, noradrenalin, serotonin och opioida peptider) inklusive deras syntes och inaktivering (S3)

1.4.8.1 Glutamat

Glutamat är den dominerande snabba excitatoriska neurotransmittorn i CNS. Glutamat syntetiseras från glutamin via glutaminas, eller från alfa-ketoglutarat via transaminering. Glutamat inaktiveras genom natriumberoende kotransport in i neuron eller gliaceller. Glutamat kan aktivera tre typer av receptorer: Jonotropa NMDA-receptorer, som är spännings- och ligandberoende då de blockeras av Mg^{2+}-joner tills cellen depolariseras och är permeabla för K^+, Na^+ och Ca^{2+}; jonotropa icke-NMDA-receptorer som AMPA och kainatreceptorer; samt metabotropa glutamatreceptorer.

1.4.8.2 GABA

GABA är den dominerande inhibitoriska neurotransmittorn i CNS. GABA syntetiseras från glutamat och inaktiveras genom upptag via natriumberoende kostransport till

neuron eller gliaceller. GABA binder till jonotropa $GABA_A$-receptorer som är permeabla för klorid och producerar IPSPer, samt metabotropa $GABA_B$ som också producerar IPSPer via öppnande av K^+-kanaler, samt hämmar AP genom att inaktivera Ca^{2+}-kanaler.

1.4.8.3 Glycin

Glycin är en inhibitorisk transmittor i CNS. Glycin syntetiseras av serin och inaktiveras genom upptag till neuron eller gliaceller via natrium-kotransport. Glycin aktiverar glycinreceptorer som är kloridjonkanaler som producerar IPSPer.

1.4.8.4 Acetylkolin

Acetylkolin är en small molecule neurotransmittor och syntetiseras således i axonterminalen. Acetylkolin syntetiseras av acetyl-CoA och kolin via kolin-actyltransferas. Efter frisättning i synapsen inaktiveras acetylkolin via nedbrytning av acetylkolinesteras till acetat och kolin, varpå kolin tas upp till den presynaptiska terminalen via en kolin/Na-kotransportör för att återanvändas. Acetylkolin kan både aktivera jonotropa nikotinreceptorer och metabotropa muskarinreceptorer. De jonotropa nikotinreceptorerna är permeabla för natrium och producerar EPSPer. Nikotinreceptorer finns även i muskeländplattan och medierar muskelkontraktion. Det finns fem typer av muskarinreceptorer som alla är bundna till olika G-proteiner och de finns i olika delar av CNS och ANS. Acetylkolin är således båden den transmittor som aktiverar muskelkontraktion, samt är exciterande och modulerande i CNS och ANS.

1.4.8.5 Dopamin

Dopamin är en modulerande neurotransmittor som syntetiseras från tyrosin som först blir DOPA via tyrosinhydroxylas och sedan dopamin via DOPA-dekarboxylas. Dopamin verkar via GPCR där D_1 och D_5 ökar mängden cAMP via aktivering av adenylylcyklas och D_2-D_4 minskar mängden cAMP via inhibition av adenylylcyklas. Dopamin inaktiveras genom natriumberoende kotransport till axonterminal eller gliaceller. Därefter kan det brytas ned av MAO eller COMT.

1.4.8.6 Noradrenalin (och adrenalin)

Noradrenalin syntetiseras av dopamin vida dopamin-beta-hydroxylas. Noradrenalin kan sedan omvandlas till adrenalin. Noradrenalin och adrenalin verkar på G-proteinkopplade alfa- och betareceptorer. α_1 ökar mängden IP_3, α_2 minskar mängden cAMP och β_1 – β_3 ökar cAMP. Noradrenalin och adrenalin leder generellt till excitatoriska postsynaptiska svar och är del av sympatiskussignalering. Noradrenalin och adrenalin termineras genom aktiv, natriumberoende transport till neuron eller gliaceller där de bryts ner av MAO eller COMT.

1.4.8.7 Serotonin

Serotonin syntetiseras från tryptofan genom tryptofan-5-hydroxylas och aromatiskt-L-aminosyradekarboxylas. Det finns sju typer av serotonerga receptorer, $5HT_1$-$5HT_7$, där alla utom $5HT_3$ är GPCR och $5HT_3$ är jonotrop och permeabel för natrium och kalium. Den postsynaptiska effekten är generellt excitatorisk och är viktig för många system som att styra dygnsrytm, vakenhet, rörelser och känslotillstånd. Serotonin termineras genom återupptag i axonterminalen, där serotonin sedan bryts ner av MAO.

1.4.8.8 Opioida peptider

Opioida peptider är olika neuropeptider som verkar på opioidreceptorer. De syntetiseras genom proteinsyntes och verkar på fyra olika GPCR, där μ-receptorn är viktigast. Det finns även κ- receptorn, δ-receptorn och ORL-1. Opioida pepetider bryts ner via olika proteaser. Opioida peptider är bland annat del i kroppens egna smärthämmande system och producerar således en smärthämmande respons.

1.4.9 Huvudklasserna av postsynaptiska receptorer inklusive deras signaltransduktionsmekanismer (S3)

1.4.9.1 Jonotropa receptorer

Jonotropa receptorer utövar sina effekter genom att förändra membranets permeabilitet för joner och därmed förändra membranspänningen. Således kan de producera IPSPer eller EPSPer, de kan också släppa in kalcium, vilket är en viktig second messenger som kan aktivera flera kalciumberoende proteiner.

1.4.9.2 GPCR

Metabotropa, G-proteinkopplade receptorer kan utöva sina effekter på olika sätt: Då en ligand binder till en metabotrop receptor, leder en konfirmationsförändring till att G-proteinets α-subenhet dissocierar med GDP och binder GTP. Detta leder till att α-subenheten dissocierar från G-proteinkomplexet och aktiverar andra effektorproteiner som producerar intracellulära messengers, eller direkt aktiverar jonkanaler. I stora G-protein (heterotrimeriska) kan βγ-subenheten också starta egna signalleringskaskader. Effektorproteiner kan vara adenylylcyklas som producerar cAMP eller fosfolipas C, som frisätter IP_3 från fosfatidylinnositol i cellmembranet. Dessa second messengers kan i sin tur aktivera andra proteiner (till exempel proteinkinas A) som leder till olika effekter i cellen.

1.4.9.3 Enzymkopplade receptorer

Enzymkopplade receptorer är receptorer som direkt utövar enzymatisk aktivitet då de aktiveras. Till exempel kan dessa receptorer vara proteinkinaser som fosforylerar och därmed aktiverar olika proteiner.

1.4.9.4 Intracellulära receptorer

Intracellulära receptorer aktiveras av hydrofoba ligander, som binder receptorn och får den att dissociera från regulatoriska domäner, vilket gör att en DNA-bindplats avtäcks. Därefter kan receptorerna binda till DNA och fungera som transkriptionsfaktor för att öka produktionen av olika mRNA.

1.4.10 Signalmekanism och receptorer för endocannabinoider (S3)

Endocannabinoider syntetiseras genom enzymatisk nedbrytning av fosfolipider till anandamide och 2-AG. Dessa frisätts då den postsynaptiska kalciumkoncentrationen ökar, vilket leder till att endocannabinoider diffunderar genom det postsynaptiska membranet och binder till receptorer på det presynaptiska membranet. De frisätts från neuron till presynaptiska inhibitoriska neuron, vilket leder till minskad GABA-frisättning och därmed disinhibering av neuron. Deras effekt termineras genom transportberoende återupptag till den postsynaptiska cellen.

1.4.11 Synapsernas egenskaper inklusive deras plasticitet och dess betydelse för informationsbearbetning i nervsystemet (S3)

Synapser är dynamiska och kan således förändra sina egenskaper över tid. Detta sker genom olika typer av plasticitet: Korttidsplasticitet varar i millisekunder, till sekunder och sker på grund av presynaptiska förändringar. Långtidsplasticitet varar i timmar eller mer och beror på pre- och postsynaptiska förändringar.

1.4.11.1 Korttidsplasticitet

1.4.11.1.1 Korttidsfacilitering

Korttidsfacilitering innebär att mängden neurotransmittor som frisätts ökar. Detta beror på att en synaps som aktiveras högfrekvent kommer ackumulerar Ca^{2+} presynaptiskt, vilket leder till ökad frisättning.

1.4.11.1.2 Korttidsdepression

Korttidsdepression innebär att frisättningen av neurotransmittor minskar. Detta beror på att neuron presynaptiska som stimuleras högfrekvent under lång tid kommer bli tömda på primeade vesiklar och/eller inhiberas genom feed-backhämning.

1.4.11.2 Långtidsplasticitet

1.4.11.2.1 Långtidspotentiering

Långtidspotentiering sker då en synaps aktiveras högfrekvent och är beroende av NMDA-recptorer. I det tidiga stadiet kommer glutamatfrisättning aktivera AMPA, vilket leder till depolarisering och borttag av magnesiumpluggen från NMDA-receptorer. Dessa kommer sedan släppa in kalcium, vilket kommer aktivera kalcium/calmodulinberoende kinaser. Detta kommer påverka effekten av AMPA-receptorer, så att det postsynaptiska svaret blir starkare. De kalciumberoende kinaserna kommer även leda till rekrytering av fler AMPA-receptorer från vesiklar i cytosolen som också kommer bidra till en starkare respons. Den tidiga fasen är oberoende av proteinsyntes. Aktivering av kalciumberoende proteinkinaser kommer även leda till den sena fasen av långtidspotentiering. Detta sker genom att de aktiverar adenylylcyklas, som bildar cAMP och aktiverar PKA. PKA kommer sedan aktivera olika transkriptionsfaktorer, vilket leder till ökad syntes av synapstillväxtproteiner. Det kan både leda till nytillväxt av synapser, såväl som ökad storlek av existerande synapser genom ökad syntes av receptorer, enzymer och cytoskelett.

1.4.11.2.2 Långtidsdepression

Långtidsdepression sker då en synaps stimuleras lågfrekvent under lång tid. Detta leder till aktivering av kalciumberoende fosfataser, istället för kinaser. Aktivering av fosfataser leder till defosforylering av olika proteiner och receptorer, vilket leder till invagination av AMPA-receptorer och därmed en svagare postsynaptisk respons. I cerebellum leder aktivering av synapser med klättrande fibrer, samt aktivering av mGluR i synapser med parallella fibrer till LTD i synapser med parallella fibrer. Det är på grund av att mGluR-aktivering leder till aktivering av fosfolipas C, som producerar IP_3 och DAG. IP_3, tillsammans med synapsaktivering i snapser med klättrande fibrer till ökad Ca^{2+}-koncentration, vilket i sin tur leder till aktivering av PKC tillsammans med DAG. Detta leder till fosforylering av proteiner som i slutändan leder till invaginering av AMPA-receptorer och därmed långtidsdepression av synapsen.

1.4.12 Olika strategier för att påverka synaptisk transmission med farmakologiska verktyg

För att påverka synaptisk transmission kan man antingen påverka receptorernas aktivitet, frisättning av neurotransmittor (antingen frisättning eller syntes), eller terminering av neurotransmittorns effekt i synapsen.

1.4.12.1 Receptoraktivitet

Receptoraktivitet kan minskas genom tillsättning av antagonister. Dessa kan vara kompetetiva (binder till active site) och då vara reversibla (kan tävlas bort genom ökad ligandkoncentration) eller irreversibla (kan inte tävlas bort då de har så stark affinitet för den aktiva ytan). Det finns även inhibitorer som allostert inhiberar en receptor, dessa är icke-kompetetiva och binder till en annan site än den aktiva ytan och utöver sina effekter genom att uppnå en konfirmationsförändring. Vissa antagonister är i själva verket inversa agonister, vilket innebär att de aktiverar receptorn, men producerar en motsatt respons mot det normala (hyperpolarisering istället för depolarisering till exempel). Receptorer kan också aktiveras genom tillsättning av agonister. Agonister binder till den aktiva ytan och liknar ursprungssubstratet så mycket att de kan aktivera receptorn. Dessa kan vara fulla agonister och därmed producera maximal respons, eller partiella agonister och då producera en submaximal effekt. Receptoraktivitet kan även ökas genom alloster modulering, där ett ämne som tillsätts potentierar receptorns effekt genom att underlätta bindning av ligander. Läkemedel kan även påverka synapsaktivitet genom att påverka antalet receptorer i synapsen. Genom att aktivera intracellulära signaleringsvägar kan läkemedel användas för att aktivera invagination eller rekrytering av receptorer.

1.4.12.2 Frisättning av neurotransmittor

Frisättning av neurotransmittorer kan påverkas på olika sätt. Dels kan syntes av neurotransmittorer påverkas genom inhibition av enzym som är delaktiga. Dels kan frisättning hämmas genom att själva frisättningsprocessen inhiberas. Det kan till exempel vara att påverka SNARE-proteiner (botulinumtoxin) eller att påverka proteiner som fyller vesiklar med neurotransmittor. Vidare kan frisättning av en neurotransmittor ökas genom att binda till presynaptiska receptorer som leder till exocytos av synapsvesiklar. Läkemedel kan även verka genom att påverka synapsens förmåga att lagra vesiklar med neurotransmittorer.

1.4.12.3 Nedbrytning av neurotransmittor

Neurotransmittorernas terminering kan påverkas genom att hämma transportörer som tar upp neurotransmittor från synapsklyftan till neuron eller gliacell, eller i de fall då enzymatisk nedbrytning står för terminering kan dessa enzymer hämmas.

1.4.13 Verkningsmekanismerna för generella anestetika och lokalanestetika (S3)

1.4.13.1 Generella anestetika

Generella anestetika, eller narkosmedel verkar i CNS och har tre typer av verkningsmekanism: Den första verkningsmekanismen är att potentiera GABA-signalering. Antingen genom att verka excitatoriskt på GABAerga neuron, eller att vara rena $GABA_A$-agonister. Detta leder till influx av kloridjoner i cellen, hyperpolarisering och därmed mindre aktivitet. Andra medel kan verka genom NMDA-antagonism, vilket leder till minskad influx av natrium och kalcium och därmed minskad excitation

av neuron. Sist kan generella anestetika verka genom att aktivera kaliumkanaler, vilket leder till ökad permeabilitet för kalium och därmed stabiliserad membranpotential.

1.4.13.2 Lokalanestetika

Lokalanestetika blockerar natriumkanaler i neuron genom att de är svaga baser. I vävnaden är pH neutralt, vilket gör att basen är oprotonerad och oladdad. Den kan då passera cellmembranet och komma in i cellen. Väl i cellen är pH lägre, det gör att basen tar upp en proton och då blir laddad så den inte kan passera ut genom cellmembranet. När spänningsberoende natriumkanaler öppnas försöker det lokalanestetika passera ut genom kanalerna, men molekylerna är för stora och därmed blockeras kanalerna istället. Då natriumkanalerna är blockerade kan de inte depolarisera cellen och skapa aktionspotentialer. Lokalanestetika är bäst på att blockera aktivitet i små neuron och myeliniserade neuron. Lokalanestetika termineras genom upptag av blodet och kombineras därför ofta med vasokonstriktor, vilket ger djupare anestetika och längre duration.

1.4.14 Verkningsmekanismerna för muskelrelaxantia (S3)

Det finns två typer av muskelrelaxantia: Icke-depolariserande muskelrelaxantia, som är kompetetiva antagonister till nikotinreceptorer som blockerar acetylkolin från att aktivera receptorn. Till icke-depolariserande muskelrelaxantia finns motgiftet neostagmin, som är en acetylkoinesterashämmare, vilket ökar tillgängligt acetylkolin i synapsklyftan så att muskelrelaxantia kan tävlas bort. Depolariserande muskelrelaxantia är partiella agonister av nikotinreceptorer. Detta leder till depolarisering utan repolarisering så att nikotinreceptorn inte kan aktiveras. Depolariserande muskelrelaxantia har inga antidoter, utan bryts ner av acetylkolinesteras.

1.4.15 Läkemedlens generella verkan på molekylär nivå (effekt samt biverkningar) och var i organismen läkemedlet utgör sin effekt (S3)

1.4.15.1 Lokalanestetika

Lokalanestetika utöver sina effekter lokalt där det administreras beroende på administreringssätt. På grund av axonens organisation i nerver blockerar lokalanestetika först smärta, sedan temperatur, ytlig beröring, djup beröring och sist motorik. Lokalanestetika kan administreras som infiltrationsanestesi, ytanestesi, spinal anestesi, epiduralanestesi, intravenöst, nervblockad, hud (EMLA) och ledningsblockad. Biverkningar av lokalanestetika beror på vilket anestetika som används, om en vasokonstriktor tillsats för att öka duration, samt vart det läggs och dos. Lokalanestetika som når CNS kan ge stickningar, pirrningar i tunga och mun, metallsmak, rastlöshet, huvudvärk och tremor, samt kramper och koma. De sista två kan förvärras vid hypoxi, hyperkarbi och acidos. I hjärt-kärlsystemet ger lokalanestetika vasodilatation och myokard depression, detta kan ge arytmier. Övriga biverkningar är methemoglobinemi, allergiska och vasovagala reaktioner (blodrycksfall och bradykardi) eller symptom relaterade till vasokonstriktor som lokal ischemi.

1.4.15.2 Generell anestetika

Generell anestetika utöver sina effekter i CNS. För inandningsanestetika beror anslag och duration på blodlöslighet; hög blodlöslighet ger långsamt anslag och lång duration

och vice versa. Potensen beror istället på fettlöslighet, där hög fettlöslighet ger hög potens. För gasformiga anestetikum beror eliminering på utandning, då detta påverkar partialtrycket som leder till att det lämnar hjärnan, snarare än metabolism. Halogena estrar används för underhåll och induktion av barn och ger anestesi, analgesi och muskelrelax. Deras biverkningar är andningsdepression, vasodilatation och toxicitet. Lustgas kan endast användas för analgesi och underhåll och har postoperativt illamående som biverkan. Barbiturater används endast för injektion och för anestesi. Biverkningar är andningsuppehåll och vasodilatation, det är även alkaliskt och kan ge skador vid extravasering (läckage till omliggande vävnad). Propofol kan användas till både induktion och uppehåll. Biverkningar är andningspåverkan, vasodilatation och myokardpåverkan, det kan också ge lokal smärta vid injektion och propofol infusion syndrome (organsvikt) vid långvarig infusion. Propofol är även antiemitisk. Ketamin används till både induktion och underhåll och är även analgetisk. Biverkningar är hallucinationer.

2 Modul 2 – Sensorik

2.1 Studenten ska kunna redogöra för:

2.1.1 De specialiserade sinnescellerna/receptorerna för beröring, proprioception, smärta, syn, hörsel, vestibularis, lukt och smak (S2, S3)

2.1.1.1 Beröring

Det finns fyra typer av beröringsreceptorer: Merkels, Meissner, Pacinis och Ruffinis känselkroppar; dessa fyra är specialiserade på olika typer av stimuli och har olika egenskper. Känselkropparna är innerverade av A_β – afferenter.

- **Merkels känselkroppar** finns i stratum basale i epidermis och skickar signaler om form och textur. De består av celler som innerveras av afferenta neuron och har en axondiameter på 7-11 µm. De är långsamt adapterande och har en ledningshastighet på 40-65 m/s.
- **Meissners känselkroppar** finns i bindvävspapillerna i dermis och består av lameller av schwanceller som innerveras av afferenta neuron med en axondiameter på 6-12 µm. Meissners känselkroppar är snabbt adapterande och skickar information om rörelser och greppkontroll. De har en ledningshastighet på 35-60 m/s.
- **Pacinis känselkroppar** finns i dermis och subkutana vävnader, de skickar signaler om vibration och användning av verktyg. Pacinis känselkroppar består av lameller av bindväv runt en fri nervände, som ser ut som en lök med flera lager. De har en axondiameter på 6-12 µm, en ledningshastighet på 35-60 m/s och är snabbt adapterande.
- **Ruffinis känselkroppar** finns i dermis och är avlånga, spollika kapslar som innerveras av ett grenat axon. De känner av sträckning av huden och ger information och handens form och rörelsers riktning. De har en axondiameter på 6-12 µm, en ledningshastighet på 35-60 m/s och är långsamt adapterande.

2.1.1.2 Proprioception

Det finns två receptorer för proprioception: Muskelspolar och Golgis senorgan.

- **Muskelspolar** består av sex till åtta specialiserade muskelfibrer (intrafusala fibrer) omgivna av en bindvävskapsel. Dessa är orienterade parallellt med

vanliga muskelfibrer (extrafusala fibrer). Sensoriska Ia-afferenter och II-afferenter är lindade runt de specialiserade muskelfibrerna. Ia-afferneter är snabba och snabbt adapterande och II-afferenter är långsamt adapterande vid konstant muskellängd. Ia-afferenter skickar information om rörelsehastighet och riktning och II-afferenter skickar information om statisk position om kroppsdelar. Muskelspolar innerveras även av γ-motorneuron som reglerar tonus i intrafusala fibrer, vilket reglerar sensitiviteten i muskelspolarna. Muskelspolar och Ia-afferenter ligger till grund för sträckreflexen.

- **Golgis senorgan** sitter mellan extrafusala muskelfibrer och senor och består av en kapsel med nätverk av Ib-afferenter och kollagenfibriller. Innervation från Ib-afferenter leder till aktivering av Ib-interneuron, som är inhibitoriska på α-motorneuron, samt excitatoriska på antagonistiska α-motorneuron. Detta gör att Golgis senorgan kan reglera muskeltonus för att finjustera rörelser.

2.1.1.3 Smärta

Smärtreceptorer, så kallade nociceptorer består av fria nervändar. Nociceptiva axon är antingen A_δ-afferenter, som är lätt myeliniserade med en ledningshastighet på 5-30 m/s; eller C-afferenter som är omyeliniserade. A_δ-afferenter står för första smärtan, som är stark och huggande, medan C-fibrer förmedlar andra smärtan, som är mer molande. Både A_δ-fibrer och C-fibrer har flera subtyper som är specialiserade för smärta som beror på kemiskt, fysiskt eller termalt stimuli. A_δ- fibrer finns i typ I och II, där I känner av mekanisk och kemisk smärta, medan II känner av termisk och kemisk smärta. C-fibrer är mer polymodala.

2.1.1.4 Syn

Syn registreras av tappar och stavar som finns i retina. Dessa sitter längst in vid pigmentcellerna och skickar axon till bipolära celler. De skickar i sin tur axon till ganglionceller. Tapparna och stavarna innehåller diskar med fotokänsliga proteiner som nybildas vid basen, de gamla diskarna absorberas av pigmentcellerna. Tapparna är färgkänsliga och stavarna är ljuskänsliga.

2.1.1.5 Hörsel och vestibularis

Både hörsel och huvudets position och rörelser registreras av hårceller. I cochlea sitter hårcellerna på basilarmembranet och har kontakt med tectoralmembranet, i vetibularisorganet sitter de i utriculus och sacculus, samt i ampulla av båggångarna. Hårcellerna har stereocilier på sin apikala yta, vilka är ordnade i storleksordning, där de högsta är på samma sida och de lägsta på samma sida. Hårcellerna har även en kinocilie, vilken är högst. Hårcellerna har afferenter som går in via n. cochlearis.

2.1.1.6 Lukt

Lukt registreras av olfaktoriska receptorceller i det olfaktoriska epitelet. De olfaktoriska receptorcellerna har receptorcilier på sin apikala yta, vilka har receptorerna på sig. Deras axon går till bulbus olfactorius, där de via synapser skickar signaler till mitralceller.

2.1.1.7 Smak

Smak registreras av smakreceptorer, som finns i smaklökarna. De finns i papilla circumvallate, papilla fungiforme och papilla foliate. Papilla circumvallate finns långt bak på tungan, foliate finns på sidan av tunga och fungiforme finns lägre fram på tungan. Varje receptorcell och dess tillhörande axon är specifikt för en av de fem grundsmakerna, dessa signaler integreras sedan i hjärnan.

2.1.2 De centrala banor som förmedlar impulser från olika sinnescellerna/receptorerna (S2, S3)

2.1.2.1 Beröring och proprioception

Signaler om beröring börjar i första ordens neuron i huden och signaler om proprioception i musklerna, sedan skickas de via dorsalrotsganglion till dorsalhornet där det sker en synaps. Därefter skickas signalerna upp via fasciculus cuneatus (övre kroppen) och gracilis (nedre kroppen). I caudala medulla oblongata sker synapser i nucleus gracilis och cuneatus, varpå fibrerna från andra ordningens neuron decussaterar (korsar över) och ascenderar via lemniscus medialis till thalamus. I thalamus sker synapser i nucleus ventralis posteriolateralis thalami (VPL) där tredje orderns neuron projicerar via capsula interna till somatosensoriska cortex i gyrus postcentralis. Information från ansiktet går via ganglion trigeminale, till nuclei trigemini i pons som sedan projicerar till nucleus ventralis posteriomedialis thalami och sedan till ventrala somatosensoriska cortex.

2.1.2.2 Smärta

Nociceptiva axon går in i ryggraden via dorsalroten, därefter kan de grenas till collateraler som ascenderar eller descenderar och utgör Lissauers dorsolaterala bana innan de går in i dorsalhornet. Nociceptiva projektionsneuron decussaterar efter synaps med neuron i dorsalhornet och sedan ascenderar i anterolaterala systemet i funiculus posterior till tractus spinothalamicus och vidare till VPL och därefter somatosensoriska cortex. Från ansiktet går signaler till ganglion trigeminale, och till nucleus trigeminalis spinalis, där synaps sker. Sedan decussaterar nervfibrerna och fortsätter i tractus trigemothalamicus till VPM och somatosensoriska cortex. Detta utgör första smärtan, andra smärtan som är mer motiverande projiceras från anterolaterala systemet till colliculus superior, PAG, formatio reticularis, nuclei mediales thalami och nucleus parabrachialis. Thalamus projicerar sedan till insula och ACC och nucleus parabrachialis projicerar till amygdala och hypothalamus.

2.1.2.3 Syn

Synimpulser kommer via ganglioncellerna till nervus opticus och går in i skallen. I Chiasma opticum korsar 40% av neuronen över, så att höger synfält processas av vänster hemisfär och tvärt om. Från chiasma opticum utgår några nerver till nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus, samt tractus opticus. Axonen fortsätter i tractus opticus till nucleus geniculatus lateralis, samt avger axon på vägen till pretectum och colliculus superior. Från nucleus geniculatus lateralis går axon via capsula interna som radiatio optica till primära syncortex i occipitalloben.

2.1.2.4 Hörsel

Från cochlea går afferenter via n. vestibulocohlearis till nucleus cochlearis. Där sker synapser och andra ordningens neuron skickar axon till oliva superior, nucleus lemniscus lateralis och colliculus inferior. Detta sker bilateralt. Oliva superior och nucleus lemniscus lateralis skickar i sin tur axon efter synaps till colliculus inferior, där synaps sker. Från colliculus inferior skickas sedan axon till nucleus geniculatus medialis, som efter synaps skickar axon till primära hörselcortex som är en del av gyrus temporalis superior.

2.1.2.5 Vestibularis

Vestibularisorganet skickar signaler via tre banor: Den första är den vestibulo-oculära reflexen som går från nucleus vestibularis medialis, till nucleus abducens. Från nucleus abducens skickas bilaterala signaler till m. rectus lateralis, samt till nucleus occulomotorius som innerverar m. rectus medialis. Den andra banan är vestibulo-cerebellära pathways. Nuclei vestibulares projicerar till ventralhornet via fasciculus medialis longitudinalis och tractus vestibulospinalis lateralis och medialis för att styra halsens och huvudets muskulatur för att justera huvudets position. Dessa neuron i nuclei vestibulares får dessutom input från cerebellum. Nuclei vestibulares projicerar också till cerebellum direkt. Sist projicerar nucleus vestibularis superior och lateralis till nucleus ventralis posterior thalami, som projicerar till cortex.

2.1.2.6 Lukt

Från det olfaktoriska epitelet går afferenter till mitralceller, vars axon utgår via n. olfactorius till bulbus olfactorius. Därefter går signaler via tractus olfactorius till cortex pyriformis, tuberculus olfactorius, amygdala och entorhinalcortex. Dessa projicerar i sin tur till orbitofrontalcortex, hippocampus, thalamus och hypothalamus.

2.1.2.7 Smak

Från smaklökarna kommer axon till nucleus tractus solitarii, som projicerar till VPM. VPM projicerar sedan i sin tur till smakcortex i frontalloben och insula, vilka sedan projicerar till amygdala.

2.1.3 Smärtperception och översiktligt förklara hur den påverkas vid olika sjukdomstillstånd (S2, S3)

2.1.3.1 Smärtperception

Smärtperception är dynamisk och mycket komplex, det innebär att kroppen har olika sätt att modulera smärtperception. Efter ett smärtsamt stimulus i samband med vävnadsskada ökar smärtan för stimuli som normalt endast hade varit lite smärtsamma, detta kallas **hyperalgesi**. Hyperalgesi uppstår till följd av två mekanismer: Den första är **perifer sensitisering,** som innebär att smärtreceptorerna blir mer känsliga för stimuli till följd av deras interaktioner med olika substanser som frisätts vid inflammation. Den andra är **central sensitisering,** vilket innebär att neuron i dorsalhornet har en ökad excitabilitet till följd av input från nociceptorer. Det innebär att nociceptorer som tidigare skickade signaler som var under tröskelvärdet istället producerar AP i dorsalrotsneuron. Det finns flera olika mekanismer bakom central sensitisering, en typ är windup; smärta upplevs som mer intensiv med upprepade stimuli. Windup beror på summering av långsamma nociceptiva input, vilket leder till depolarisering av NMDA-receptorer och aktivering av spänningsberoende kalciumkanaler och är således en form av korttidsfacilitering. Andra typer av central sensitisering har en liknande mekanism som långtidspotentiering. **Allodyni** innebär istället att tidigare icke-smärtsamma stimuli nu ger upphov till smärta. Detta tros bero på att det finns dorsalrotsneuron som både aktiveras av somatosensoriska och nociceptiva afferenter. Central sensitisering beror dessutom på inhibition av endogena smärthämmande nedåtgående system, samt aktivering av nedåtgående smärtfaciliterande system. Dessa mekanismer brukar med tiden avta så att smärtperceptionen återgår till det normala, men då nerver tar skada kan de vara ihållande och ge upphov till **neuropatisk smärta** som uppkommer spontant eller vid mycket små stimuli. Det finns även nedåtgående smärtmodulerande

system, som påverkar uppfattningen av smärta. Ett sådant exempel är placeboeffekten, som är beroende av nedåtgående, smärthämmande system. Placeboeffekten innebär att förväntningar om smärthämning leder till en minskad perception av smärta. Både de faciliterande och inhiberande descenderande systemen börjar i PAG, som integrerar information från kortikala och subkortikala regioner. I ACC frisätts endogena opioider (endorfiner, enkepahliner och dynorfiner), eller opioidläkemedel, som leder till aktivering av placebosystemet. Även endocannabinoider finns i PAG och verkar vara en del i placebosystemet. ACC projicerar till PAG, som projicerar till dorsalhornet. I PAG frisätts även CCK, som istället aktiverar nocebosystemet och faciliterar smärta från dorsalhornet. Förutom **nociceptisk smärta** (uppstår till grund av faktisk, eller hotande vävnadsskada) och neuropatisk smärta, finns även **neuroplastisk smärta**. Det är långvarig smärta, som uppstår till följd av avvikande nociception och inte helt kan förklaras av nociceptiv eller nociplastisk smärta. Vidare finns **refererad smärta**, som är neuroceptisk smärta, som uppfattas i en annan del av kroppen än själva skadan. **Projicerad smärta** är neuropatisk smärta, som projiceras till kroppsdelar.

2.1.4 Grundprinciper för hur de mest använda läkemedel som används vid behandling av olika typer av smärta utövar sina effekter (S3)

2.1.4.1 Opioider

Opioider som används som smärtstillande har flera verkningsmekanismer. En verkningsmekanism är att de aktiverar nedåtgående, inhibitoriska neurologiska vägar för smärta genom att öka aktiviteten i hypothalamus, amygdala och insularcoretx. Dessa vägar går ner till dorsalroten i ryggmärgen, där de inhiberar andra orderns neuron från att skicka AP uppåt. Opioider kan även direkt inhibera andra orderns neuron genom att aktivera inhiberande GPCR.

2.1.4.2 NSAID

NSAID-preparat som används som smärtstillande verkar genom att de minskar inflammation. Detta leder i sin tur till en minskad frisättning av mediatorer som 5-HT, bradykinin, prostaglandiner etcetera, vilka normalt har en hyperanalgetisk effekt genom att förstärka responsen på stimuli, samt modulera C-fibrernas aktivitet.

2.1.5 Grunderna för undersökningar av syn och hörsel utförda under laborationerna (S2)

2.1.5.1 Syn

- Test av synfunktion: test av synskärpa (visus) vilket innefattar stenoptisk hål, +1-text, stråltavla, ackommodationsvidd, konvergenspunkt, rör reflex och färgseende.
- Test av motilitet (ögonrörelser)
- Test av pupillrespons
- Test av skelning (cover test)

2.1.5.2 Hörsel

- Inspektion av membrana tympani
- Test av ledning eller sensorisk hörselnedsättning (rinners test)
- Test av lateralisering (Webers test)
- Audiometi

2.2 Studenten ska kunna förklara:

2.2.1 Hur signaler, i ovan nämnda sinnesceller/receptorer, omvandlas till elektriska impulser (S2, S3)

2.2.1.1 Beröring och proprioception

Mekanoreceptorer som transducerar signaler om tryck och sträckning är katjonkanaler (natrium och kalcium) som öppnas då cellmembranet sträcks eller på andra sätt utsätts för krafter. Influx av katjoner leder till depolarisering och genererande av receptorpotentialer, som kan ge upphov till AP.

2.2.1.2 Smärta

Smärtreceptorer har en stor bredd och det finns troligen många olika receptorer, som kan aktiveras av värme, kemiska stimuli och mekaniska stimuli. Dessa har alla trösklar som är högre än de för beröring. Transduktionen är beroende av TRP-kanaler som vid stimuli öppnas och släpper in natrium och/eller kalcium, vilket leder till depolarisering och produktion av receptorpotentialer.

2.2.1.3 Syn

Tappar och stavar har inga aktionspotentialer som ger upphov till transmittorfrisättning, istället har de en graderad membranpotential, som leder till graderad transmittorfrisättning. I mörker är fotoreceptorerna depolariserade till −40 mV och då ljusintensiteten ökar, hyperpolariseras de till cirka -65 mV. Då transmittorfrisättning i fotoreceptorceller, likt andra neuron, är beroende av spänningsberoende kalciumkanaler har fotoreceptorer en hög transmittorfrisättning i mörker och en låg i ljus. Då ljus träffar retina och når diskarna i fotoreceptorns yttre segment absorberas det av opsiner som sitter i diskens membran. Opsiner innehåller det fotokänsliga ämnet retinal, där en dubbelbindning bryts och ändras från cis- till trans- då en foton absorberas, detta leder till en konfirmationsförändring i opsinet som aktiverar G-proteinet transductin som binder GTP istället för GDP. Transductin aktiverar sedan fosfodiesteras (PDE) som hydrolyserar cGMP och därmed sänker cGMP-koncentrationen. Minskad cGMP-koncentration leder till att cGMP-beroende katjonkanaler (Na^+ och Ca^{2+}-permeabla) stängs. Då K^+-läckkanaler fortfarande är öppna i det inre segmentet leder det till en hyperpolarisering när positiva kaliumjoner läcker ut, utan att ersättas av positiva natrium eller kalciumjoner. Hyperpolarisering leder till att spänningsberoende kalciumkanaler stängs och därmed att kalciumkoncentrationen sjunker, vilket leder till att transmittorfrisättning minskar.

2.2.1.4 Hörsel

Då membrana tympani vibrerar, vibrerar benen i mellanörat och får ovala fönstret att vibrera. När ovala fönstret trycks in, förskjuts vätskan i scala vestibuli och scala tympani, vilket leder till att membranet i det runda fönstret trycks ut. Detta leder till att basilarmembranet vibrerar. Då basilarmembranet vibrerar, böjs stereocilierna i hårcellerna, som sitter fast i tectorialmembranet. Då stereocilierna förskjuts mot den längsta cilien, öppnas K^+- och Ca^{2+}-kanaler på stereocilierna. Detta leder till influx av dessa joner då endolymfan i scala media har en hög kaliumkoncentration. Influxet av katjoner, leder till depolarisering och öppning av spänningsberoende kalium- och kalciumkanaler på cellens soma. Kalciuminfluxen leder till frisättning av neurotransmittor till afferenta neuron, samt ytterligare öppning av kaliumkanaler på

cellens soma. Öppnandet av kaliumkanaler i somat, som är omgivet av kaliumfattig perilfyma leder till snabb repolarisering av cellen.

2.2.1.5 Vestibularis

Vestibularisorganen har samma transduktionsmekanism som i cochlea, men istället för att cilierna förskjuts till följd av att basilarmembranet vibrerar, förskjuts de till följd av att otolitiska membranet förskjuts av de krafter som uppstår då huvudet förflyttas. Det otolitiska membranet finns i otolitorganen och i amplullae i båggångarna finns istället cupula som är en trögflytande vätska som förhindrar cirkulation av endolymfa. Cupula förskjuts då huvudet förflyttas, vilket leder till depolarisering i hårcellerna.

2.2.1.6 Lukt

Lukt transduceras via bindning av odoranter till GPCR, det finns flera typer av receptorer som alla kan aktiveras av olika odoranter och odoranter kan även aktivera flera olika receptorer. Således består varje specifik lukt av en specifik kombination av odoranter. Då odoranter binder till receptorn aktiveras G-proteinet G_{olf} genom bindning till GTP. G_{olf} aktiverar adenylylcyklas III som producerar cAMP. Det leder till aktivering av cAMP-beroende Na^+/Ca^{2+}-kanaler. Det leder till depolarisering av cellen. Den ökade kalciumkoncentrationen leder även till aktivering av kalciumberoende kloridkanaler, samt Ca^{2+}/Na^+-antiporter som båda leder till depolarisering av cellen. Depolariseringen producerar AP som går till glomeruli i bulbus olfactorius, där de har synapser med mitralceller. I glomeruli finns även paraglomerulära celler som ansvarar för lateral inhibition i glomeruli.

2.2.1.7 Smak

Det finns fem olika receptorer, en för var av de fem grundsmakerna salt, surt, sött, umami och beskt. Receptorn för salt är amilorid-känsliga natriumkanaler, som depolariserar cellen då natrium (från natriumklorid) kommer in i cellen. Receptorn för surt är en vätejonkanal som depolariserar cellen då positiva vätejoner flödar in. Receptorerna för sött, umami och beska är alla GPCR. Sött och umami är heterodimeriska GPCR som innehåller T1R3-subenheten tillsammans med T1R2 för sött och T1R1 för umami. Då dessa receptorer aktiveras, aktiveras G-protein som i sin tur aktiverar PLCβ2 som är en form av fosfolipas C. Fosfolipas C frigör sedan IP_3 från cellmembranet och aktiverar katjonkanalen $TRPM_5$ som via ökade Ca^{2+}-koncentrationer depolariserar cellen. Receptorn för beska är T2R, som har det cellspecifika G-proteinet gustductin som aktiverar PLCβ2. Depolariseringen av smakreceptorcellerna leder till frisättning av neurotransmittor som producerar EPSPer i sensoriska ganglionneuron.

2.2.2 Hur sensorisk information från olika sensoriska modaliteter bearbetas och uppfattas i olika hjärnregioner (S2, S3, S4)

2.2.2.1 Somatosensation och proprioception

Primära somatosensoriska cortex finns i gyrus postcentralis. Primära somatosensoriska cortex är somatototopiskt organiserad. Genitalier finns mest medialt, därefter nedre extremiteter, bål och torso, hals, övre extremitet, hand och ansiktets delar mest lateralt. Insidan av munnen, tungan och halsen finns i parietallobens del av sulcus lateralis. De olika områden som representerar varje del av kroppen är även representativa efter storlek för tätheten mellan afferenter; handen och läppar utgör den största delen av somatosensoriska cortex. Primära somatosensoriska

cortex projicerar till sekundära somatosensoriska cortex som ligger i den övre delen av sulcus lateralis. Sekundära somatosensoriska cortex projierar i sin tur till amygdala och hippocampus, vilket tros vara viktigt för minnen och taktil inlärning. Primära somatosensoriska cortex projicerar även till parietalcortex som i sin tur projicerar till motor- och premotorcortex.

2.2.2.2 Smärta

Från anterolaterala systemet går två banor till hjärnan. En bana är tractus spinothalamicus, som projicerar till VPL, vilken i sin tur projicerar till primära och sekundära somatosensoriska cortex. Denna bana står för sensoriska och diskriminativa aspekterna av smärta (första smärtan). De affektiva-motivationella aspekterna av smärta går istället via PAG, formatio reticularis, colliculus superior och nucleus parabrachialis. Nucleus parabrachialis processar och reläar informationen till amygdala, hippocampus och mediala thalamus. Den sistnämnda projicerar till ACC och insula, som tillsammans med hypothalamus och amygdala processar och står för affektiva och motivationella aspekter av smärta.

2.2.2.3 Syn

Synimpulser hamnar i nucleus suprachiasmaticus, som styr dygnsrytm i hypothalamus. Vidare projiceras synimpulser till pretectum, som projicerar bilateralt till Edinger-Westphalkärnan som styr pupillreflexen. Ytterligare en kärna som tar emot synimpulser är colliculus superior, som koordinerar huvud- och ögonrörelser med ett visuellt mål. Men den viktigaste projektionsbanan är retinogeniculatostriatala banan, då synimpulser projiceras till nucleus geniculatus lateralis och vidare till syncortex i occipitalcortex. På grund av axonens decussation i chiasma opticum processas det högra synfältet från båda ögonen till vänstra occipitalloben och det vänstra synfältet till den högra occipitalloben. De övre delarna av synfältet projiceras till nedre occipitalloben, under sulcus calcarinus (gyrus lingualis) och de nedre delarna projiceras till övre occipitalloben över sulcus calcarinus (gyrus cuneatus). Axonen som terminerar i syncortex är ordnade på samma sätt som i retina, vilket innebär att perifera synfältet terminerar anteriort och fovea posteriort. Macula tar upp den största delen av occipitallobens pol. Från syncortex skickas sedan två strömmar med information: Den första är var-strömmen som står för spatial syn som går till parietalloben. Den andra strömmen är vad-strömmen som står för urskiljande av objekt, deras namn och egenskaper och den går till temporalloben.

2.2.2.4 Hörsel

Hörselimpulser från de båda öronen integreras i oliva superior, där den mediala oliven integrerar små tidsskillnader i ljud, vilket hjälper oss avgöra den spatiella lokalisationen av ljudet. Den laterala oliven registrerar små frekvensskillnader, vilket också hjälper oss avgöra den spatiala lokalisationen av ljud. Colliculus inferior integrerar signaler om ljudets frekvens, timing och intensitet; vilket tillåter mer komplex representering av ljud. Alla ascenderande signaler passerar nucleus geniculatus medialis, som integrerar spatiotemporala aspekter av ljud och kan känna igen specifika ljudmönster, därefter projicerar den till hörselcortex i den undre banken av sulcus lateralis. Hörselcortex har en topografisk organisation i förhållande till cochlea, vilket innebär att den även har en tonotopisk organisation. Den producerar även olika responser till contralaterala och ipsalaterala inputs. Hörselcortex är även viktiga för språkförståelse och produktion och har en stark modulerbarhet av kognitiva

och lingvistiska cortexområden, samt fungerar som en feed-backloop med motorområden som styr språkproduktion.

2.2.2.5 Vestibularis

Vestibularisinformation når många delar av hjärnan och är viktig för flera balans- och proprioceptiva funktioner. Signaler till colliculus superior styr ögonrörelser. Input till cerebellum styr också ögonrörelser genom att modulera vestibulo-oculära reflexen, men bidrar även till att diskriminera mellan aktiva och passiva huvudrörelser. De kortikala områden som innerveras av afferenter från vestibularisorganen får även input från syn och proprioceptiva organ och integrerar dessa. Förutom att vara viktiga för prorioception, är de även viktiga för proprioception i extrapersonligt utrymme, samt att diskriminera mellan intra- och extrapersonligt utrymme.

2.2.2.6 Smak

Vid smakinput är thalamus viktig för diskriminering av olika smakupplevelser. Från thalamus skickas sedan signaler till smakcortex, som finns i gyrus postcentralis, insula och frontalcortex särskiljer mellan olika smakupplevelser och diskriminerar mellan huruvida de är positiva eller negativa. Amygdala och hypothalamus ansvarar för minnen om olika smakupplevelser.

2.2.2.7 Lukt

De områden som tar emot information från bulbus olfactorius; tuberculum olfactorius, cortex pyrifrormis, amygdala och cortex entorhinalis är alla medverkande för minneslagring av dofter och kodning för olika dofter. För att återkalla dessa minnen är hippocampus viktig. De områden som tar emot information från bulbus olfactorius projicerar även till orbitofrontalcortex, som är viktig för medveten diskriminering av olika dofter och värdering av positiva och negativa dofter.

2.3 Studenten ska kunna:

2.3.1 Identifiera, namnge och förklara funktionen av de anatomiska strukturerna som deltar i behandlingen och uppfattningen av sensoriska stimuli. Detta ska studenten kunna utföra på Humanpreparat, MRI, diffusionstensoravbildning, DT och histologiska bilder (S3):

Se 6. Anatomi.

2.3.2 Ge en överblick över de mekanismer som gör att vår hjärna kan modulera sensorisk perception och anpassa sig till förändringar. (S3)

Hjärnan kan modulera sensorisk perception via olika typer av plasticitet. Synapser är plastiska och kan dels få ökad aktivitet genom korttidsfacilitering och långtidspotentiering, dels via kort- och långtidsdepression. Hjärnan uppvisar även plasticitet i sin organisation. Genom kortikal reorganisering, kan sensoriska stimuli ta över cortexområden som tidigare associerats med andra kroppsdelar eller stimuli. Till exempel om ett finger amputeras, kommer cortexområden som associerat med fingret tas över av närliggande fingrar och aktiveras vid sensoriska stimuli i de andra fingrarna. Det är också möjligt för en kroppsdel att ta över kortikala områden från närliggande kroppsdelar då den används för att utför en specifik uppgift eller till ett specifikt stimuli. Detta innebär att de övre sensoriska neuronens receptiva fält förändras och denna förändring är snabb och reversibel.

2.3.3 Översiktligt redogöra för de vanligaste sjukdomarna som drabbar synen, hörsel och vestibulär funktion och de underliggande mekanismerna som orsakar dessa sjukdomar (S2)

2.3.3.1 Synfel och ögonsjukdomar

- Myopi (närsynthet) – då fokus hamnar framför retina på grund av ögats eller linsens form.
- Hyperopi (översynthet) – då fokus hamnar bakom retina på grund av ögats eller linsens form.
- Astigmatism – då oregelbundheter i retina ger upphov till suddig syn.
- Konjunktivit – infektion i konjunktiva.
- Katarakt (grå starr) – celler i linsen dör och gör att den blir grumlig och därmed försämrar synen. Är ofarligt och kan opereras.
- Glaukom (grön starr) – då vätskan i ögat inte töms på rätt sätt ökar trycket, vilket skadar synnerven kan leda till blindhet om det inte behandlas med trycksänkande ögondroppar eller kirurgi.
- Makuladegeneration (gula fläcken) – då celler i makula densa dör, finns torr (atrofi av pigmentepitel, cirkulation och fotoreceptorer) och våt (kärlnybildning som växer in i strukturer utanför coroidea och kan ge upphov till blödningar och ökat tryck i vävnaden.
- Diabetesretinopati – skador på retina till följd av diabetes.

2.3.3.2 Hörselsjukdomar

- Tinnitus – pipljud som uppstår spontant till följd av skadade hårceller eller neuron och därmed understimulering av centrala strukturer i hörselsystemet.
- Perifier hörselnedsättning – hörselnedsättning som orsakas av nedsatt ledningsförmåga i ytter- eller mellanörat.
- Central hörselnedsättning – hörselnedsättning som orsakas av skador på hårceller i cochlea eller nervskador.

2.3.3.3 Vestibularissjukdomar

- Patologisk nystagmus – vid ensidig skada i banor från vestibularisorganet kan nystagmus uppstå spontant utan huvudrörelser till följd av den ojämna inputen från vestibularisorganet på båda sidor.

2.3.4 Översiktligt redogöra för de vanligast använda komplementärmedicinska metoderna vid smärta- ex. naprapati, kiropraktik, akupunktur, massage, avslappning och meditation- med beaktande av forskning kring effekter och risker samt legala aspekter (S2)

Komplementärmedicinska metoder är metoder som oftast inte används inom den vanliga hälso- och sjukvården men som kan användas parallellt med vanlig sjukvård (till skillnad från alternativmedicin, som används istället för vanlig hälso- och sjukvård).

2.3.4.1 Kiropraktik och naprapati

Komplementärmedicinska metoder innefattar manuella metoder som kiropraktik och naprapati. Det är sannolikt at mobilisering kan minska smärta och förbättra funktion. Både kiropraktik och naprapati verkar vara säkra metoder och de kräver båda legitimation och är högskoleutbildningar.

2.3.4.2 Massage

Även massage är en komplementärmedicinsk metod som kan användas vid smärta, som utövas inom hälso- och sjukvården främst av icke-legitimerad personal. Massageterapi kan vara kvalitetssäkrad av flera olika organisationer i Sverige. Studier har visat att massage kan ge förbättring av smärta på kort och lång sikt, men inte av funktion och de flesta studier har dålig kvalitet. Inga allvarliga biverkningar har rapporterats vid massage.

2.3.4.3 Akupunktur

Akupunktur har stöd för att de kan ge viss förbättring av smärttillstånd och har en förklaringsmodell som innefattar stimulering av smärtreceptorer och lokal frisättning av hormoner. Trots att det är avsevärd skillnad i resultat mellan falsk och faktiskt akupunktur, är dessa skillnader så små att det finns andra anledningar till positiva resultat, än akupunkturen i sig. Akupunktur kan användas inom sjukvården av fysioterapeuter med kort utbildning inom akupunktur. Biverkningar inkluderar små blåmärken men det är ovanligt med allvarliga eller långvariga biverkningar.

2.3.4.4 Avslappning och meditation

Det finns flera tekniker för avslappning och meditation, varav en del idag används inom vården för att behandla stressrelaterad depression och utmattning. Studier kring detta har problem med heterogenitet, men kan med låg kvalitet visa att det skulle finnas en liten förbättring av smärta.

2.3.5 Utföra grundläggande undersökningar av syn och hörsel hos medstudenter under handledning av lärare och enligt instruktioner i läromaterial (M2)

3 Modul 3 – Motorik

3.1 Studenten ska i detalj kunna redogöra för:

3.1.1 Olika typer av motoriska enheters organisation och funktion (S3)

Det finns tre typer av motorenheter:

3.1.1.1 Fast fatigable (FF)

FF-motorenheter innerveras av stora α-motorneuron som innerverar många vita muskelfibrer. Dessa fibrer innehåller sparsamt med mitokondrier. Dessa rekryteras sist vid en rörelse och tröttas snabbt ut. De kan generera snabba och kraftiga muskelkontraktioner.

3.1.1.2 Fast fatigue-resistant (FR)

FR-motorenheter innerveras av medelstora α-motorneuron som har kontakt med både röda och vita muskelfibrer. Dessa rekryteras sekundärt efter långsamma motorenheter och kan utveckla dubbelt så mycket kraft som S-motorenheter men tröttas inte ut lika snabbt som FF.

3.1.1.3 Slow (S)

S-motorenheter innerveras av små motorneuron, som kontaktar ett fåtal röda muskelfibrer, som har högt myoglobin- och mitokondrieinnehåll. Dessa genererar lite kraft men är mycket tåliga för uttröttning, det är också de första motorenheterna som rekryteras.

3.1.2 Olika typer av afferenter till ryggmärgen och deras funktioner vid rörelser inklusive reflexer (S3)

3.1.2.1 Ia-afferenter

Ia-afferenter sitter i muskelspolarna och lindas runt de intrafusala fibrerna. De är snabbt adapterande och skickar information om rörelsehastighet och rörelseriktning. De är delaktiga i sträckreflexen. Sträckreflexen går ut på att då en muskel sträcks snabbt aktiveras muskelspolarna och skickar information via Ia-afferenter till ryggmärgen. Där sker en synaps med α-motorneuron, som kontraherar muskeln som sträcks; samt Ia-interneuron som inhiberar α-motorneuron till muskelns antagonist.

3.1.2.2 Ib-afferenter

Ib-afferenter sitter i golgis senorgan och skickar information om muskelspänning och kontaktar Ib-interneuron i ryggmärgen. De kontaktar sedan muskeln där afferenterna sitter och inhiberar dess kontraktion för att justera muskellängd.

3.1.2.3 Nociceptiva afferenter

Nociceptiva afferenter styr flexorreflexen: Då man utsätts för ett smärtsamt stimuli, har nociceptiva neuron synapser i ryggmärgen med motorneuron som går till flexorer i kroppsdelen, samt via inhibitoriska interneuron till extensorers motorneuron. Dessutom finns synapser med kontralaterala extensormuskler och via inhibitoriska interneuron till kontralaterala flexormuskler. Detta leder till att kroppsdelen som utsatts för smärta dras bort och den andra kroppsdelen (benet eller armen) kompenserar för den bortdragnas funktion.

3.1.3 Motoriska funktioner på spinal nivå samt förklara begreppet centrala motoriska program (S3)

Neuron som innerverar muskler är somatotopiskt organiserade i ryggmärgen, med neuron som innerverar distalt ligger lateralt och neuron som innerverar proximalt ligger medialt. Förutom nedre motorneuron och interneuron, finns även lokalkretsneuron i ryggmärgen, som kopplar ihop neuron och bildar kretsar med neuron som samverkar för rörelser. Långdistans-lokalkretsneuron binder ihop nedre motorneuron i ventralhornet med andra motorneuron i ventralhornet. De kan färdas upp och ner i många nivåer och har flera synapser med andra neuron. De kan även skicka axon som har synapser kontralateralt. Kortdistans-lokalkretsneuron kopplar samman neuron i laterala ventralhornet och löper endast några ryggmärgsnivåer och har lokalt flera synapser. Lokala kretsar av interneuron används för att styra, finjustera och ändra rörelser efter nya förutsättningar. Dessa kretsar kallas centrala motorprogram och är alltså en lokal krets som ger upphov till ett specifikt rörelsemönster.

3.1.4 Hur nervsystemet styr lokomotionen (S3)

Lokomotion är en rytmisk rörelse, sådana styrs av speciella centrala motorprogram som kallas central pattern generators (CPGs). Dessa är lokala kretsar som kan, utan inverkan av descenderande banor eller sensorik, styra dessa rörelser och justera dem efter olika förutsättningar. En CPG består av både excitatoriska och inhibitoriska neuron som har bilaterala kopplingar, för att generera rörelsemönster på båda sidor om kroppen. Excitatoriska neuron i CPGn rekryterar sedan nedre motorneuron och från dessa att skapa rörelse. CPGs kan initieras och justeras via mesencefaliska

motorregionen (MLR) genom att aktiviteten i CPGn justeras. MLR projicerar till formatio reticularis, som sedan projicerar till CPG i ryggraden via tractus reticulospinalis. När det kommer till lokomotion, som består av två faser; ståfasen, då foten har kontakt med marken och svingfasen, då foten är i luften. Då hastigheten av lokomotionen ökar, minskar ståfasens tid och tiden för en cykel av CPGn att kompletteras minskar.

3.1.5 Olika descenderande bansystem och relatera deras organisation till styrningen av olika rörelser (S3)

Rörelser styrs både av kortikala och subkortikala descenderande bansystem. De subcortikala bansystemen innefattar **reticulospinala banan**, mellan formatio reticularis och ryggmärgen. Reticulospinala banan styr aktivering av CPGer och kontroll av hållning (via CPG). **Vestibulospinala banan** mellan nuclei vetibuli och ryggmärgen styr den toniska aktiviteten i antigravitationsmusklerna. Vidare finns **rubrospinala och cortikospinala (samt cortikobulbära) banorna**, som styr komplexa rörelser och justeringar av CPGs. Kortikobulbära banan går mellan cortex och kärnor i hjärnstammen som kranialnerverna kommer från. Således förmedlar kortikobulbära banan den kortikala styrningen av motoriken i kranialnerverna. Kortikospinala banan kan delas in i den ventrala och laterala delen, som går i funiculus anterior, respektive lateralis. Ventrala kortikospinala banan styr hållning och bålens muskler, den är okorsad i medulla oblongata, men har bilaterala termineringar. Laterala kortikospinala banan decussaterar i medulla oblongata och går sedan ner ipsalateralt. Laterala kortikospinala banan styr komplexa rörelser och finmotorik. Sist finns **tectospinala banan** som går från colliculus superior, till cervikala ryggmärgen och styr huvudrörelser för att lokalisera visuella och auditiva stimuli.

3.1.6 Lokalisation och funktion för olika kortikala areor och deras betydelse för den motoriska kontrollen (S3)

3.1.6.1 Primära motorcortex

Primära motorcortex (M1) ligger i den anteriora avgränsningen av sulcus centralis och i gyrus precentralis (broadmanns area 4). Primära motorcortex styr viljestyrda rörelser och färdighetsinlärning (främst som kräver finmotorik i händer). Primära motorcortex saknar i stort sett granulära celler i lamina IV och har betzceller (jättestora pramidalceller) i lamina V. Celler i primära motorcortex har direktkontakt med lägre motorneuron och interneuron i ryggmärgen. Primära motorcortex är även somatotopiskt organiserad, med nedre extremitet i fissura sagittalis yta, bål mest dorsalt, därefter övre extremitet och ansikte mest ventrolateralt. Primära motorcortex uppvisar även samma ojämna fördelning som somatosensoriska cortex, med finmotoriska områden (ansikte och händer) som tar upp en större yta än andra kroppsdelar. Vidare är organisationen inte efter enskilda muskler, utan istället för specifika rörelser. Neuron i M1 uppvisar även preferenser för specifika rörelseriktningar, då de minskar sin aktivitet gradvis då en rörelses vektor gradvis avviker från neuronets föredragna riktning. Aktivitet i neuron i M1 korrelerar även med muskelkraft, där starkare muskelkontraktioner korrelerar med starkare aktivitet i neuron. Då ett övre motorneuron påverkar aktivitet i flera muskler, kallas dessa muskler för neuronets muskelfält och det visar ytterligare att övre motorneuron är specifika för rörelser och inte muskler.

3.1.6.2 Premotorcortex

Premotorcortex ligger rostralt om primära motorcortex, i broadmanns area 6, 8 och 44/45. Jämfört med M1 har premotorcortex svagare kontakt med lägre motorneuron och måste ha starkare aktivitet för att påverka rörelser, premotorcortex har även kontakt med M1 och påverkar dess aktivitet. Premotorcortex har inte heller en somatotopisk organisation på samma sätt som M1. Premotorcortex ansvarar för mer komplexa beteenden genom att välja rörelser och rörelsemönster för specifika mål. Man kan också säga att premotorcortex ansvarar för rörelser som ligger utanför personligt utrymme (bortom en armslängds avstånd), medan M1 ansvarar för rörelser vars mål finns inom det personliga utrymmet (inom en armslängds avstånd). Premotorcortex kan delas in i tre delar:

3.1.6.2.1 Dorsolaterala premotorcortex (PMD)

PMD ligger i gyrus precentralis dorsolatera yta och styr integration av motorik och syn, samt väljer rörelser baserat på sensoriska stimuli. Neuron i PMD aktiveras då ett stimuli uppstår och när det stimulit sedan associeras med en specifik rörelse ökar aktiviteten i neuronen, tills rörelsen initieras. Således verkar PMD koda för intention.

3.1.6.2.2 Ventrolaterala premotorcortex (PMV)

PMV ligger i ventrolaterala precentralgyrus. PMV innehåller Brocas area, som styr den motoriska komponenten av språkproduktion. PMV innehåller även spegelneuron som är aktiva vid utförande av handlingar, samt är aktiva då man iakttar någon som utför samma handling. En del neuron i PMV är aktiva då man själv utför en rörelse, men har istället minskad aktivitet då man iakttar någon utföra samma aktivitet, vilket antyder att de är viktiga för undertryckning av imitering. Spegelmotorsystemet verkar således ansvara för att koda för intention att utföra rörelser baserat på observationer av andra som utför relevanta rörelser. Systemet deltar även i kopplingar med frontal- och parietalcortex, vilket visar att det är delaktigt i att förstå och lära sig av andras beteenden.

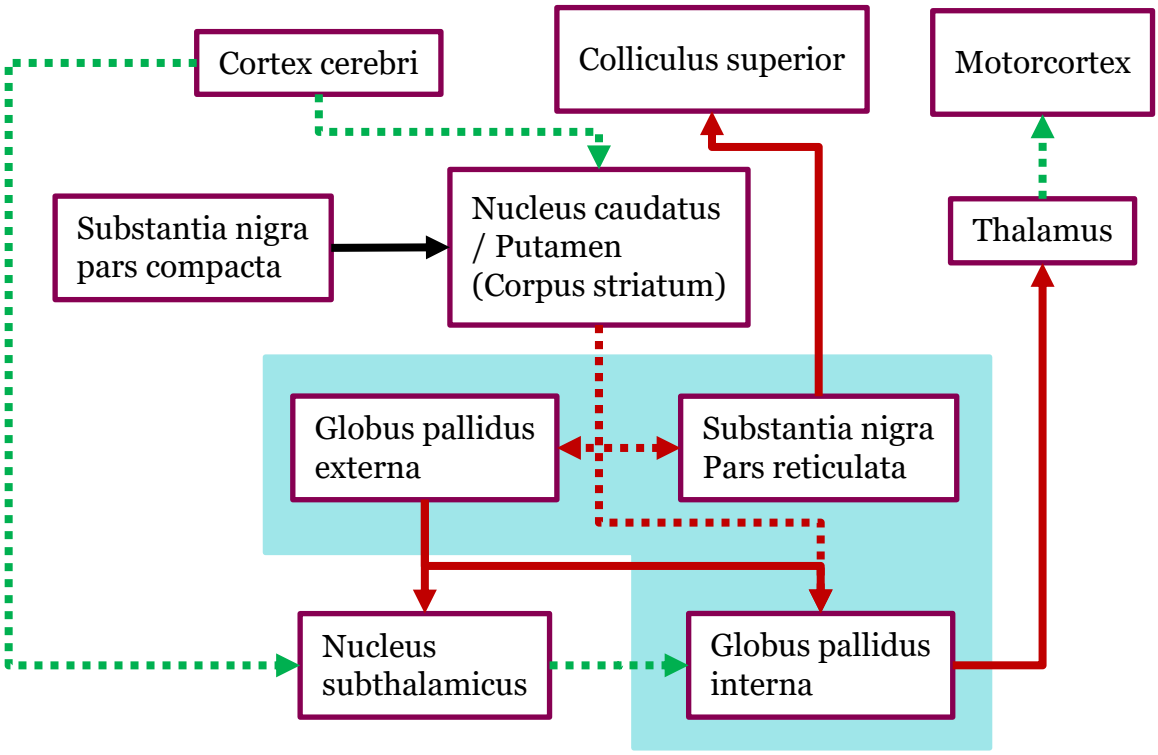
3.1.6.2.3 Supplementära motorarean (SMA)

SMA ligger i precentralgyrus mediala yta i fissura sagittalis och styr internt generade rörelser (som initieras av interna stimuli istället för externa, till exempel minne), komplicerade sekvenser av rörelser, samt koordination av båda händerna. SMA försöker förutsäga rörelser och rörelsesekvenser både ur ett spatialt och temporalt perspektiv och aktiveras således upp till en sekund innan en rörelse utförs.

3.1.7 Basala gangliernas struktur och förbindelser (S3) samt kunna förklara hur de deltar i styrningen av motoriken (S4)

Nästan alla delar av cortex projicerar till corpus striatum (nucleus caudatus och putamen) som innehåller medium spiny neurons (MSN), som integrerar alla dessa signaler. Då corpus striatum mottar och integrerar signaler från cortex och producerar aktionspotentialer, sker detta innan en rörelse påbörjas. En av basala gangliernas funktion är således förmedla information om att en rörelse ska ske, snarare än att koda för rörelsens amplitud eller riktning. MSNs avslutar även sin aktivitet då en rörelse slutar. Basala ganglierna är således delaktiga i att välja ut rörelser, starta och avsluta dem, samt i motor learning. MSNs är GABAerga neuron som, då de övergående aktiveras, övergående inhiberar globus pallidus pars interna (GPi) respektive substantia nigra pars reticulata (SNr). GPi och SNr innehåller också GABAerga neuron, fast som är toniskt aktiva och inhiberar thalamus respektive colliculus superior;

inhibition av GPi och SNr leder således till disinhibition av thalamus och colliculus superior. Disinhibitionen leder till att nucleus ventralis anterior thalami (VA) och nucleus ventralis lateralis thalami (VL) kan projicera till motorcortex, samt att colliculus superior kan initiera ögonrörelser. Detta kallas den direkta vägen. Corpus striatum projicerar även till globus pallidus pars externa (GPe), som också är GABAerga neuron. GPe projicerar till GPi och nucleus subthalamicus (NS) toniskt och då GPe inhiberas av striatum, ökar aktiviteten i NS och GPi till följd av disinhibition. Ökad aktivitet i NS, som innehåller glutamaterga neuron och projicerar till GPi leder också till ökad aktivitet i GPi till följd av stimulering. Således ökar aktiviteten i GPi, som i sin tur hämmar thalamus och därmed inhiberar rörelser. Detta kallas den indirekta vägen. Det finns även den hyperdirekta vägen, där cortex direkt projicerar till NS och därmed stimulerar GPi och på så sätt hämmar thalamus. Genom aktivitet i direkta och indirekta vägen väljer basala ganglierna vilka motorprogram som ska uttryckas i motorcortex och colliculus superior, samt hämmar andra motorprogram. Denna selektivitet uppnås genom att MSNs i corpus striatum har många kontakter, men med ett fåtal neuron, medan NS har breda kontakter i GPi. Aktiviteten i direkta och indirekta vägen moduleras av substantia nigra pars compacta (SNc), som via dopaminerga neuron (nigrostriatala banan) modulerar striatum. MSNs i direkta vägen uttrycker excitatoriska D1-receptorer (ökar cAMP) och MSNs i indirekta vägen uttrycker inhibitoriska D2-receptorer (minskar cAMP). Detta leder till att SNc stimulerar direkta vägen och inhiberar indirekta vägen, vilket faciliterar initiering av rörelser.



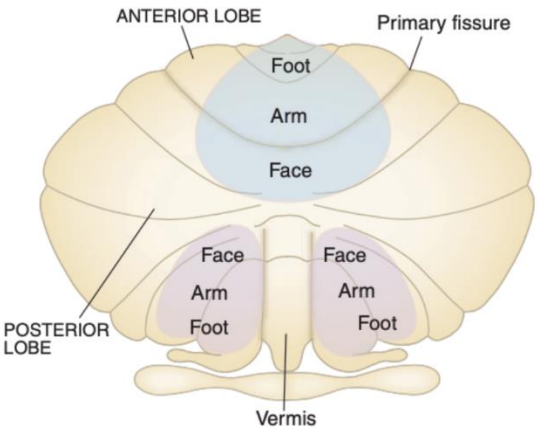
3.1.8 Cerebellums makroskopiska och mikroskopiska struktur, funktionen hos dess olika delar samt hur dess synapser bidrar till motorisk reglering och inlärning (S3).

Cerebellum består av tre delar: Cerebrocerebellum är mest lateral och utgör den största delen. Medialt om cerebrocerebellum finns spinocerebellum, som inkluderar vermis och de paramediala områdena. Vestibulocerebellum består av flocculus och nodulus. Cerbellums cortex har tre lamina: molekylära lagret, purkinjecellagret och granulära lagret. I molekylära lagret finns stjärnceller (stellate cells) och korgceller (basket cells), samt axon, dendriter och synapser från och mellan granulaceller, golgiceller och purkinjeceller. I purkinjecellagret finns purkinjecellerna cellkroppar och i den granulära lagret finns granulacellernas cellkroppar och golgicellernas cellkroppar.

3.1.8.1 Cerebrocerebellum

Cerebrocerebellum ansvarar för reglering av komplexa rörelser, speciellt planering och utförande av komplexa spatiala och temporala rörelsesekvenser. Cerebrocerebellum får input från cortex cerebri via relä i nuclei pontis som går till cortex cerebelli. Cortex cerebri projicerar även till cerebellum via nucleus ruber, som reläar information till oliva inferior som projicerar till cortex cerebelli. Från cortex cerebelli projicerar cerbrocerebellum till nucleus dentatus och därifrån till thalamus och cortex cerebri (motor och premotorcortex).

3.1.8.2 Spinocerebellum

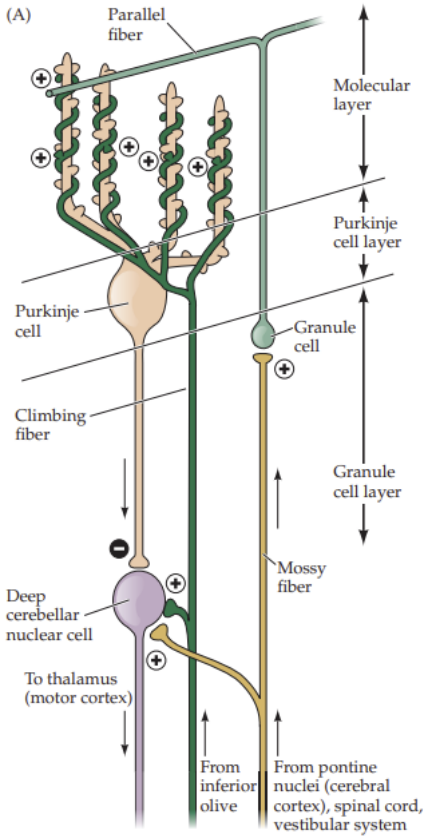


De paramediala områdena ansvarar för distala musklers rörelser och vermis ansvarar för proximala muskler, samt vissa ögonrörelser. Spinocerebellum från input från ryggmärgen till cortex. Cortex i spinocerebellum är somatotopiskt organiserad, med en uppochnervänd somatotopisk karta i anteriora delen och ytterligare en somatotopisk (åt rätt håll) karta för varje sida av kroppen på båda sidor om vermis. Från cortex cerebelli projicerar spinocerebellum till nucleus fastigii, medialt i medulla cerebelli. Därifrån projicerar spinocerebellum via peduculi cerebelli till nucleus vestibularis och formatio reticularis, vilka i sin tur projicerar via tractus vesibulo- och reticulospinalis.

3.1.8.3 Vestibulocerebellum

Vestibuloccerebellum styr den vestibulo-occulära reflexen, samt hållning och balans. Vestibulocerebellum från input från nuclei vestibuli till cortex. Från cortex projicerar cerebellum tillbaka till nuclei vestibuli, som reläar signaler till tractus vestibulospinalis och nucleus abducens, trochlearis och oculomotorius.

3.1.8.4 Motor learning i cerebellum



Cerebellum är ett av de system som är ansvariga för motor learning. Motorcortex ansvarar för unsupervised learning, där ett input ger upphov till en rörelse; basala ganglierna ansvarar för reinforcement learning, där ett input som sammanfaller med aktivering av belöningssystemet förstärker den efterföljande rörelser genom dopaminerg transmission. Cerebellum ansvarar för supervised learning, där en tänkt rörelse jämförs med den aktuella rörelsen och eventuella felaktiga rörelser hämmas. Cerebellum får input om tänkta rörelser via mossy fibers från nuclei pontis. Dessa exciterar granulaceller som skickar axon (parallella fibrer) till molekylära lagret, där de verkar excitatoriskt på purkinjeceller. Purkinjeceller är GABAerga neuron som projicerar till djupare kärnor i cerebellum och producerar output. Mossiga fibrer har en stor divergens och kontaktar många granulaceller, vilka i sin tur har konvergens på purkinjeceller. Mossiga fibrer har även kollateraler som går till celler i cerebellums djupa kärnor och nuclei vestibulares. Oliva inferior mottar information från cortex cerebri (via nucleus ruber), cerebellum och ryggmärgen. Dessa afferenta signaler integreras och leder till produktion av signaler om ”motor error”, det vill säga felaktiga rörelser. Oliva inferior projicerar till cerebellum via klättrande fibrer, som är excitatoriska och verkar på purkinjeceller. Då klättrande fibrer aktiverar sina synapser, ökar den intracellulära kalciumkoncentrationen. Detta leder till aktivering av PKC och långtidsdepression i synapser mellan purkinjeceller och parallella fibrer. Således minskar aktiveringen av purkinjecellerna från parallella fibrer och cerebellums output minskar.

3.1.9 Grunderna för (S3), samt utföra motoriskt neurologiskt status (M3)

- Observera gång och hållning
- Observera stora muskelgruppers utseende
- Testa muskeltonus med passiv rörelse
- Test av muskelstyrka vid passiv rörelse
- Test av koordination genom att peta på näsan medans man blundar
- Test av koordination genom att liggande lägga hälen på motsatt ben och därefter glida den ner för benet
- Test av gång normalt, på häl och tå
- Balans med stängda ögon
- Pronator drift (om en rakt utsträckt arm sjunker med stängda ögon och om det är skillnader mellan armarna)
- Snabba alternerande rörelser

3.2 Studenten skall översiktligt kunna redogöra för

3.2.1 Huvudtyperna av ögonrörelser och deras funktioner (S2)

- Saccader: Snabba ögonrörelser, då ögonen hoppar från ett fokus till ett annat.
- Smooth pursuit: Svepande ögonrörelser då ögonen följer ett fokus.
- Vestibulo-occulära reflexen: Då huvudet vrids inleds reflexen med nystagmus, ögonen är fästa på ett mål och gör en svepande rörelse i motsatt riktning mot huvudets rörelse. Därefter följs nystagmus av en saccad i huvudets rörelseriktning.

3.2.2 Motoriska defekter orsakade av skador/degeneration av olika delar av CNS vid vanliga sjukdomar inklusive stroke, Parkinson, Huntington, ryggmärgsskada, ALS och MS (S2).

3.2.2.1 Stroke

Stroke ger olika svårigheter beroende på var skadan sitter. Till exempel ger stroke i Brocas area svårigheter att motoriskt formulera tal. Stroke i a. cerebri anterior påverkar motorik i nedre extremiteter och i a. cerebri media påverkar övre extremiteter.

3.2.2.2 Parkinson

Vid Parkinsons sjukdom degenereras neuron i substantia nigra pars compacta, vilket innebär minskad aktivitet i nigrostriatala banan. Detta leder till att den dopaminerga moduleringen i striatum minskar och därmed att aktivitet i direkta vägen minskar och indirekta vägen ökar. Det leder till minskad rörelsefrekvens och amplitud, samt att rörelser kan bli svåra att stoppa när de startats.

3.2.2.3 Huntington

Huntingtons sjukdom är en neurodegenerativ sjukdom som leder till celldöd i striatum som projicerar till GPe. Detta leder till överaktivitet i GPe, med tillhörande underaktivitet i GPi. Det leder till spontana ofrivilliga rörelser och att rörelser blir ryckiga och koordinerade. Vid Huntingtons sjukdom medföljer ofta degeneration i cortexområden också.

3.2.2.4 Ryggmärgsskada

Ryggmärgsskador ger olika svårigheter beroende på var skadan sitter. Skador högre upp ger förlamning i större områden och fler strukturer. Påverkan varierar även med hur allvarlig skadan var och hur intakt ryggmärgen är.

3.2.2.5 ALS

ALS innebär att neuron som styr muskulatur dör och ersätts av bindväv, vilket leder till att muskler som inte längre får signaler från neuron atrofierar.

3.2.2.6 MS

MS är troligen an autoimmun sjukdom, där immunförsvaret (främst T-celler) angriper CNS och leder till inflammation, nedbrytning av myelin och plack som leder till lesioner. Detta på grund av degenerering av oligodendrocyter.

3.3 Studenten ska i detalj kunna redogöra för:

3.3.1 Den farmakologiska behandlingen av Parkinson (S3)

Parkinson behandlas genom att öka mängden dopamin i hjärnan. Detta kan göras med L-dopa tillsammans med carbidopa då dopamin inte kan passera blod-hjärnbarriären.

Carbidopa behövs då för att hämma omvandlingen av L-DOPA till dopamin perifert genom att inhibera DOPA-decarboxylas, men då carbidopa inte heller kan passera blod-hjärnbarriären ser det till att endast L-DOPA når hjärnan, där DOPA-decarboxylas kan omvandla L-DOPA till dopamin. Biverkningar för detta är illamående, postural hypotension, psykologiska problem och takykardi; efter lång tids behandling kan man få hyperkinesi och ON/OFF-phenomenon, där man blir mycket stilla innan man tar medicinen och mycket aktiv efter. Man kan också hämma nedbrytningen av dopamin genom att använda COMT- och MAO_B-inhibitorer, som ser till att dopamin inte kan elimineras från synapsklyftan genom nedbrytning via dessa enzymer. Enzyminhibitorerna ges för att förlänga effekten av L-DOPA, men MAO-inhibitorer kan även ges som monoterapi till unga patienter. Biverkningar för MAO-inhibitorer är samma som för L-DOPA och för COMT-inhibitorer är det främst illamående. Sist kan Parkinson behandlas med dopamin-agonister som är syntetiska läkemedel som binder till dopaminreceptorer för att utföra dopamins jobb. Dessa ges oftast till unga patienter och kombineras med L-DOPA då effekten avtar, biverkningar är illamående och psykologiska problem.

3.3.2 Organisationen av det sympatiska, parasympatiska och enteriska nervsystemet (S3)

3.3.2.1 Sympatiska nervsystemet

Sympatiska nervsystemet (SNS) utgår från thorakala och lumbala ryggmärgen och har preganglionära neuron i laterala columnen i ryggmärgen. Från cornu laterale utgår neuron som viaradix anterior och sedan ramus communicans albus går ut i truncus sympaticus. Preganglionära neuron kan även, via nervi splachnici, nå prevertebrala ganglia. Från truncus sympaticus utgår postagnglionära neuron som via ramus communicans grisea utgår till nervi spinales för att nå perifera blodkärl och hud, samt postganglionära neuron som går till vicera. Från prevertebrala neuron utgår också postganglionära neuron till vicera.

3.3.2.2 Parasympatiska nervsystemet

Preganglionära neuron i parasympatikus (PNS) utgår från hjärnstammen och sakrala ryggmärgen. Kärnorna i hjärnstammen som innehåller preganglionära neuron innefattar Edinger-Westphalkärnan, nuclei salivatorii, vagus dorsala motorkärna och nucleus ambiguus. I sakrala ryggmärgen utgår preganglionära neuron från cornu lateralis. Postganglionära neuron i PNS ligger i neurala plexus nära eller i målorganet.

3.3.2.3 Enteriska nervsystemet

Enteriska nervsystemet (ENS) får sin innervation från parasympatikus (vagus dorsala motorkärna) via n. vagus och från sympatikus via prevetertebrala ganglion. ENS innehåller även lokala neuron, som ger upphov Meissners nervplexa (plexus submucosus) och Auerbachs nervplexa (plexus myentericus). ENS styr motorik och sekretion från mag-tarmkanalen lokalt.

3.3.2.4 Input till ANS

ANS mottar viceral sensorisk information via nucleus tractus solitarii, som i sin tur projicerar till preganglionära neuron. ANS regleras primärt av hypothalamus, som projicerar till autonoma kärnor i formatio reticularis och direkt till parasympatiska kärnor.

3.3.3 Neurotransmittorer och receptorer i det sympatiska och parasympatiska nervsystemet (S3)

3.3.3.1 Neurotransmittorer

Alla preganglionära neuron i både PNS och SNS är kolinerga neuron som verkar via jonotropa nikotinreceptorer. Postganglionärt skiljer sig PNS och SNS, där postganglionära neuron i PNS är kolinerga och verkar på metabotropa muskarinreceptorer och postganglionära neuron i SNS är noradrenerga eller muskarinerga då de verkar på svettkörtlar. SNS kan även mediera sin effekter via endokrin sekretion av adrenalin från binjuremärgen.

3.3.3.2 Receptorer

RECEPTORTYP	RECEPTOR	LOKALISATION	EFFEKT
Adrenerga	α_1	Glatt muskulatur i blodkärl, iris, ureter och urethra, samt uterus	Kontraktion av glatt muskulatur
		Myokardium	Ökar kontraktilitet
		Salivkörtlar	Ökar sekretion
		Fettvävnad	Ökar glykogenolys och glukoneogenes
		Svettkörtlar	Ökar sekretion
		Njure	Ökar Na^+-resorption
	α_2	Fettvävnad	Inhibition av lipolys
		Pankreas	Inhibition av insulinfrisättning
		Glatt muskulatur i blodkärl	Kontraktion av glatt muskulatur
	β_1	Hjärtmuskulatur	Ökar frekvens och kontraktilitet
		Fettväv	Ökar lipolys
		Njure	Reninfrisättning
	β_2	Lever	Glykogenolys, glukoneogenes
		Skelettmuskulatur	Glykogenolys, laktatfrisättning
		Glatt muskulatur i bronker, uterus, mag-tarmkanal och blodkärl	Relaxation av glatt muskulatur
		Pankreas	Inhiberar insulinsekretion
		Salivkörtlar	Ökad proteinsekretion
	β_3	Fettvävnad	Stimulerar lipolys
		Glatt muskulatur i mag-tarmkanalen	Hämmar peristaltik
		Glatt muskulatur i blåsan	Relaxerar blåsväggen
Kolinerga	Nikotin	Alla preganglionära neuron och de flesta parasympatiska målen	Snabb synapsrespons
	M_1	Glatt muskulatur och körtlar i mag-tarmkanalen	Kontraktion och ökad sekretion
	M_2	Glatt muskulatur i kardiovaskulära systemet och myokradium	Kontraktion av glatt muskulatur och sänkt hjärtfrekvens
	M_3	Glatt muskulatur och körtlar i alla mål	Kontraktion och ökad sekretion

3.3.4 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet påverkar olika organsystem (S3)

3.3.4.1 Parasympatikus

ORGANSYSTEM	EFFEKTER
Ögat	Mios (pupillkonstriktion), ackommodation, tårsekretion
Mag-tarmkanalen	Salivsekretion och vasodilatation i salivkörtlar, stimulation av peristaltik och sekretion, samt sekretion av digestionsenzym och insulin
Respiration	Konstriktion av bronker och ökad sekretion
Cirkulation	Sänkt hjärtfrekvens
Urinorgan	Kontraktion av blåsvägg och relaxation av m. sphincter urethrae interna

3.3.4.2 Sympatikus

ORGANSYSTEM	EFFEKTER
Ögat	Mydrias (pupillvidgning), ökad proteinsekretion i tårar
Mag-tarmkanalen	Vasokonstriktion (inkl. spottkörtlar), inhiberad peristaltik och sekretion, inhibition av insulinsekretion
Respiration	Vasodilatation och dilatation av bronker
Cirkulation	Ökad frekvens och slagvolym, vasodilatation av kranskärl
Urinorgan	Relaxation av blåsväggen och kontraktion av m. sphincter urethrae interna
Huden	Vasokonstriktion, piloerektion och svettsekretion
Binjuremärgen	Sekretion av katekolaminer

3.3.5 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet reglerar blodtrycket (S3)

Blodtrycket regleras via baroreceptorer i arcus aorta och kemoreceptorer i corpus caroticus, som registrerar syre- och koldioxidkoncentration. Kemosensoriska afferenter når nucleus tractus solitarii via n. glossypharyngeus och barosensoriska afferenter når nucleus tractus solitarii via n. vagus. Från Nucleus tractus solitarii skickas axon till nucleus ambiguus och presynaptiska neuron i T1-T5. Nucleus ambiguus skickar preganglionära, parasympatiska neuron till plexus cardiacus, som skickar postganglionära neuron till SA-knutan. Från thorakala ryggmärgen skickas preganglionära neuron till thorakala truncus sympaticus, som sedan skickar postganglionära neuron till SA-knutan och myokardium. I hjärtat finns M_2-receptorer som vid parasympatisk innervation reducerar hjärtfrekvens och leder till vasokonstriktion i kranskärl. Det finns även α_1- och β_1-receptorer som ökar hjärtfrekvens och ökar kontraktilitet.

3.3.6 Hur det sympatiska och parasympatiska nervsystemet reglerar urinblåsan (S3)

Mekanoreceptorer i blåsväggen känner av blåsans fyllnad genom att registrera hur uttänjd den är. Dessa afferenter går in via dorsalhornet och går till PAG och lokala kretsar. PAG får även input från hypothalamus, amygdala och mediala orbitofrontalcortex, som signalerar när det är säkert och socialt accepterat att kissa. PAG projicerar till pontine mictruition center (PMC) som integrerar dessa signaler och skickar descenderande signaler till preganglionära neuron, inhibitoriska lokalkretsneuron till viljestyrda nedre motorneuron. Då blåsan är lite full, stimuleras sympatikus, vilket leder till relaxation av blåsväggen och kontraktion av den interna sfinktern. När blåsan blir fullare inhiberas sympatikus och parasympatikus stimuleras, vilket leder till kontraktion av blåsväggen och relaxation av den interna sfinktern. Istället kontraheras den externa sfinktern viljestyrt, denna sfinkter måste relaxeras viljestyrt, eller relaxeras genom tillräckligt starkt inhibition av PMC.

4 Modul 4 - Högre kognitiva funktioner

4.1 Komplexa hjärnfunktioner och kortikal organisation

4.1.1 Definiera en "cytoarkitektonisk karta” över den mänskliga hjärnan och hur den skiljer sig från en funktionell karta över hjärnan

En cytoarkitetonisk karta är en karta som delar in hjärnan i olika områden baserat på celltyperna som finns i varje område, som Broadmanns areor 1-47. En funktionell karta delar in hjärnan i olika områden baserat på vilka funktioner som de är viktiga för, utifrån att studera vad som händer då dessa områden är skadade, samt hur de korrelerar i aktivitet.

4.1.2 Förklara vilken roll den associativa hjärnbarken har och hur dessa områden skiljer sig från den primära och sekundära sensoriska och motoriska hjärnbarken

Associativa cortex har många uppgifter som kan kopplas till tolkning av stimuli och generation av beteende. Dessa områden skiljer sig från sensoriska och motoriska cortex genom att de får input från många olika ställen. Cortex tar emot signaler från andra cortexområden (corticocortikala banor), thalamus (subcortikala projektioner) som skickar information om sensoriska och motoriska signaler som redan behandlats i sensoriska respektive motoriska cortex. Dessa corticocortikala projektioner kan vara både ipsalaterala och kontralaterala. Vidare får associativa cortex innervation från dopaminerga, serotonerga, och kolinerga områden i mesencephalon och truncus encephali. Varje område i associativa cortex har specifika inputs från specifika områden av cortex, thalamus och subcortikala delar och dessa områden är överlappande snarare än att hela associativa cortex får input från hela hjärnan.

4.1.3 Ge exempel på nyckelfunktioner hos parietal-, temporal- och frontal associationsbark

Parietala associationscortex ansvarar bland annat för uppmärksamhet på föremål både innanför och utanför den personliga sfären. Där har den vänstra sidan ansvar för stimuli eller föremål på den högra sidan och den högra sidan har ansvar för den vänstra sidan och föremål utanför den personliga sfären. Temporala associationscortex

ansvarar för igenkänning och identifiering av stimuli som man har sin uppmärksamhet på, specifikt komplexa stimuli. Således ansvarar temporala associationscortex för att identifiera föremål, namnge dem och associera dem med andra föremål, samt återge föremål ur minnet. Frontala associationscortex har en större variation i sina uppgifter då det är den största delen av associationscortex och att den har fler cytoarkitektoniska områden. Frontala associationscortex styr det som normalt anses vara en individs personlighet. Frontala associationscortex integrerar information från sensoriska- och motoriska cortex, samt från parietala och temporala associationscortex. Således skapas en uppfattning om jaget i förhållande till omvärlden och selektion av beteenden som är passande för sammanhanget. Detta inkluderar bland annat planering för framtiden, anpassning av sociala (och andra) beteenden, samt hämning av impulser.

4.1.4 Ge exempel på hur lesionsstudier bidrar till förståelsen av lokalisering av vissa kognitiva funktioner i hjärnan

Lesionsstudier används för att koppla lesioner i delar av hjärnan till olika nedsatta kognitiva förmågor. Till exempel har lesionsstudier på patienter med skador i olika delar av frontalcortex använts för att komma fram till många av frontalcortex uppgifter, samt var de är lokaliserade, eller centraliserade. På samma sätt har studier av parietalcortexlesioner visat att patienter med lesioner i högra parietalcortex har svårt att uppfatta stimuli från vänstra sidan av kroppen, trots att smärtreflexer och liknande är intakta.

4.1.5 Ge exempel på nedsatta funktioner som kan härledas till parietala, temporala och frontala associationsbarken

- Contralateral neglect syndrome – vid lesioner i parietala associationscortex (främst högra) kan patienter inte uppmärksamma stimuli eller föremål som finns på eller vid den vänstra sidan av kroppen.
- Agnosier – vid lesioner i temporala associationscortex har patienter kan uppfatta stimuli, men kan inte återge vad stimulit är. De kan inte heller komma ihåg olika stimuli eller objekt och beskriva dem från minnet. Varje gång de utsätts för ett stimuli tror de att det är första gången.
- Nedsatt impulskontroll, planeringsförmåga, initiativ, förståelse för sociala situationer och anpassning av beteende kan uppkomma vid lesioner i frontala associationscortex.

4.2 Kortikala tillstånd

4.2.1 Förklara funktionen hos dygnsrytmen (Circadian Cycle) och dess biologiska substrat

Dygnsrytmen innebär att fysiologin varierar efter en viss cykel, med en period på ungefär 24-timmar. Detta innebär att homeostas kan bevaras trots varierande stimuli från omvärlden, till exempel varierande ljusnivåer över årstider. Dygnsrytmen styrs av specialiserade ganglionceller i retina, som innehåller melanopsin och till skillnad från tappar och stavar som hyperpolariseras av ljus, depolariseras dessa celler. Deras axon går i retinohypothalamiska banan och når nucleus suprachiasmaticus. Då dessa ganglionceller aktiveras av ljus, återställs den interna klockan. Då nucleus suprachiasmaticus aktiveras, projicerar den till nucleus paraventricularis i

hypothalamus. Därifrån projiceras signaler till preganglionära neuron i cervikala ryggmärgen, som i sin tur modulerar ganglion cervicis superior. Därifrån skickas sympatiska postganglionära neuron till glandula pineale och hämmar melatoninproduktionen. Således hämmar dagsljus produktionen av melatonin. På natten då det är mörkt frisätts melatonin som gör att vi blir trötta. Samtidigt ställs metabolismen om till att frigöra energi från muskler och lever istället för mat, samt att vila. Detta innebär att mag-tarmkanalens rörelse hämmas, urinproduktion minskar, kroppstemperatur sjunker och blodtryck sjunker.

4.2.2 Ge exempel på mönster av elektrisk aktivitet i hjärnan som förknippas med vakenhet och sömn

Det finns olika typer av elektrisk aktivitet som hjärnan cykliskt går igenom under sömn. Vid vakenhet finns gammavågor (>40 Hz), associerat med högre mentala förmågor som problemlösning, rädsla och vakenhet; betavågor (13-39 Hz), som är associerat med aktivt eller oroligt tänkande, aktiv uppmärksamhet, upprymdhet och lugnande läkemedel; alfavågor (7-13 Hz), som är associerat med avkoppling; thetavågor (7-4 Hz), som är associerat med djup meditation, dåsighet eller ytlig till djup sömn; samt delatvågor, (<4 Hz) som är associerat med djupsömn. Under sömncykeln börjar individen i vakenhet, för att sedan gå ned till stadium I, associerat med dåsighet. Därefter sjunker aktiviteten till stadium II, med lägre frekvens och sömnspolar som är korta intervall med högre frekvens. I stadium III sjunker frekvensen och amplituden ökar, samt antalet sömnspolar minskar. I stadium IV, som tillsammans med III utgör slow-wavesömn består aktiviteten av deltavågor. Djupsömnen är dominerande under den första tiden av sömnen, och avbryts under korta perioder av REM-sömn, där aktiviteten ökar till ungefär samma nivåer som hos en vaken person. REM-sömn varar cirka 10 minuter för att sedan gå vidare till stadium I och fortsätta cykeln. Skillnaden mellan REM-sömn och vakenhet är att ett av de system som är förknippat med vakenhet inte är aktivt.

4.2.3 Ge exempel på möjliga evolutionära fördelar med sömn

Sömn har många möjliga evolutionära fördelar. Några är att det stärker energimetabolismen då syreförbrukning och kroppstemperatur sjunker under sömnen och kroppen övergår i metabolism av glykogen i lever och muskler, istället för att använda hjärnans glykogen och glukos från matintag. Vidare stärker sömn de kognitiva förmågorna, inlärning, minne och innebär bearbetning av intryck från dagen. En hypotes är att synapser som förstärkts eller bildats under dagen görs starkare och mer permanenta under natten. Sömn förstärker även immunförsvaret.

4.2.4 Förklara hur subkortikala hjärnstrukturer reglerar sömn/vakenhet

Vakenhet kan initieras av reticular activating system nära gränsen mellan pons och mesencephalon, som innehåller kolinerga kärnor som projicerar till thalamocortikala neuron med en hög aktivitet under vakenhet och REM-sömn. Vakenhet produceras även av noradrenerga neuron i locus coeruleus, serotonerga neuron i nuclei raphes, samt histaminerga neuron i nucleus tuberomammillare. Nucleus tuberomammillare aktiveras av neuron i laterala hypothalamus som producerar orexin. Dessa system inhiberas periodiskt av GABAerga neuron i nucleus preopticus ventrolateralis.

4.2.5 Förklara vad ett komatöst tillstånd innebär (att vara i koma)

Koma innebär att hjärnans normala kontroll över kroppens funktioner inte fungerar och karakteriseras av mindre aktivitet än deltavågor. Således är det ett tillstånd av djup medvetslöshet. Personer i koma kan inte väckas med hjälp av externt stimuli, vända sig i sängen, kontrollera urinering eller svarar på interna stimuli som hunger. Dock kan vissa reaktioner som reflexer, smärtreaktioner och respons på ljus eller ljud finnas kvar. Det finns också olika typer av koma: Temporär koma, som är lik vanlig medvetslöshet; permanent koma, som varar över en längre tid; locked-in-syndrome, då personen är medveten om omvärlden, men inte kan producera reaktioner; samt medicinskt koma som initieras av läkemedel.

4.2.6 Definiera de neurala nätverk som förknippas med vilotillstånd, d.v.s. att inte vara aktivt involverad i någon uppgift

Neurala nätverk som är aktiva under vilotillstånd, eller då man inte gör någonting kallas för DMN (default mode network). Det består anatomiskt av det frontoparietala nätverket och innefattar mediala prefrontalcortex, cortex cingularis posterior, precuneus, samt gyrus angularis. Förutom att vara aktivt vid passivitet är DMN också det som utgör grunden för självmedvetenhet och uppfattningen om jaget. Det är också aktivt då man minns det förflutna och tänker på framtiden, samt då man tänker på andra.

4.3 Uppmärksamhet

4.3.1 Förklara hur uppmärksamhet (attention) selektivt filtrerar sensorisk input till hjärnan

Uppmärksamhet är då hjärnan medvetet eller omedvetet fokuserar på ett internt eller externt stimulus och därmed försummar andra stimuli. Det finns olika teorier kring hur information processas för att nå hjärnan. Då det är få stimuli, kan mycket processas och nå medvetandet, men då antalet stimuli ökar måste fler stimuli nedprioriteras för att fokus ska hamna på det viktiga. Tidiga teorier föreslog att ”oviktiga” stimuli filtreras bort tidigt i inputkedjan, för att sedan ersättas av en modell där input filtreras bort först efter att stimuli har genomgått högre processning. Sedan föreslås en mer flexibel modell där vissa ”viktiga” inputs når medvetande även från bortfiltrerade kanaler, till exempel då ens namn nämns i konversationer man inte lyssnar på (cocktail party effect).

4.3.2 Definiera skillnaden mellan overt/kovert och endogen/exogen uppmärksamhet

Endogen uppmärksamhet
Då en individ medvetet flyttar sin uppmärksamhet till ett specifikt stimulus.

Exogen uppmärksamhet
Då en individ riktar uppmärksamhet mot ett stimulus som i förhållandet till miljön automatiskt attraherar uppmärksamhet.

Overt uppmärksamhet
Då huvudet orienteras mot ett visuellt eller auditivt stimulus för att öka perceptionen.

Kovert uppmärksamhet
Då uppmärksamhet riktas mot ett stimulus utan att röra på huvudet eller ögonen

4.3.3 Ge ett exempel på bristande uppmärksamhetskontroll och hur det visar sig hos en patient

Bristande uppmärksamhetskontroll uppkommer då en person har lesioner i parietalcortex och oftast på höger sida. Detta leder till hemispatial neglect som innebär att då en person utsätts för stimuli på båda sidor, kommer endast stimuli på höger sida registreras. Detta kan visa sig som att endast halva ansiktet rakas, sminkas eller att endast halva tallriken med mat äts. Vid tester då patienter får se bilder och återskapa eller på andra sätt påverka bilden kommer den ena sidan av bilden inte färdigställas.

4.3.4 Förklara utmaningarna med att konceptualisera uppmärksamhet som resultatet av en ”executive controller”

Ett problem med en ”executive controller” är att uppmärksamhet inte verkar styras av ett anatomiskt definierbart område och att de områden som är aktiva vid omdirigeringar av uppmärksamheten är vitt spridda. En funktionell definition av en excutive controller skulle också innebära att det finns en exekutiv controller som styr vilken information som är viktig. Vidare skulle ett system som styr uppmärksamhet behöva få input från alla sensoriska system, ta minnet i åtanke och integrera detta med individens rådande känslor och motivation. Detta system skulle också behöva ha förmågan att rikta hela hjärnans processkraft till ett specifikt stimuli i vilken del av rummet eller tiden som helst. Därmed skulle ett sådant system behöva innefatta hela hjärnan och resten av nervsystemet.

4.4 Minne

4.4.1 Definiera skillnaden mellan deklarativt och icke-deklarativt minne

Deklarativt minne är minnen som kan återkallas medvetet och återberättas, till exempel information eller händelseförlopp. Icke-deklarativt minne är motsatsen, det vill säga minnen som inte kan återkallas medvetet eller återberättas. Exempel på icke-deklarativa minnen är hur man utför olika färdigheter som att spela ett instrument eller olika associationer mellan stimuli och föremål.

4.4.2 Definiera olika typer av minne baserat på tid

Omedelbart minne – Minnen som lagras i någon eller några sekunder för att kunna återkallas direkt.
Korttidsminne – Minnen som lagras och kan manipuleras i sekunder eller minuter medan de används för att slutföra en uppgift eller uppnå ett mål.
Långtidsminne – Minnen som kan lagras i dagar eller år, upp till hela livet. Detta gäller viktig information eller information som repeterats in. Dessa minnen är ett resultat av förändringar i synapser, som orsakas av genuttryck, proteinsyntes och andra typer av plasticitet.

4.4.3 Förklara hur tidigare erfarenheter, sammanhang och motivation påverkar minnesfunktionen

Tidigare erfarenheter, motivation och sammanhang ökar alla förmågan att komma ihåg information. Då man tidigare har utsatts för ett stimuli, även om det är omedvetet, kommer man komma ihåg det bättre nästa gång man utsätts för det. Vidare ökar motivation inlärningsförmågan då man bättre kommer ihåg information som är

relaterad till målet man har motivation för. Sist ökar sammanhang förmågan att minnas då man kan korrelera information till olika sammanhang och associationer och därmed öka sin kapacitet för att minnas.

4.4.4 Förklara hur betingning, både klassisk och operant, leder till inlärning

Betingning är genererandet av en respons genom att koppla ett stimulus med ett annat stimulus som normalt genererar den önskade responsen. **Klassisk betingning** är när en medfödd reflex modifieras genom att koppla dess normala utlösare med ett annat stimulus. Genom upprepad association kommer tillslut det orelaterade stimulit utlösa reflexen. **Operant betingning** innebär en förändrad trolighet av en beteenderespons då responsen associeras med antingen en belöning eller ett straff. Då en belöning inte lägre ges vid responsen, kommer betingningen att försvinna och troligheten att responsen produceras återgår till sitt ursprung.

4.4.5 Diskutera skillnaden mellan att vara "glömsk" och att ha "amnesi"

Glömska är en nödvändig process då hjärnan filtrerar bort oanvänd information, eller information som anses oviktig. Detta är nödvändigt för att kunna bibehålla och framhäva den viktiga informationen som sparas i minnet. **Amnesi** är ett neuropatologiskt tillstånd då en person inte kan bilda nya minnen, eller har svårt att återkalla gamla minnen.

4.4.6 Förklara hippocampus roll i det deklarativa minnet, och hur det skiljer sig från långtidslagring i kortikala områden

Hippocampus är viktig för att bilda nya deklarativa minnen, då denna struktur är mer aktiv då försökspersoner skapar deklarativa minnen och lesioner i hippocampus och närliggande strukturer kan leda till en minskad förmåga att bilda nya minnen (anterograd amnesi). Således är aktivering av hippocampus och närliggande kortikala områden viktig för att överföra deklarativ information till långtidsminnet. Hur starka dessa minnen är beror i sin tur på de förändringar i neuronala kretsar som ligger till grund för deras inkodning i hjärnan.

Långtidslagring i hjärnan är utspridd över stora kortikala områden, istället för lokaliserad till en specifik struktur. Detta nätverk verkar vara mycket stort och utbrett, då det inte störs av lokala lesioner i cortexområden. Dock verkar mer komplexa minnen kräva större kopplingar mellan olika delar av cortex för att lagras och återkallas.

4.4.7 Definiera åldersrelaterade förändringar i hjärnans morfologi, och ge exempel på relaterade effekter på kognition

Hjärnans massa är högst under det tidiga vuxenlivet, men minskar sedan successivt med åldern. På samma sätt minskar också antalet synapser i hjärnan med åldern, även om antalet neuron inte minskar nämnvärt. Detta innebär att det är minskade kontakter mellan neuron som också står för den minskade massan. Det minskade antalet kontakter innebär att äldre människor har på grund av detta sämre förmåga till att göra associationer och komma ihåg minnen.

4.5 Emotioner

4.5.1 Definiera termen "emotion" baserat på aktuell vetenskaplig litteratur

Emotioner definieras som subjektiva känslor, fysiologiska svar och beteenden som gör det möjligt att reagera adaptivt på yttre och inre stimuli.

4.5.2 Förklara skillnaden mellan emotionell ”arousal” och ”valens”

Arousal och valens är två fundamentala delar av emotioner. Arousal är hur starkt det kroppsliga svaret på en subjektiv känsla är, där starka känslor som ilska eller ångest framkallar starka kroppsliga responser. Valens är istället huruvida den subjektiva känslan är positiv eller negativ. Positiva känslor med starka svar kan till exempel vara glädje, medan negativa känslor med starka svar till exempel kan vara ångest. Dessa två påverkar varandra och ligger till grund för hur en emotion upplevs.

4.5.3 Ge exempel på flera olika kategorier av emotioner

Glädje, sorg, ilska, rädsla, avsky och förvåning.

4.5.4 Diskutera det limbiska systemets och amygdalas roll i kontrollen av emotioner

Det limbiska systemet är delaktigt i att kontrollera uttryck av emotioner. Till limbiska systemet hör orbitala och mediala prefrontalcortex, amygdala, thalamus, hypothalamus och ventrala striatum (nucleus accumbens). I detta är det amygdala som fungerar som det integrativa centret, där känslor, känslomässigt beteende och motivation används för att producera emotionella reaktioner.

4.5.5 Ge exempel på studier som pekar på amygdala som ett nav för inlärning av rädsla

Klüver och Bucy genomförde en studie, där de tog bort stora delar av mediala temporalloberna i rhesusapor, vilket resulterade i en avsaknad av naturliga emotionella beteenden. Dessa beteenden kunde även produceras genom att bara ta bort amygdala. I en annan studie togs amygala bort från ena sidan av hjärnan i rhesusapor och chiasma opticum delades, så att de båda synfälten delades. Då ett stimuli som normalt skulle producera en rädslereaktion i aporna presenterades i den sidan av synfältet som projicerade till den intakta amygdala, producerades en naturlig respons. När stimulit istället presenterades i den sidan som inte projicerade till en amygdala, uppvisade aporna ett beteende likt de i Klüver och Bucy. En annan studie visade att då råttor tränades till att associera en ljudton till elstötar, kunde denna koppling upprättas även om kopplingar mellan corpus geniculatum mediale (CGM) och hörselcortex förstörs, men associationen kan inte upprättas då banor mellan CGM och amygdala bryts. Amygdala är central i upprättande av rädsla och denna inlärning är mycket snabb. Utsläckning av rädsla är långsammare och kräver aktivitet i frontalloberna som hämmar amygdala.

4.5.6 Definiera hur neurala mekanismer bakom beroendeproblematik och PTSD överlappar med strukturer av central betydelse för emotioner

4.5.6.1 PTSD

PTSD är ett resultat av traumatiska upplevelser och leder till bland annat återupplevande av händelsen, undvikanden av stimuli och situationer, överspändhet,

samt kognitiva och affektiva symptom. Vid PTSD syns en överaktivitet i amygdala och en underaktivitet i frontalloberna. Man kan också se en minskad volym av hippocampus och amygdala i patienter med PTSD.

4.5.6.2 Beroende

Limbiska systemet kan signalera om möjliga belöningar eller bestraffningar, samt stimulera aktivering av motorprogram som syftar till att få belöning och undvika bestraffning. Då beroendeframkallande substanser intas, kan dessa verka på limbiska systemet och förändra dess funktion. Detta sker genom att förändra hur dopamin påverkar neuromodulatoriska signaler i ventrala delar av basala ganglierna. Kortikal input från amygdala, hippcoampus och orbitofrontal-, anterior cingulate-, samt temporalcortex går till ventrala striatum (nucleus accumbens), som projicerar till ventrala pallidum och sedan vidare till mediodorsala kärnan i thalamus. Mediodorsala thalamus projicerar sedan tillbaka till limbiska cortex. Nucleus accumbens får modulatoriska signaler från dopaminerga neuron i ventrala tegmentalarean (VTA). Beroendeframkallande substanser påverkar VTA genom att aktivera den, eller förlänga dess aktivering. Detta leder till medium spiny neurons (MSNs) i nucleus accumbens har starkare svar på excitatoriska inputs från kortikala områden. Dessutom projicerar de dopaminerga neuronen direkt till de kortikala områdena. Glutaminerga neuron från de basolaterala delarna av amygdala projicerar också direkt till cortex. Då denna krets (mesolimbiska banan) aktiveras leder det till positiva känslor av belöning och beteenden förstärks, detta sker vid positiva beteenden och intag av beroendeframkallande medel. Vid långvarigt bruk leder detta till ökad dopaminresistens, vilket producerar stressresponser och drogsug, såväl som abstinens.

4.6 Att tänka, planera, och fatta beslut

4.6.1 Förklara vilken roll "exekutiva funktioner" eller "kontrollsystem" har i hjärnan

Exekutiva funktioner, eller kontrollsystem är system som justerar kognitiva funktioner till miljön inuti organismen, samt miljön som organismen befinner sig i.

4.6.2 Definiera betydelsen av orbitofrontala kortex för upplevelsen av subjektivt värde

Orbitofrontalcortex (OFC) får input från alla sensoriska modaliteter, men har inga projektioner till motoriska system, vilket tyder på att OFC projicerar till områden som väljer och utför beteenden. Vidare får OFC input från hippocampus och närliggande regioner som är delaktiga i lagring och återkallning av minnen, vilket tyder på att tidigare erfarenheter används för att bedöma värdet av olika alternativ. Sist får OFC projektioner från dopaminerga neuron i mesencephalon (mesocortikala banan), vilket hjälper till att bilda associationer mellan föremål, handlingar och deras konsekvenser. OFC tar även subjektivt värde i åtanke vid ett val och inte bara de sensoriska värdena. Vid alternativ som är i enlighet med de personliga preferenserna har OFC en hög fyrningstakt, men en minskning av aktiviteten i OFC är förknippat med mindre subjektivt värde trots att det sensoriska värdet är konstant.

4.6.3 Definiera betydelsen av dorsolaterala prefrontala kortex för att kunna växla mellan att värdera och agera

Dorsolaterala prefrontalcortex (DLPFC) kommunicerar med OFC, cortex cinguli, premotorcortex och parietala cortex associerat med uppmärksamhet. DLPFC skapar reglerna för ett mål och styr beteendet mot målet. Genom att flera olika input och output kan DLPFC koppla ihop olika stimuli med olika responser, vilket genererar olika beteenden och således kontrollerar DLPFC andra processer och skapar flexibilitet i beteenden. DLPFC är även viktigt för arbetsminne och aktiveras av stimuli, dessa celler fortsätter sedan vara aktiva efter att stimulit försvunnit, tills man är färdig med arbetsminnet.

4.6.4 Definiera ACC:s roll när det gäller att lära sig av konsekvenser

Anterior cortex cinguli identifierar både faktiska och fiktiva konsekvenser och signalerar hur stora belöningarna respektive de uteblivna belöningarna blev. Dessa signaler påverkar sedan aktiviteten i DLPFC och förändrar därmed beteenden så att beteenden är i linje med de största belöningarna. ACC aktiveras även när konsekvenser är oväntade eller överraskande, ger användbar information, ger ny information om andra individer, samt om de orsakar smärta. Således avgör ACC vad som är säkert och inte och justerar beteenden i enlighet med detta. ACC är även delaktig då det finns konflikter i den sensoriska inputen till vilket beteende som ska produceras. Då ett beteende som producerats utförs fel skickar ACC en feed-backsignal om detta och korrigerar därmed framtida beteenden.

4.6.5 Ge exempel på inhibitorisk kontroll i ventrolaterala prefrontala cortex

Ventrolaterala prefrontala cortex är aktivt då beteenden måste avbrytas och inhiberas. Till exempel då man ska byta mellan två beteenden och det första beteendet måste inhiberas för att det andra ska kunna utföras korrekt, eller när man under en syssla utsätts för ett stimuli som signalerar att beteendet ska avslutas eller inte utföras.

4.6.6 Förklara hypotesen om främre insula som ”somatisk markör”

Anterior insula får afferent information om processer och tillstånd i kroppen som temperatur, törst, hunger, smärta, trötthet etc. Förutom att få viceral input får anterior insula även input från ACC, inferiora temporalloben, PFC, OFC, centrala nucleus i amygdala, och hippocampus. Då många känslor är kopplade till somatiska tillstånd, kan dessa responser produceras av emotioner; det är dessa responser som är somatiska markörer.

4.6.7 Ge exempel på hur en skada i posteriora cingulum kan förändra självrelaterad kognition

Posteriora cingulum (PCC) är en del av vilonätverket (default mode network), som är mest aktivt då vi är passiva, autobiografiska upplevelser, självreferenser och självreglering, samt är viktigt för att skapa det som uppfattas som jaget. Då detta skadas kan självuppfattning förändras och det kan bli svårt att skilja på jaget i förhållande till externt stimuli, som till exempel schizofreni. Vid alzheimer är PCC en av de första strukturerna som degenereras, vilket medföljer en nedsatt förmåga att återkalla självbiografiska minnen.

4.7 Tal och språk

4.7.1 Diskutera fördelen med att språkfunktionen är lateraliserad i hjärnan

Genom att lateralisera områden i hjärnan skapas en bättre fördelning av komplexa och samtidiga funktioner. Detta innebär en bättre effektivisering och specialisering av hjärnan.

4.7.2 Förklara varför sensorisk och motorisk funktion inte är tillräcklig för språkrepresentation

Då språk är uppbyggt av produktion och tolkning av symboler, snarare än ljud och hörsel eller skrift och läsförmåga krävs mer avancerade nätverk än att motta sensorik och producera motorik. Vidare är språk komplext och uppbyggt av grammatik, ordföljder och prosodi (varierande ton, intensitet, tryck och rytm) som i olika kombinationer skapar olika betydelser och används i alla modaliteter.

4.7.3 Ange skillnaden mellan motorisk och sensorisk afasi och hur de relaterar till Brocas eller Wernickes områden

Motorisk afasi innebär att en individ har svårt att producera språk, men fortfarande har förståelse för språket och vet vad denne vill säga. Detta orsakas av skador i Brocas area i vänstra frontalloben. Sensorisk afasi innebär svårigheter att förstå språket och innebörden av det som sägs, även om man fortfarande kan producera språk. Detta är associerat med skador i Wernickes area i posteriora temporalloben. Till exempel kan en person med Brocas (motorisk) afasi producera språk som är någotsånär förståeligt, men orden kan vara långsamma, stavelser eller ord kan upprepas och meningar kan sakna grammatik. Vid Wernickes (sensorisk) afasi kan individen istället prata på ett normalt sätt, men sakna innebörd och sammanhang i det som sägs.

4.7.4 Förklara hur Wada-testet och användning av takistoskop används för att testa språkets lateralisering i hjärnan

Wada-testet innebär att ett kortvarigt anestetikum injiceras i den vänstra carotiden och därmed att den vänstra sidan av hjärnan tillfälligt sövs. Samtidigt ska patienten utföra en verbal uppgift och då språket är lateraliserat till vänster sida leder detta till afasi. Takistoskop kan användas för att kontrollera lateraliseringen genom att ge instruktioner som riktas till hjärnhalvorna var för sig. Då de riktas till den icke-dominanta sidan kan språket vara fördröjt, eller uppvisa andra skillnader mot den dominanta hjärnhalvan.

4.7.5 Förklara vilka olika språkproblem som kan förväntas från vänster- och högersidiga skador i Brocas respektive Wernickes område

Då man har en skada i Brocas area kan man förvänta sig icke-flytande afasi, det vill säga att personen har svårt att producera ord, då den motoriska aspekten av språk inte fungerar, samt att den grammatiska strukturen inte är korrekt. Vid skador i Wernickes area har man svårt för hörförståelse, att förstå det talet man hör eller tar emot, samt svårt att tolka innebörden av det man själv säger. Detta ger flytande afasi, där en ström av ord kan produceras, men de behöver inte ha sammanhang, vara relaterade eller ens vara riktiga ord. Vid högersidiga skador kan aprosodi uppkomma, vilket innebär att

individer kan ha svårt att producera, urskilja och förstå skillnader i språk som beror på tonfall, betoning och rytm.

4.7.6 Definiera den kritiska perioden för neural utveckling av språkförmågor

Den kritiska perioden är tidigt i barnets utveckling, då de neuronala nätverken som behövs för språk bildas och moduleras. Denna period är innan 7 års ålder och innebär att barn som börjar lära sig ett språk innan 7 års ålder kommer ha en språkförmåga och flyt som liknar de som har språket som modersmål.

4.7.7 Ange skillnaden mellan afasi och dyslexi

Då afasi är en nedsatt förmåga med att förstå eller producera språk och främst talat språk, är dyslexi en nedsatt förmåga att processa språkljud och att översätta visuell och auditiv information mellan de två modaliteterna. Således leder det till svårigheter med att skriva, stava, läsa och kastar lätt om bokstäver. Man kan också har svårigheter med att lagra, tolka och snabbt plocka fram språkljud. Hos individer med dyslexi är aktiviteten i visual word form area (VWFA) minskad jämfört med individer utan dyslexi. Detta innebär att individer med dyslexi har problem med helordsläsning och istället måste ljuda fram varje bokstav för att förstå ett ord.

4.8 Nueropsychofarmakologi

4.8.1 Redogör för dopaminhypotesen samt verkningsmekanismerna för antipsykotika inklusive typiska och atypiska och deras biverkningar

4.8.1.1 Dopaminhypotesen

Dopaminhypotesen menar att orsaken till schizofreni är överproduktion av dopamin i hjärnan. Denna slutsats drogs till följd av att substanser som ökar dopaminfrisättning kan inducera psykos och dopaminantagonister är antipsykotiska. Denna hypotes har sedan modifierats till att schizofreni orsakas av överaktivitet i mesolimbiska systemet och underaktivitet i mesokortikala dopaminsystemet.

4.8.1.2 Typiska antipsykotika

Typiska antpsykotikum har hög affinitet för D2-receptorer och låg affinitet för övriga receptorer. De har även antiemetisk effekt, hög risk för extrapyramidala biverkningar (motoriska biverkningar, parkisonism) och hjälper inte mot negativa symptom. Typiska antipsykotika har ett väldigt snävt terapeutiskt intervall då det krävs minst 70% D2-blockering, men uppkommer biverkningar vid 80%.

4.8.1.3 Atypiska antipsykotika

Atypiska antipsykotika blockerar förutom D_2-receptorer även andra receptorer som 5-HT_{2A}-receptorn. De kan ha effekt på terapiresistenta patienter och på negativa symptom. Definitionen på atypiska antipsykotika är att de är antipsykotiska, men saknar extrapyramidala biverkningar (egentligen endast klozapin som uppfyller detta då resten ger extrapyramidala biverkningar vid höga doser). Klozapin har hög affinitet för 5-HT_{2A} och D4, och medel för D_2 bland annat, den aktiverar även NMDA-receptorn. Klozapin ger god antipsykotisk effekt vid 40% blockering av D_2-receptorn. Klozapin har effekt på terapiresitenta patienter och hjälper mot positiva, negativa och kognitiva symptom. Biverkningarna är antikolinerga, sedation och salivation; agranulocytos; myocardit och viktökning.

4.8.1.4 Biverkningar

Förutom extrapyramidala biverkningar, ger blockad av D_2-receptorer i tuberoinfundibulära banan till hyperprolaktinemi, vilket ger gynekomasti (svullna bröst, laktation och smärta). Andra biverkningar är sexuella biverkningar som minskad libido och erektions- eller ejakuleringsproblem (blockad av dopamin, muskarin och alfareceptorer); Sedering och trötthet (histaminantagonism); dimsyn och ökat intraockulärt tryck; muntorrhet och torra ögon; förstoppning och urinretention (Muskarinblockad); ortostatisk hypotension (alfa 1-blockad); övervikt, hjärt-kärlsjukdomar, arytmier och malignt neuroleptikasyndrom.

4.8.2 Diskutera olika argument som talar för respektive mot monoaminhypotesen

Monoaminhypotesen menar att depression beror på funktionell brist av monoaminer. Den bygger på att läkemedel som ökar monoaminer är antidepressiva och att läkemedel som minskar serotonin och noradrenalin kan ge depressiva symptom. Det som talar mot hypotesen är att antidepressiva läkemedel ökar monoaminer direkt, men att den antidepressiva effekten kommer först efter flera veckor. Man har inte heller kunnat mäta att deprimerade har förändrade nivåer av monoaminer.

4.8.3 Förklara verkningsmekanismerna och biverkningar för antidepressiva inklusive SSRI, TCA och ketamin, akuta och kroniska effekter, tidsförhållanden för terapeutisk effekt

4.8.3.1 SSRI

SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) verkar genom att blockera serotonintransportörer i synapser. Detta leder till att det finns mer serotonin i synapsklyftan, som ger starkare effekt. SSRI har låg toxicitet, men effekt uppnås först efter 2-4 veckor. SSRI ger biverkningar som illamående, aptitstörningar, huvudvärk, sömnstörningar, nervositet och ångest, viktökning och trötthet. De kan också ge sexuella biverkningar. SNRI är liknande SSRI, fast blockerar noradrenalintransportörer också. De används då SNRI inte fungerar vid måttlig till svår depression. Biverkningarna är liknande, men de är mer toxiska och kan vid överdos ge kardiotoxicitet och krampanfall. Överaktivitet i serotoninsignallering kan ge serotonergt syndrom, som ökad neuromuskulär aktivitet (termor, muskelryckningar, stelhet), ökad autonom aktivitet (hypertermi, takykardi, svettning), samt mental påverkan (agitation, hypomani, ångest) som kan vara ett livshotande tillstånd.

4.8.3.2 TCA

TCA (tricykliskt antidepressiva) blockerar återupptag av serotonin och noradrenalin, precis som SNRI. Dock har de även antimuskarinerg och antihistaminerg effekt, vilket ger de biverkningar som TCA har. Detta innefattar muntorrhet, obstipation, ackommodationsstörningar, viktuppgång, trötthet och urinretention. TCA är även mycket toxiska vid överdos och ger kramper, arytmier och kardiotoxicitet.

4.8.3.3 Ketamin

Ketamin används vid svår behandlingsresistent depression i kombination med SSRI eller SNRI. Ketamin har en snabb effekt på några timmar och verkar genom att det är en NMDA-receptorantagonist. Ketamin är beroendeframkallande och kan ge hallucinationer. Ketamin har övergående biverkningar som är dissociation, yrsel,

illamående, trötthet, huvudvärk, domningar, försämrad smak, förhöjt blodtryck, oro och illamående.

4.8.4 Identifiera farmakologisk behandling av bipolär depression, litium och alternativ till litium.

Litium verkar humörstabiliserande, men har ett väldigt smalt terapeutiskt fönster, vilket innebär att man måste använda höga doser för att få effekt, vilket ger mycket biverkningar. Istället används antidepressiva läkemedel mot depressiva episoder. Atypiska antipsykotika eller antiepileptika används för att behandla maniska episoder. Även benzodiasepiner och ketamin kan användas för att behandla symptom som tillkommer vid bipolär depression som ångest och sömnsvårigheter.

4.8.5 Förklara verkningsmekanismen för olika lugnande/hypnotiska/ångestdämpande preparat (bensodiazepiner, bensodiazepinlika, antihistaminer, SSRI, etc.), verkningsmekanismer, farmakokinetik samt beroende, tolerans och abstinens.

4.8.5.1 Benzodiasepiner

Korttidsverkande benzodiasepiner binder till $GABA_A$-receptorn och ökar allostert receptorns affinitet för GABA, vilket leder till ökad respons. Benzodiasepiner är i hög grad beroendeframkallande och toleransframkallande. Andra biverkningar är ataxi, förvirring hos äldre, samt minskning av REM och deltasömn.

4.8.5.2 Benzodiasepinlika läkemedel

Benzodiasepinlika läkemedel binder till ett annat ställe på GABA-receptorn än benzodiasepiner, men ändå nära där benzodiasepiner binder. Likt benzodiasepiner facilieterar benzodiasepinlika läkemedel GABA-receptorn. Biverkningar är beroende och minnesstörningar, men ingen toleransutveckling, eller påverkan på sömncykeln.

4.8.5.3 Antihistaminer

Antihistaminer är sömninducerande inom 30-60 min genom att de verkar antagonistiskt till histamin, som är en vakenhetstransmittor i hjärnan. Antihistaminer kan ge dagtrötthet och restless legs (krypningar eller domningar i benen).

4.8.5.4 Melatonin

Melatonin är kroppens egna sömnhormon, som kan ges som depåtabletter, vilket ger förlängd frisättning. Det reglerar dygnsrytm och inducerar sömn inom 30-60 minuter. Melatonin har få biverkningar, men melatoninreceptoragonister kan vara levertoxiska.

4.8.5.5 Ångestdämpande

För komplicerade ångestsyndrom ges antidepressiva, se 4.8.3. Man kan även använda $5\text{-}HT_{1A}$-agonister som har en effekt inom dagar-veckor. Man ka även ge antiepileptika eller neuroleptika. Vid akut ångest används istället långtidsverkande benzodiasepiner då dessa ger en snabb effekt, men dessa är inte för långtidsbehandling av ångest. Skillnaden mellan korttids- och långtidsverkande benzodiasepiner är att korttidsverkande har en hög potens och en kort halveringstid, medan långtidsverkande har en låg potens och en lång halveringstid. Den långa halveringstiden uppnås genom aktiva metaboliter, där nedbrytningsprodukter av det ursprungliga läkemedlet också har effekt.

4.8.5.6 Sedativa läkemedel

För sedering används oftast H_1-antagonister. Man kan även använda klometiazol vid behandling av alkoholabstinens; delirium, tremens och alkoholinducerad hallucination. Man tror att klometiazol har en benodiasepinlik verkningsmekanism.

4.8.6 Redogör för antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, valproat, etosuximid, etc.), verkningsmekanismer, farmakokinetik och biverkningar

Antiepileptiska läkemedel hämmar den abnormala aktiviteten i hjärnan, snarare än att försöka rätta till den bakomliggande orsaken. Det finns olika verkningsmekanismer för antiepileptika: Facilitering eller potentiering av GABA-transmission via alloster facilitering (benzodiasepiner), inhibering av GABA-transaminas, samt inhibering av GABA-transportörer. En annan verkningsmekanism är inhibering av spänningsberoende natriumkanaler och därmed minska neurons excitabilitet. De blockerar selektivt aktiva natriumkanaler, likt lokalanestetika, detta gör att de inhiberar den högfrekventa aktiveringen vid onormal aktivitet utan att påverka den lågfrekventa, normala aktiviteten. Ytterligare en verkningsmekanism är at blockera kalciumkanaler, vilket minskar neuronens excitabilitet och frisättning av neurotransmittor. Biverkningar varierar beroende på läkemedlens verkningsmekanism: Karbamazepin ger sedation, ataxi, dimsyn och vattenretention. Fentyoin ger ataxi, vertigo, tandköttshypertrofi, hirsutism och anemi. Valproat ger illamående, håravfall och viktuppgång. Etosuximid ger illamående, anorexi, humörförändringar och huvudvärk.

4.8.7 Förklara den centralstimulerande roll som amfetamin, kokain och nikotin har med avseende på farmakologiska effekter, verkningsmekanismer, missbruk av centralstimulerande medel och abstinens

4.8.7.1 Amfetamin

Amfetamin stimulerar frisättning av dopamin och hämmar återupptag av noradrenalin och dopamin och pumpar ut dessa istället för in. Effekter av amfetamin inkluderar eufori, hyperaktivitet, ökad sexlust, ökad mental förmåga, förhöjd vakenhet, minskad aptit och ticks. De kan också ge oro, ångest och depression vid långvarig användning. Amfetamin ger viss toleransutveckling och starkt psykologiskt beroende. Det ger också plågsam dysfori vid abstinens.

4.8.7.2 Kokain

Kokain blockerar återupptag av dopamin till neuron, så att dopamin istället pumpas ur neuronet. Det ger eufori, ökad mental kapacitet och hyperaktivitet. Kokain ger starkt psykologiskt beroende

4.8.7.3 Nikotin

Nikotin är en kolinerg nikotinreceptoragonist på dopaminneuron. Det ger eufori, ökad koncentrationsförmåga och dämpar oro. Nikotin ger både psykologiskt och fysiskt beroende, samt tolerans genom att fler nikotinreceptorer bildas. Nikotinabstinens innefattar yrsel, koncentrationsproblem, ökad irritabilitet, sömnsvårigheter och ökad hosta.

4.8.8 Identifiera de centrala och perifera effekterna av alkohol och farmakologiska behandling av alkoholberoende och abstinens.

Alkohol verkar genom att binda till $GABA_A$-receptorn och glycinreceptorer, blockerar spänningskänsliga kalciumkanaler och jonotropa glutamatreceptorer, samt aktivera kaliumkanaler. Detta har lugnande effekter både centralt och perifert. Alkoholberoende kan behandlas med disulfiram, som blockerar acetaldehyddehydrogenas, vilket ger obehagliga biverkningar vid alkoholintag och betingar negativa upplevelser med alkohol, acamprosat som minskar alkoholbegär genom att hämma NMDA-receptorer och modulera $GABA_A$ positivt. Naltrexon minskar euforikänslan av alkohol genom att blockera opioidreceptorer. Vid alkoholabstinens ges tiamin för att minska neurologiska effekter och risker för neurologiska skador, lugnande benzodiasepiner och klometiazol mot delirium tremens.

4.8.9 Redogör för verkningsmekanismerna och indikationer för antiemetika (H1-receptorhämmare, muskarinreceptorhämmare, 5-HT3 receptorhämmare, D2 receptorhämmare och NK1 antagonister)

4.8.9.1 H1-receptorhämmare

H1-receptorhämmare verkar genom att hämma H1-recptorn, vilket hjälper mot de flesta orsaker till kräkning, vissa kan även vara antimuskarina. De används mest mot åksjuka och deras biverkningar är sedering, huvudvärk, urinretention, muntorrhet och dimsyn.

4.8.9.2 Muskarinreceptorhämmare

Muskarinreceptorhämmare verkar genom att vara kompetetiva antagonister till muskarina M1-receptorer och hämmar afferenta signaler från mag-tarmkanalen till kräkningscentrum. De används vid åksjuka och postoperativt illamående. Biverkningar är sedation, muntorrhet, urinretention och dimsyn.

4.8.9.3 5-HT_3-receptorantagonister

De blockerar 5-HT_3-receptorn som medierar afferenta signaler från kemoreceptorer i mag-tarmkanalen. De används för att minska kräkningar framkallade av droger och kirurgi. Biverkningar är huvudvärk, förstoppning, rodnad och arytmier.

4.8.9.4 D2-receptorhämmare

D2-receptorhämmare är antagonister till D2-receptorer, som hämmar kemoreceptorer i tarmen. De används för att minska kräkningar framkallade av droger och kirurgi, men är ineffektiva vid åksjuka. Biverkningar är ofrivilliga rörelser och parkisonism.

4.8.9.5 NK1-antagonister

NK1-antagonister hämmar NK1-receptorer i hjärnan. De förstärker effekter av 5-HT_3-antagonister. De används vid illamående och kräkningar på grund av kemoterapi. Biverkningar är förstoppning, diarré, aptitlöshet, anorexi och buksmärtor.

5 Endokrinologi

5.1 Hypothalamus och hypofys

5.1.1 Förklara regleringen av hormonfrisättning från hypofysen inklusive hypotalamus-hypofysaxeln, feedback-reglering och skillnader mellan adeno- och neurohypofys (S3, S4)

Hormonfrisätthing från hypofysen regleras av hypotalamus, som frisätter frisättningshormoner till hypofysen via hypofysens portakretslopp. Förutom att frisättning av hypofyshormoner regleras av hypothalamus, regleras de även genom feed-backinhibering via hypothalamus-hypofysaxeln. Från adenohypofysen frisätts tillväxthormon (GH) oh prolaktin från acidofila celler, samt adenocorticotropt hormon (ACTH), thyroideastimulerande hormon (TSH), luteiniserande hormon (LH) och follickelstimulerande hormon (FSH) från basofila celler. För varje hormons reglering, se 5.1.3 Redogöra för struktur och biologiska effekter av hypofyshormonen TSH, ACTH, GH, prolaktin, ADH och oxytocin (S3, S4). Adenohypofysen och neurohypofysen har olika embryologiskt ursprung, där adenohypofysen kommer från ektoderm och neurohypofysen från neuroektoderm. Neurohypofysen innehåller axon från hypothalamus (nucleus suprachiasmaticus och nucleus paraventricularis), så kallade herringtrådar och pituicyter (modifierade gliaceller). Herringkropparna lagrar och frisätter hormoner genom neurokrin sekretion, de hormoner som frisätts är vasopressin (ADH) och oxytocin.

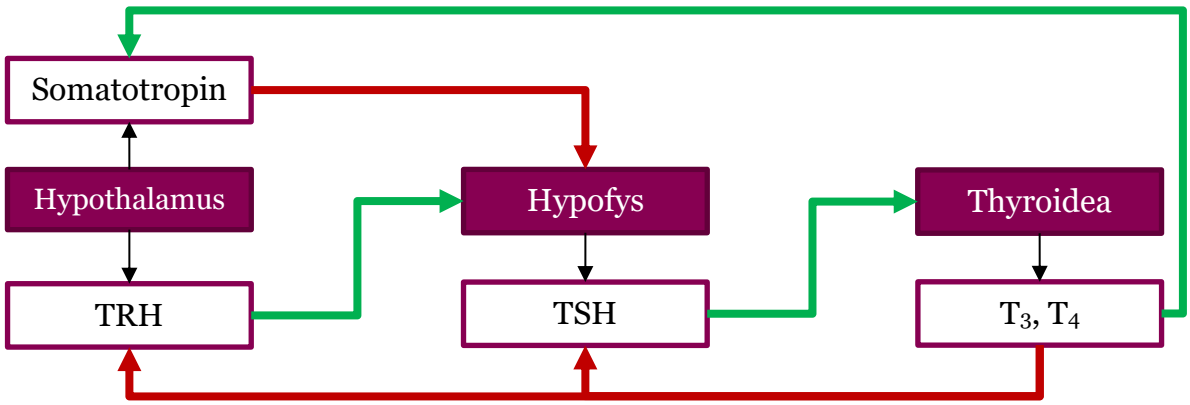
5.1.2 Redogöra för hypofysens portakretslopp (S3)

Hypofysens portakretslopp inleds i eminentia mediana, som är den första delen av infudibulum, som sitter i hypothalamus. Portavener för sedan blodet ner i adenohypofysen, där det finns ett till kapillärnätverk. Därefter dräneras blodet från hypofysen. Portakretsloppet innebär att hypofysen får en mycket högre koncentration av hormoner från hypothalamus, än om hormonerna hade frisatts till systemcirkulationen.

5.1.3 Redogöra för struktur och biologiska effekter av hypofyshormonen TSH, ACTH, GH, prolaktin, ADH och oxytocin (S3, S4)

5.1.3.1 TSH

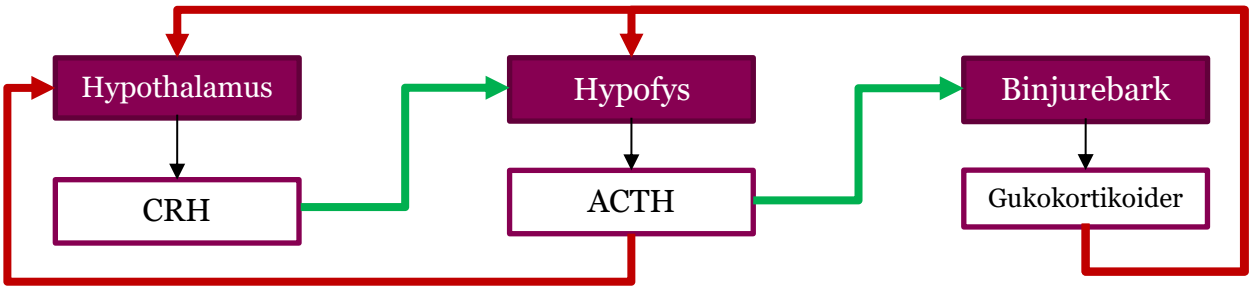
TSH är ett glykoprotein med 202 aminosyror, som stimuleras av TRH och hämmas till viss del av somatostatin. THS når gl. Thyroidea och stimulerar frisättning av thyroideahormon. Frisättning av TSH regleras via HPT-axeln:



TSH reglerar flera instanser av tyroideahormonproduktion: Cellens upptag av jod ökar, thyreoperoxidas och thyreoglobulin ökar, joderat thyreoglobulin endocyteras från follikeln, joderat thyreoglobulin protolyseras, T_3 och T_4 frisätts, samt thyroidea tillväxer.

5.1.3.2 ACTH

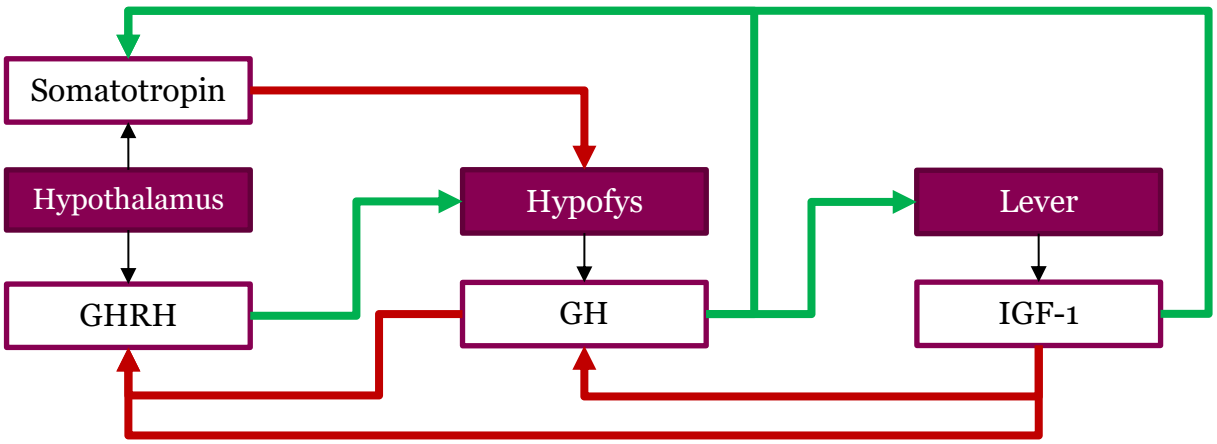
ACTH frisätts från hypofysen efter signalering av cortikotropine-releasing hormone (CRH) från hypothalamus, eller via signalering från vasopressin. ACTH är ett peptidhormon bestående av 39 aminosyror som bildas genom klyvning av pro-opio-melanocortin. ACTH har binjurebarken som målorgan och leder till frisättning av kortisol, androgener och aldosteron. Frisättning av kortisol är en viktig komponent i dygnsrytmens reglering, då det är högt på morgonen vid uppvaknande och sedan sjunker under dagen. Kortisol är ett viktigt hormon för att styra blodtryck, blodsocker, metabolism, vätskebalans, immunsystem och minne med mera. HPA-axeln reglerar frisättning av glukokortikoider från binjurebarken:



Frisättningen av CRH från hypothalamus kan regleras via olika typer av stress; samt fysiska, emotionella och biokemiska stimuli.

5.1.3.3 GH

Tillväxthormon frisätts från hypofysen efter signalering med GHRH (stimulerande) och somatostatin (inhiberande), därefter når GH målceller (fräst levern) som frisätter insulinlik tillväxtfaktor-1 (IGF-1). Tillväxthormon är ett peptidhormon med 191 aminosyror som frisätts pulsatilt och följer dygnsrytmen, med högre frisättning på natten. GH har mest anabola och metabola effekter som medieras av IGF-1, men även via direkta effekter av GH; dessa effekter innefattar ökad lipolys, ökad glukosfrisättning och vätskeretention. GH regleras via HPS-axeln:



5.1.3.4 Prolaktin

Prolaktin är ett peptidhormon som består av 198 aminosyror. Frisättningen inhiberas toniskt av dopamin, men kan även stimuleras av TRH och till viss del VIP. Prolaktin stimulerar mjölkfrisättning från- och utveckling av bröstkörtlar.

5.1.3.5 ADH

ADH (vasopressin) är ett peptidhormon bestående av 9 aminosyror som produceras i hypothalamus och frisätts från neurohypofysen. Frisättning av ADH stimuleras av hyperosmolalitet, lågt stimuli från baroreceptorer i hjärta och bulbus caroticus, angiotensin och sympatikusaktivering. ADH leder till antidiures, vasokonstriktion, ACTH-frisättning och trombocytaggregation.

5.1.3.6 Oxytocin

Oxytocin produceras i hypothalamus och är ett peptidhormon på 9 aminosyror (2 skiljer vrån ADH). Oxytocin har receptorer både centralt och perifert och leder till mjölksekretion vid amning, uteruskontraktion vid förlossning och modulerar socialt beteende.

5.1.4 Redogör för kliniska syndrom med över- och underfunktion av de olika hypofyshormonerna samt principer för hur man kan behandla dessa tillstånd (S3)

5.1.4.1 Underproduktion – hypofyssvikt

Underproduktion i hypofysen beror oftast på hypofysadenom, d.v.s. benigna tumörer i hypofysen, som trycker på den och då orsakar underproduktion av de olika hormonerna. Det kan även orsakas av andra typer av tumörer, inflammation och infektion, skador, medfödda förändringar, blödning, infarkt och till följd av strålbehandling. Hypofysadenom uppstår hos cirka 50 pers/miljon invånare/år och 70% är mellan 30 och 50 år. Det är vanligast med prolaktinom, eller att de är kliniskt inaktiva. Vid hypofysadenom är symptomen Inga alls, hypofyssvikt, synfältspåverkan, påverkan på kranialnerver, påverkan på hypothalamus, hydrocefalus eller likvorré. Kliniska undersökningar innefattar hormonanalyser, MRI/DT och synfältsundersökningar. Vid hypofyssvikt är det vanligast att få brist på ACTH, TSH, GH eller LH och FSH. Brist på ACTH leder till symptom som trötthet, led- och muskelvärk, ortostatism, buksmärtor och kräkningar, feber, hypoglykemi och blekhet. Brist på TSH leder till symptom som liknar hypotyreos. Brist på GH leder till kortväxthet, förändrad fettinlagring, minskad muskelmassa och benskörhet. Brist på LH och FSH leder till nedsatt reproduktionsförmåga. Brist på Prolaktin, ADH och oxytocin är mindre vanligt. Behandling av underproduktion i hypofysen är operation eller strålbehandling för hypofysadenom, samt läkemedelsbehandling med hypofyshormon-agonister.

5.1.4.2 Cushings syndrom

Cushings syndrom beror på ACTH-producerande hypofysadenom, eller av hyperkortisonemi av andra anledningar. Cushings syndrom leder till förändrad kroppsammansättning, med bukfetma, buffalo hump, moon-face, supraklavikulär utfyllnad och muskelatrofi. Det leder även till förändrad behåring, hypertoni, diabetes mellitus typ 2, benskörhet, psykiska symtom och blodpropp. Man kan även få hudförändringar i form av atrofi, striae, blåmärken och ökad pigmentering. Behandling är i form av operation, strålning och steroidsynteshämmare.

5.1.4.3 Akromegali

Akromegali uppstår till följd av GH-producerande hypofysadenom. Symptom är gigantism då et uppstår innan färdigväxt. Andra symptom är akral tillväxt och stakettänder, ledbesvär, mjukdelssvullnad som kan ge carpaltunnelsyndrom, snarkningar och grötigt tal; förtjockad hud, svettningar, huvudvärk, vätskeretention, hypertoni och diabetes typ 2. Akromegali behandlas med operation, strålning, somatostatin eller GH-receptorantagonister.

5.1.4.4 Prolaktinom

Prolaktinom är prolaktinproducerande hypofysadenom. Det leder till galaktorré (läckande av bröstmjölk) och hypogonadism. Hypogonadism innefattar utebliven och oregelbunden menstruation, infertilitet, impotens, gynekomasti och minskad kroppsbehåring och muskelmassa hos män. Prolaktinom behandlas primärt med dopaminagonister.

5.2 Thyroidea

5.2.1 Redogöra för thyreoideahormonernas struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av dess frisättning (S3)

5.2.1.1 Struktur, syntes och reglering

Thyroideahormon är modifierade aminer, som är tyrosin med jod adderat till dem. T3 har tre jod och T_4 har fyra, det finns även reverse T_3, som har tre jod på andra ställen än normalt T_3 och är då inte biologiskt aktiv. Produktion av tyroideahormon sker i follikelceller som stimuleras av TSH från hypofysen som i sin tur stimuleras av TRH från hypothalamus. Frisättning av TRH stimuleras av kyla, α-adrenerg stimulering (sympatikuspåslag) och östrogen. Frisättning av TRH hämmas av feed-backinhibition från TSH och thyroideahormon, svält, svår sjukdom, somatostatin, dopamin och glukokortikoider. Jod tas upp av follikelcellerna via natriuberoende co-transport och transporters sedan ut i follikeln via pendrin. Samtidigt frisätts thyroglobulin (kedjor av tyrosin) till follikeln. Tyrosinperoxidas, som är ett membranbundet enzym på follikelcellens apikala yta kommer därefter oxidera jodidjoner och addera dessa till tyrosin. Det kan då bildas monojodidtyrosin (MIT) och dijodidtyrosin (DIT), en MIT och en DIT kan sedan kopplas samman till T_3 eller revrse-T_3 och två DIT kan kopplas samman till T_4. Tyroidehormonerna lagras sedan i kolloiden, för att kunna återupptas i cellen och secerneras till blodet. Över 99% av thyroideahormon är sedan bundet till blodproteiner. Aktiviteten av tyroideahormon regleras även av olika enzymer som dejoderar eller omvandlar T_3 och T_4 till varandra, eller till inaktiva former.

5.2.1.2 Receptorer och effekter

Tyroideahormonerna tas upp av cellen via transportörer och till viss del diffusion och binder till intracellulära receptorer, det är främst T_3 som binder till receptorn och intracellulära enzym omvandlar T_4 till T_3. Det finns två typer av receptor, TRα och TRβ. Tyroideareceptorerna är transkriptionsfaktorer och deras effekter är även beroende av olika cofaktorer, som antingen kan stimulera eller hämma deras funktion. Då receptorn aktiveras transkriberas specifika gener, vilket leder till proteinsyntes. Effekten av tyroideahormon på receptorn beror på mängden cirkulerande hormon, transport över cellmembranet, intracellulär dejodinering och receptoruppsättning och kofaktorer. Tyroideahormoner är en tillväxtfaktor som behövs för normal tillväxt under fostertid och det tidiga livet, samt för CNS utveckling. Det är också metabola

hormon, som styr den basala ämnesomsättningen: Syrekonsumtion, värmeproduktion, glukoneogenes och glykogenolys, proteinmetabolism och lipidmetabolism. Tyroideahormon reglerar dessutom andra hormonsystem. Till exempel verkar de permissivt för β-adrenerga receptorer, vilket leder till att de behövs för normal hjärtfrekvens och slagvolym. Tyroidehormon stimulerar HPA-axeln och reglerar HPS-axeln, samt reglerar pulsatiliteten i HPG-axeln.

5.2.2 Redogör för de vanligaste sjukdomarna med över- och underfunktion i thyreoidea, samt principer för hur man kan behandla dessa tillstånd (S3)

5.2.2.1 Struma

Struma innebär förstorad sköldkörtel. Det kan både vara kombinerat med normal, över, och underproduktion av tyroideahormon. Cirka 10% av kvinnor har struma och struma utreds genom palpation, mätning av tyroideahormoner och vid behov finnålspunktion och DT.

5.2.2.2 Hyperthyreos

Hyperthyreos innebär överproduktion av thyroideahormon och beror oftast på Graves thyreotoxikos (autoimmun sjukdom), som 23/100000 har. Det kan även bero på toxiska (autonoma) noduli som blir självreglerande, subakut thyroidit och TSH-adenom. Symptom på hyperthyreos är avmagring trots ökad aptit, värmeintolerans och hjärtklappning. Man kan också få andfåddhet, oro tremor, muskelsvaghet, Diarré och trötthet. Vid Graves sjukdom kan man även få oftalmopati, vilket är en inflammation runt ögonen. Hyperthyreos kan behandlas med betablockad (symptom), thyreostatika (plus levaxin), radiojod och kirurgi. Diagnostik vid hyperthyreos innefattar lågt TSH och högt thyroideahormon, samt TRAK (TSH-receptorantikroppar).

5.2.2.3 Hypothyreos

Hypothyreos innebär underproduktion av thyroideahormon och cirka 4% av alla kvinnor över 50 får det. Den vanligaste orsaken är autoimmun thyroidit (Hashimotos sjukdom); annars kan det bero på jodbrist, annan thyroidit (infektionsrelaterad), hypofyssvikt, thorideaoperation eller radiojodbehandling, medfödd hypothyreos eller läkemedelsrelaterat. Brist på thyroideahormon leder till trötthet, frusenhet, viktuppgång, obstipation, ödem, nedsatt minne och depression, snarkningar och sömnapné, torrhet, mensrubbning, samt flackt EKG och bradykardi. Hypothyreos behandlas med tyroxin (T_4, levaxin). Vid långvarig, obehandlad hypotyreos kan man få myxödemkoma vid en utlösande faktor som infektion eller skada. Detta ger medvetslöshet, svaghet, bradykardi, hypotermi, hyponatremi, hypoventilation, hypoglykemi, ileus och ascites. Diagnostik vid automimmun hypothyreos syns högt TSH, låga thyroideahormon och antikroppar mot thyreoperoxidas (TPO-ak).

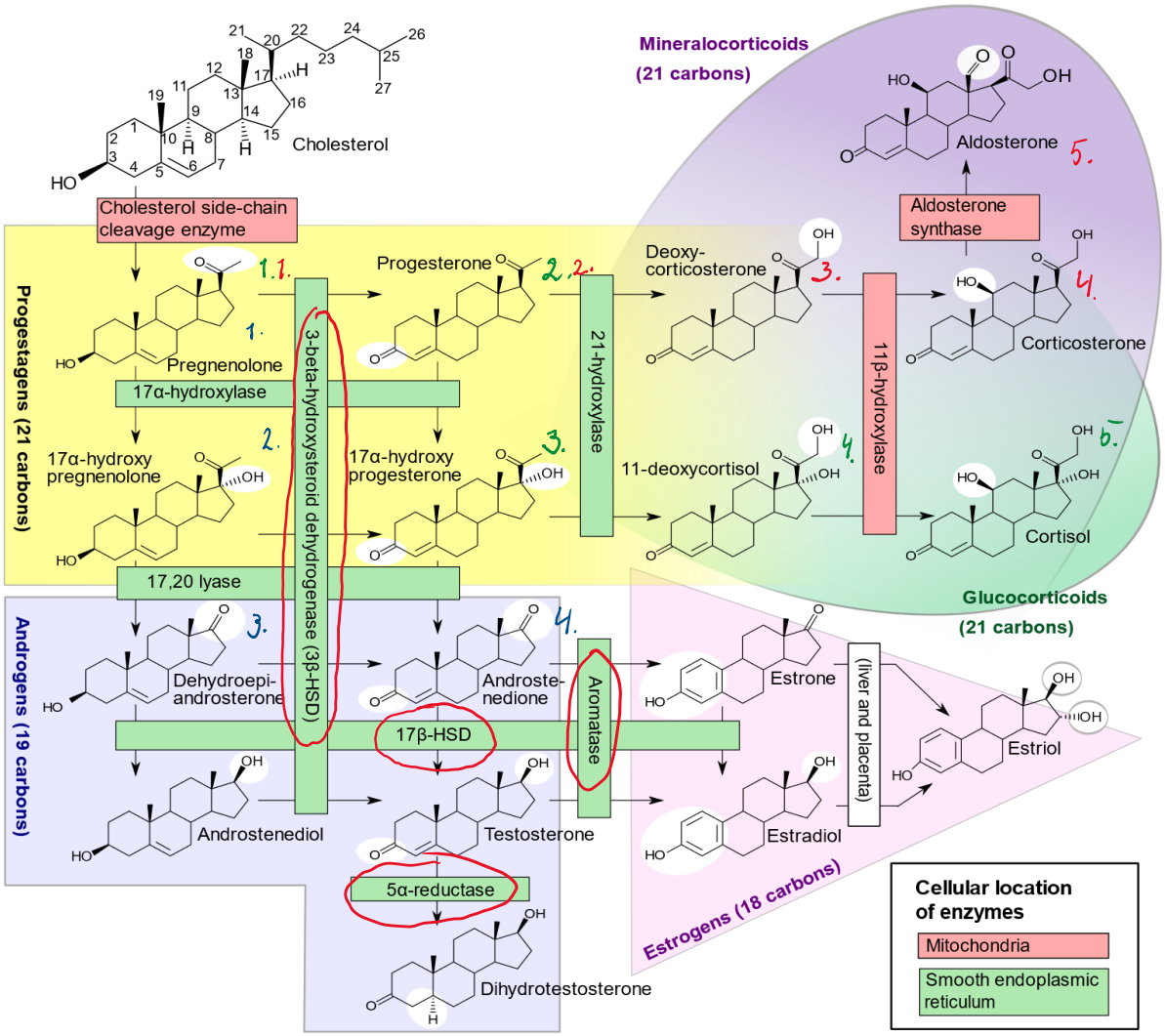
5.2.3 Känna till olika former av thyroideacancer (S2)

- Papillär thyroidecancer (90%)
- Follikulär thyroidecancer (liknande celler som adenom)
- Okocytär
- Anaplastisk
- Medullär (parafollikulära celler)

5.3 Steroidhormoner

5.3.1 Redogöra för grundläggande nomenklatur, transport och biosyntesvägar för steroidhormoner, samt signaler som styr deras bildning och var detta sker (S3)

Steroidhormoner är alla derivat av kolesterol och kan delas in i tre grupper: Glukokortikoider, mineralkortikoider och könshormon. Syntes av steroidhormoner sker i binjurebarken, gonaderna, placenta och fettvävnad. Syntes av steroidhormon i binjurebarken regleras genom HPA-axeln och frisättning av ACTH från hypofysen. I binjurebarken sker syntes av glukokortikoider och mineralkortikoider; androgener, östrogen och progesteron produceras i gonaderna. Vid syntes av kortikoider tas 80% av kolesterolet upp från LDL via endocytos och resten produceras de novo i cellerna. I de hormonproducerande cellerna tas kolesterolet upp av mitokondrien, som omvandlar kolesterol till pregnenolon via side-chain cleavage enzyme. Bilden nedan visar steroidsyntesen och de viktiga enzymerna är markerade. De viktiga enzymerna innefattar 3β-HSD, som omvandlar pregnenolon till progesteron och DHEA till andostenedion; 17β-HSD, som omvandlar estron till östradiol och androstenedion till testosteron; 5α-reduktas omvandlar testosteron till dihydrotestosteron; samt aromatas som omvandlar androstenedion till estron och testosteron till östradiol. Steroidhormoner lagras inte, utan frisätts direkt till blodet. Där binds 90% av steroider upp av olika proteiner och blir då inaktiva.



5.4 Binjurarna

5.4.1 Redogöra för binjurebarkens hormoner avseende struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av frisättning av binjurebarkens olika hormoner. (S3)

5.4.1.1 Aldosteron

Mineralkortikoider som aldosteron produceras i zona glomerulosa i binjurebarken. Aldosteron produceras av corticosteron via aldosteronsyntas som endast finns i mitokondrier i zona glomerulosa. Corticosteron produceras i sin tur av deoxycorticosteron, som produceras av progesteron. Progesteron produceras av pregnenolol via 3β-HSD. Syntes av aldosteron är den röda vägen i bilden. Aldosteronproduktion stimuleras primärt av höga kaliumnivåer i blodet, samt lågt blodtryck genom produktion av renin och angiotensin II från njurar. Produktion av aldosteron kan även stimuleras av stress, då det frigörs ACTH från hypofysen som stimulerar aldosteronsyntes. Dock verkar aldosteron inte hämmande på HPA-axeln. Syntes av aldosteron kan även hämmas av högt blodtryck genom att hjärtat producerar ANP som minskar syntesen. För att aldosteron ska kunna verka i vävnader krävs enzymet 11β-HSD2, som omvandlar kortisol till kortison (irreversibelt i målceller för aldosteron) och därmed inaktiverar kortisol. Detta leder till att kortisol dissocierar från aldosteronreceptorn och låter aldosteron binda receptorn. Aldosteronreceptorn är en intracellulär receptor, som reglerar gentranskription. Dess effekter är att stimulera natrium- och vattenresorption i njuren, samt öka kaliumsekretion. Detta bibehåller Na^+/K^+-balansen i extracellulärvätskan, samt höjer blodtrycket.

5.4.1.2 Kortisol

Glukokortikoider som kortisol produceras i zona fasciculata. Kortisol produceras genom att kolesterol omvandlas till pregnenolon och sedan progesteron via 3β-HSD. Progesteron omvandlas sedan till 17α-hydroxyprogesteron via 17α-hydroxylas som endast finns i zona fasciuclata och reticularis. 17α-hydroxyprogesteron omvandlas sedan till 11-deoxykortisol och till sist kortisol. Syntes av kortisol är den gröna vägen i bilden. Cirka 97% av kolesterol är proteinbundet i blodet, varav 90% är bundet till CBG. Kortisol utöver sina effekter genom att diffundera över cellmembran och binda till intracellulära glukokortikoidreceptorer. De aktiverade receptorer dislokerar till kärnan, där de reglerar transkription. Kortisol har många olika effekter i kroppen. Kortisol verkar permissivt på α1-adrenerga receptorer, vilket gör att ketekolaminer kan aktivera dessa vilket leder till vasokonstriktion. I CNS är kortisol viktigt för minne, sensorisk integrering och limbiska funktioner. Kortisol är även antiinflammatoriskt och hämmar immunförsvaret. Metabola effekter av kolesterol är främst katabola, då det stimulerar bennedbrytning, hämmar osteogenes, stimulerar lipolys och proteolys. Samtidigt stimulerar kortisol glukoneogenes som höjer blodsockret, men glykogensyntes i levern stimuleras även. Kortisol verkar även permissivt på glukagonreceptorer. Kortisolfrisättning regleras via HPA-axeln, se 5.1.3.2. ACTH reglerar många av enzymerna som finns i steroidsyntesen både direkt och via transkription, såväl som cellstorlek och antal.

5.4.1.3 Androgener (DHEA och androstenedion)

Androgener produceras i zona reticularis genom att pregnenolon omvandlas till 17α-hydroxypregnenolon via 17α-hydroxylas. 17α-hydroxypregnenolon omvandlas sedan till DHEA, som i sin tur omvandlas till androstenedion via 3β-HSD. Andrigensyntes är

den blå vägen i bilden. Binjurebarkens androgener utövar främst sin effekt genom perifier metabolisering till testosteron eller östrogen, dock kan de producera responser själva som är svagare än gonadandrogenernas effekter. Fetalt är binjurebarkens androgener viktiga för utveckling av inre och yttre genitalier, samt för gonadotropinernas sekretionsmönster. Postnatalt är de proteinanabola, påverkar manliga könskarakteristika och är viktigt för kvinnor efter menopaus. Androgenreceptorn fungerar som andra steroidhormonreceptorer och är en intracellulär receptor som reglerar transkription. Östrogen utövar sina effekter via både intracellulära, membranbundna och mitokondriella receptorer.

5.4.2 Redogör för de viktigaste kliniska syndrom/sjukdomarna kopplade till över- respektive underfunktion av binjurebarkshormoner, samt känna till behandlingsprinciper för dessa tillstånd (S3)

5.4.2.1 Addisons sjukdom

Addisons sjukdom innebär att binjurebarken inte producerar tillräckligt med kortisol och aldosteron. Detta kan bero på autoimmunitet, eller skador i binjurarna. Detta leder till att kroppen inte kan reglera blodtryck, saltbalans eller metabolism. Det ger symptom som trötthet, viktnedgång, yrsel och hypotoni. Addisons sjukdom behandlas med kortisol och aldosteronläkemedel.

5.4.2.2 Cushings sjukdom

Cushings sjukdom innebär att det finns en överproduktion av glukokortikoider, som kortisol. Detta kan bero på ACTH-producerande adenom, eller tumör i lunga eller binjurebark. Se 5.1.4.2. Vid hyperkolesterolemi görs dexometasonhämningstest, sekundärt görs dygnsurinmätning av kortisol och mätning av kortisol och ACTH i saliv och blod.

5.4.3 Redogöra för struktur, syntes, receptorer, biologiska effekter samt reglering av frisättning av noradrenalin och adrenalin (S3)

Adrenalin och noradrenalin produceras i binjuremärgen av de kromaffina cellerna. Frisättning av katekolaminer från kromaffina celler regleras av sympatikus, som via kolinerga synapser aktiverar N_2-receptorer. Detta leder till frisättning av adrenalin och lite noradrenalin till blodet, som sedan binder till adrenerga receptorer. Adrenalin syntetiseras av tyrosin, som omvandlas till DOPA via tyrosinhydroxylas. Därefter omvandlas DOPA till dopamin via DOPA-dekarboxylas. Dopa omvandlas därefter till noradrenalin under förbrukning av SAM via PNMT. Adrenalin och noradrenalin lagras i kromaffina granula och frisätts genom exocytos vid aktivering av sympatiska neuron. Adrenalin binder främst till β-adrenerga receptorer. Receptorer och deras effekter är:

RECEPTOR	LOKALISATION	EFFEKT
α_1	Glatt muskulatur, hjärta och lever	Kontraherar blodkärl och vicerala sfinktrar, relaxerar iris
α_2	Trombocyeter, kärl, nervterminaler och pankreatiska öar	Inhiberar noradrenalinfrisättning och insulinfrisättning, stimulerar blodkoagulation
β_1	Hjärtmuskulatur och njure	Ökar hjärtfrekvens och kraft, stimulerar reninfrisättning

β_2	Lungor, mag-tarmkanalen, lever, uterus, glatt muskulatur och kärl	Relaxerar glatt muskulatur
β_3	Fettväv	Stimulerar lipolys

Adrenalin och noradrenalinfrisättning regleras via SA-axeln. Sympatikusaktivering och kortisolsignalering stimulerar frisättning av adrenalin och noradrenalin från binjuremärgen. SA-axeln och HPA-axeln är sammanlänkade genom att kortisol stimulerar binjuremärgen och adrenalin stimulerar frisättning av ACTH. SA-axeln stimuleras av kortvarig stress, medan HPA-axeln stimuleras av mer långvarig stress.

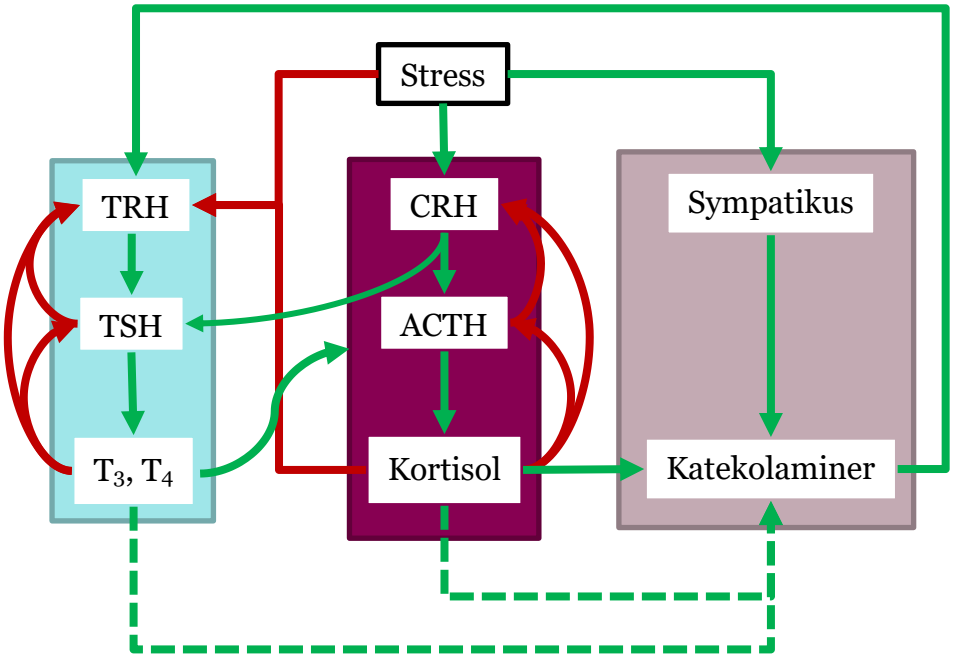
5.4.4 Redogör för det viktigaste kliniska syndromet/sjukdomen kopplad till överproduktion av katekolaminer (S3)

Feokromocytom är en tumör som producerar katekolaminer (adrenalin och noradrenalin). De kan uppstå både från binjuremärgen och från perifera vävnader. Symptom inkluderar huvudvärk, hypertoni, takykardi, omväxlande blekhet och rodnad, takypne (snabb andning) och svettningar.

5.5 Integrering

5.5.1 Redogöra för det integrerade hormonella svaret på stress, samband mellan binjurebark och binjuremärg samt hur sympatiska nervsystemet, HPA-axeln och thyroideaxeln påverkar varandra (S3)

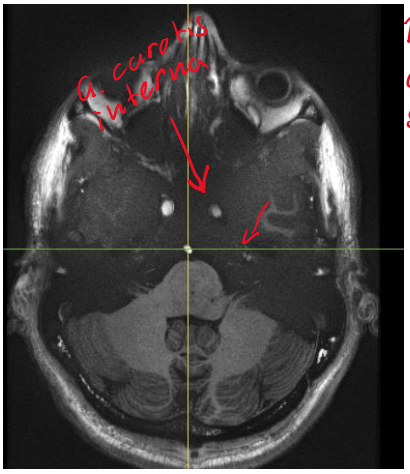
Vid stress aktiveras sympatikus (kortvarig stress) och HPA-axeln (långvarig stress). Detta leder till en ökad produktion och frisättning av katekolaminer och steroidhormoner, samt en minskad syntes och frisättning av thyroidehormon. Detta är för att stress stimulerar både CRH-frisättning och sympatikus. CRH-frisättning stimulerar i sin tur ACTH och till viss del TSH-frisättning. ACTH stimulerar kortisolfrisättning, vilket hämmar frisättning av TRH och därmed inhiberar HPT-axeln. Produktionen av kortisol verkar även stimulerande på katekolaminproduktion, samt verkar permissivt på alfareceptorer, medan thyroideahormon är permissivt på betareceptorer. Thyroideahormon stimulerar även aktiviteten i HPA-axeln och leder till mer frisättning av steroidhormoner. Sympatikus kan även stimulera thyroideaaxeln via alfaadrenerg transmission.


Stress
TRH
TSH
T_3, T_4
CRH
ACTH
Kortisol
Sympatikus
Katekolaminer

6 Anatomi

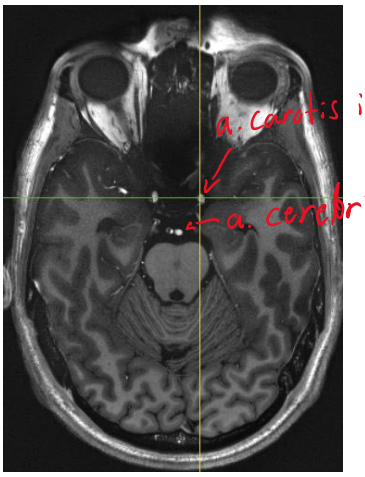
6.1 Blodkärl

1. a. basilaris



Bildas då a. vertebralis sin & dx går ihop.

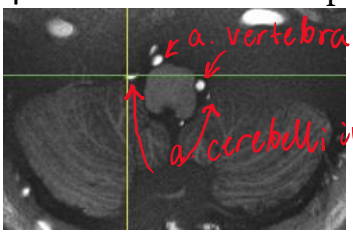
2. a. carotis interna



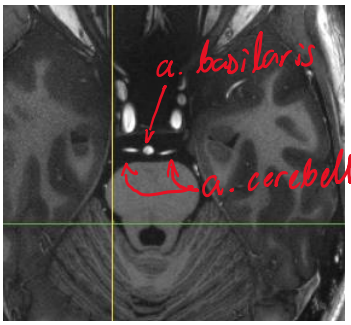
3. a. cerebelli inferior anterior

(första avgången från basilaris)

4. a. cerebelli inferior posterior

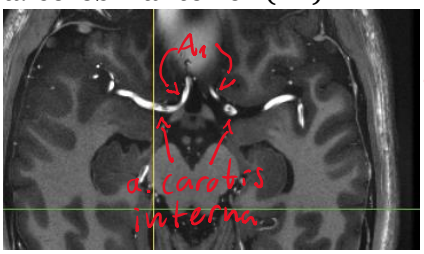


5. a. cerebelli superior



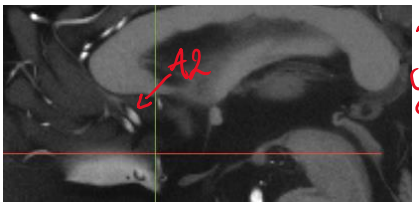
(sista avgången innan a. cerebri posterior).

6. a. cerebri anterior
7. a. cerebri anterior (A1)



A1 är innan a. communicans anterior.

8. a. cerebri anterior (A2)

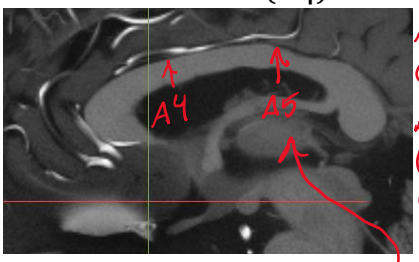


A2 är under genu på corpus callosum

9. a. cerebri anterior (A3)

A3 är runt/framför genu på corpus callosum

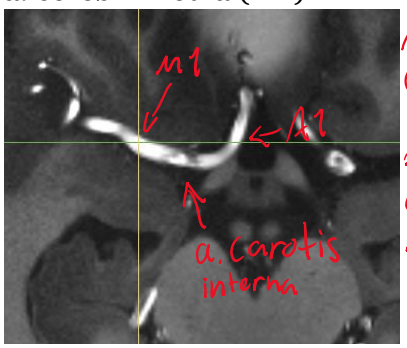
10. a. cerebri anterior (A4)



A4 är ovanpå corpus callosum, A5 är i slutet (efter sulcus centralis).

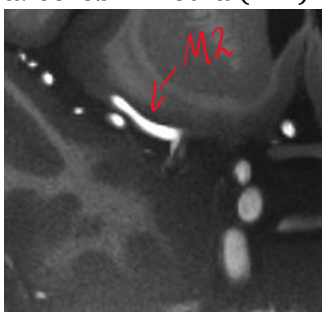
11. a. cerebri anterior (A5)

12. a. cerebri media
13. a. cerebri media (M1)



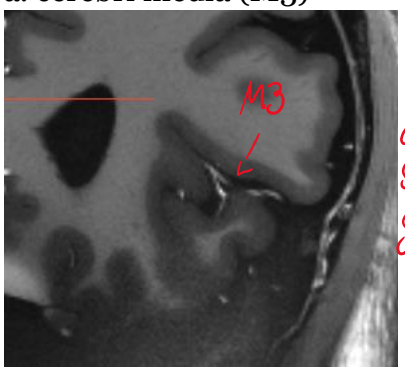
M1 är distalt om circulus willisi och proximalt om a. cerebri medias bifurkation.

14. a. cerebri media (M2)



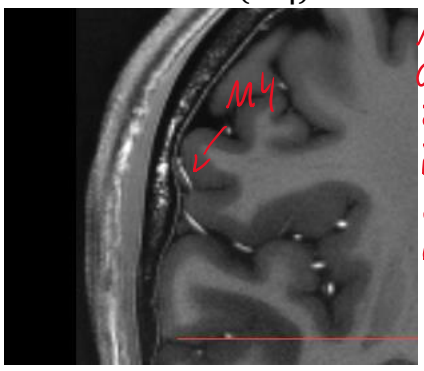
M2 är den superiora, ascenderande delen.

15. a. cerebri media (M3)



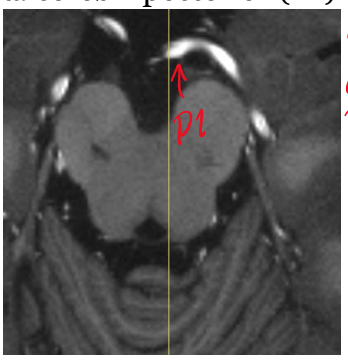
M3 är den descenderande delen av den superiora grenen.

16. a. cerebri media (M4)



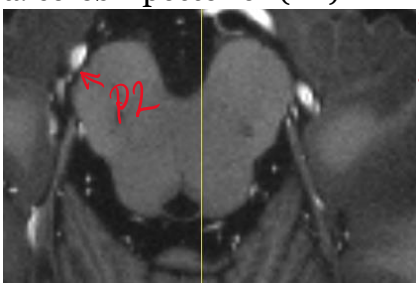
M4 är den del av både den superiora och inferiora grenen som ligger utanpå cortex.

17. a. cerebri posterior
18. a. cerebri posterior (P1)



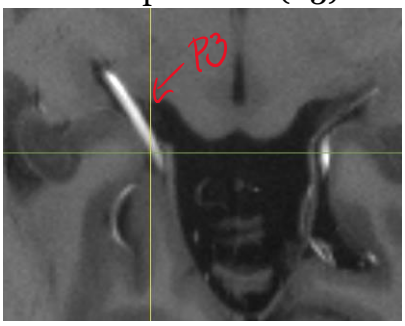
P1 är innan a. communicans posterior.

19. a. cerebri posterior (P2)



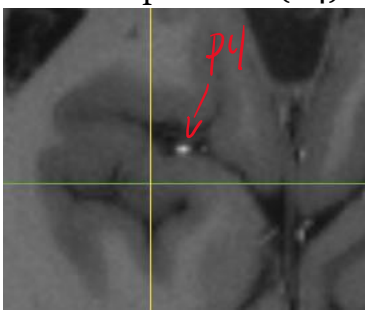
P2 är delen som går runt mesencephalon.

20. a. cerebri posterior (P3)



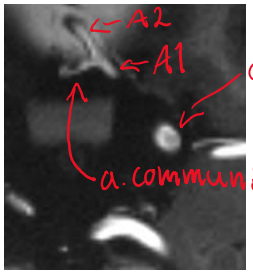
P3 är delen som går genom cisternen.

21. a. cerebri posterior (P4)



P4 är då den går in i cortex.

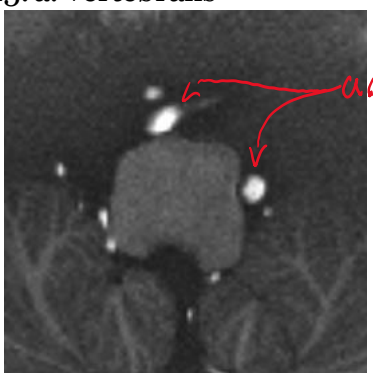
22. a. communicans anterior



23. a. communicans posterior

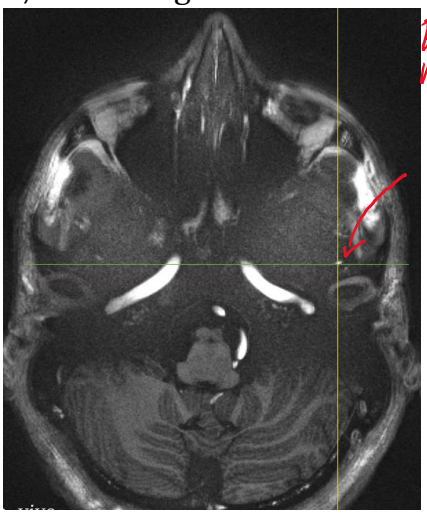
24. a. lenticulostriatae laterales

25. a. vertebralis

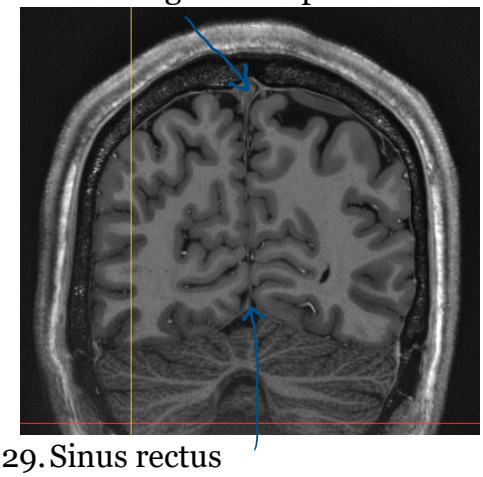


26. a. choroidea anterior

27. a. meningea media

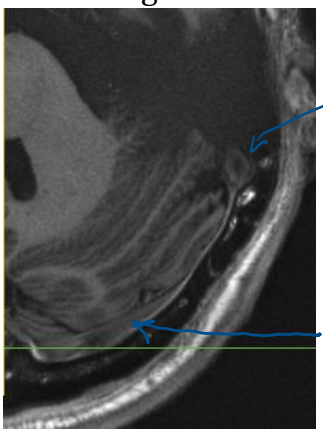


28. Sinus sagittalis superior

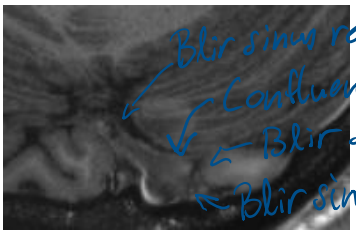


29. Sinus rectus

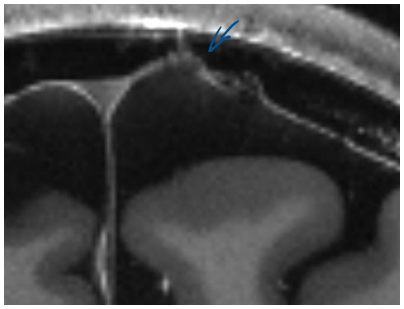
30. Sinus sigmoideus



31. Confluence sinuum



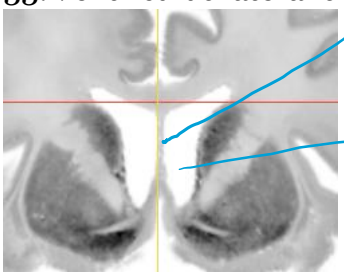
32. Granulationes arachnoideae



Utskott från arachnoidea mater i dura mater, där CSF töms i sinus sagittalis superior.

6.2 Ventriculi cerebri

33. Ventriculus lateralis

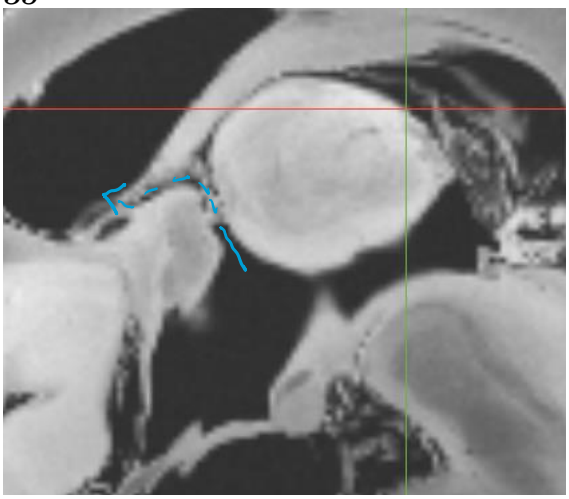


Septum pelucidum

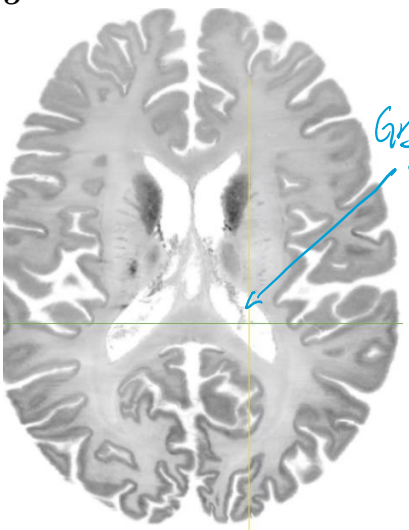
Ventriculus lateralis

34. Septum pelucidum

35. Foramen interventriculare

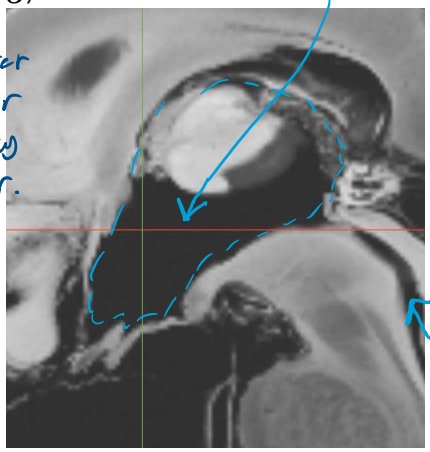


36. Plexus choroideus



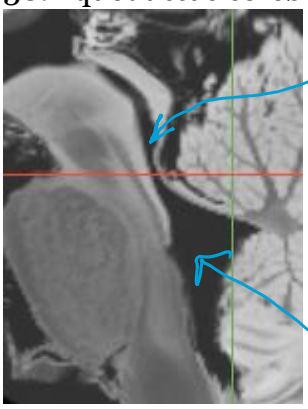
Grynig massa i ventriculi laterales

37. Ventriculus tertius



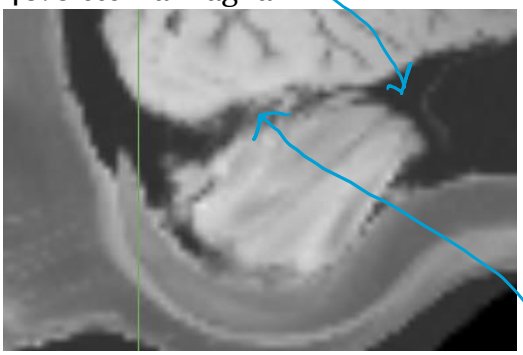
38. Aqueductus cerebri

aqueductus cerebri



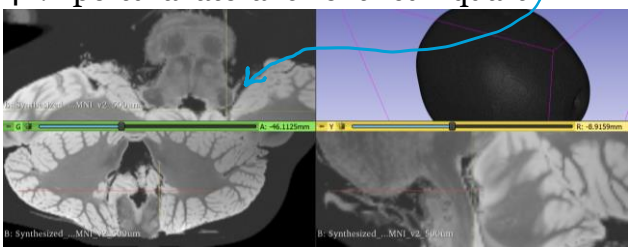
39. Ventriculus quartus

40. Cisterna magna

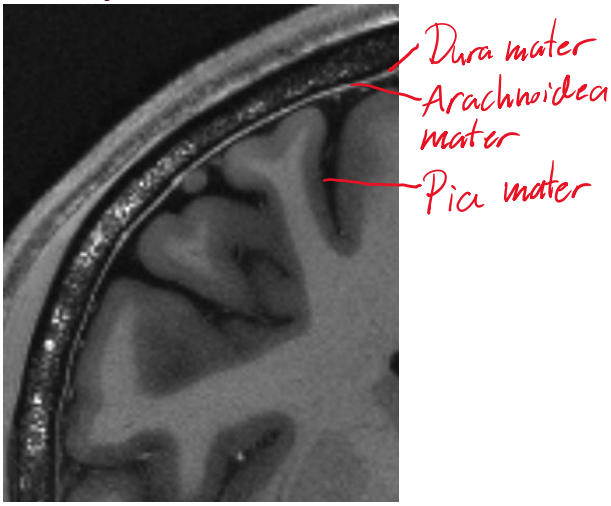


41. Apertura mediana ventriculi quarti

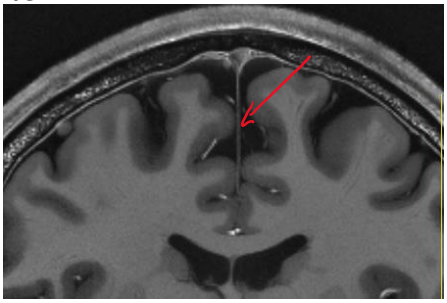
42. Apertura lateralis ventriculi quarti



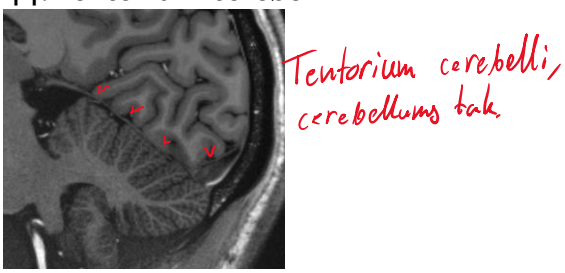
6.3 Hjärnhinnorna



43. Falx cerebri

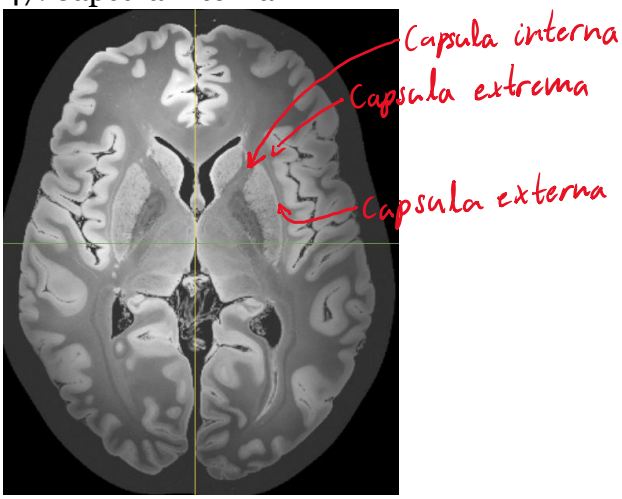


44. Tentorium cerebelli

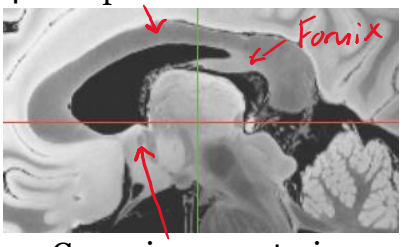


6.4 Vit substans i telencephalon

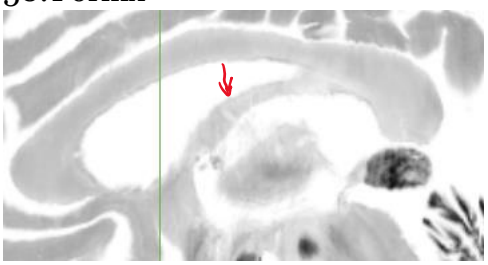
45. Capsula extrema
46. Capsula externa
47. Capsula interna



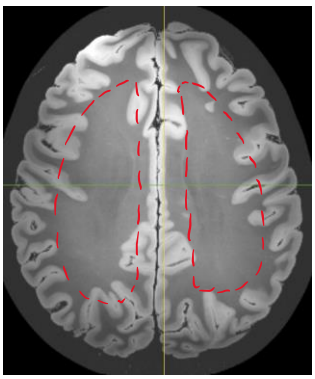
48. Corpus callosum



49. Commissura anterior
50. Fornix

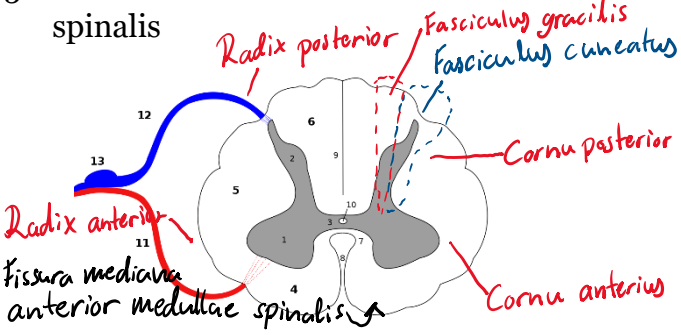


51. Centrum semiovale

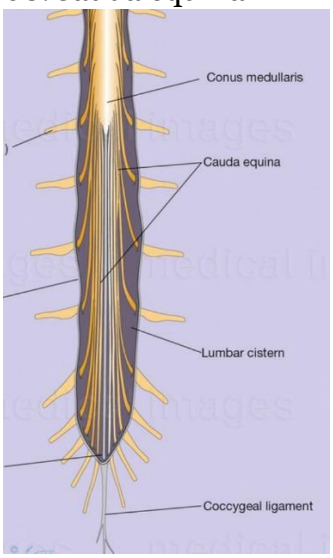


6.5 Ryggmärgen

52. Cornu anterius medullae spinalis
53. Cornu posterior medullae spinalis
54. Radix anterior
55. Radix posterior
56. Fasciculus cuneatus
57. Fasciculus gracilis
58. Fissura mediana anterior medullae spinalis

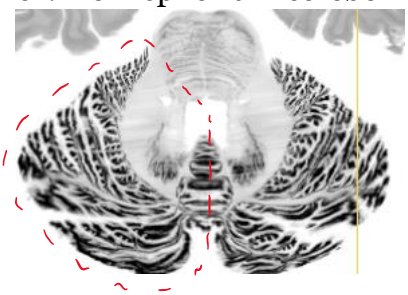


59. Conus medullaris
60. Cauda equina



6.6 Cerebellum

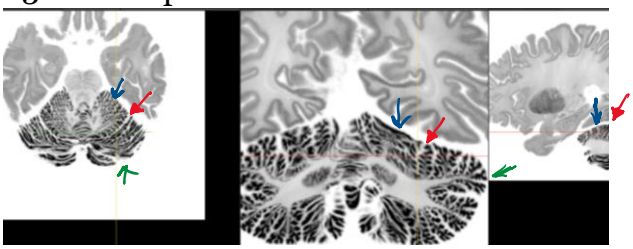
61. Hemispherium cerebelli



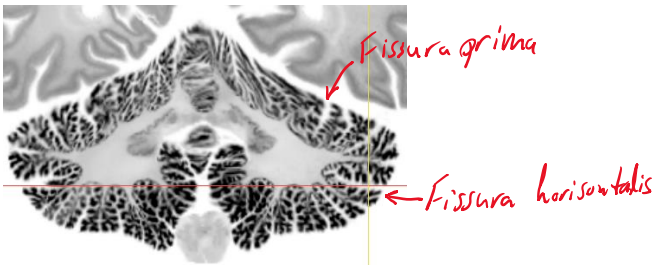
62. Flocculus

Precis under pedunculi cerebelli.

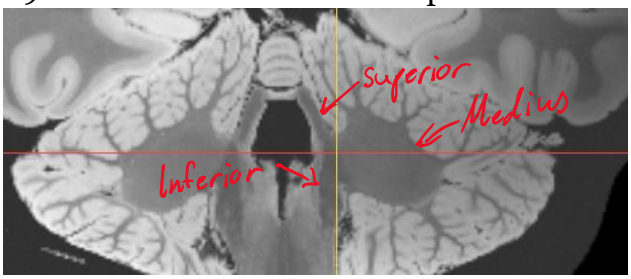
63. Fissura prima



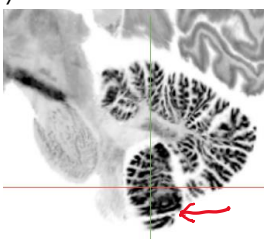
64. lobus cerebelli anterior
65. lobus cerebelli posterior
66. Fissura horizontalis



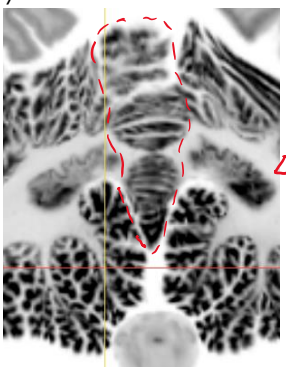
67. pedunculus cerebellaris inferior
68. pedunculus cerebellaris medius
69. Pedunculus cerebellaris superior



70. Tonsilla



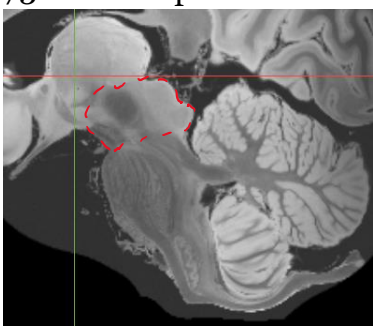
71. Vermis
72. Nucleus dentatus



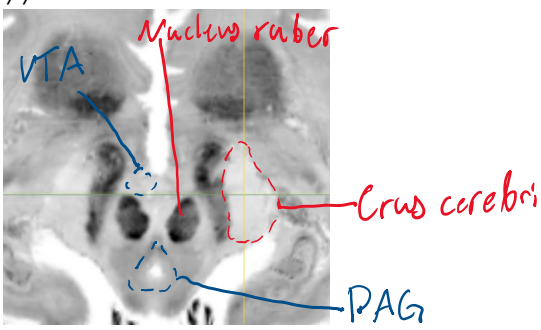
Nucleus dentatus

6.7 Truncus encephali

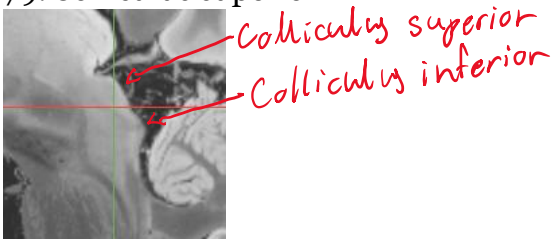
73. Mesencephalon



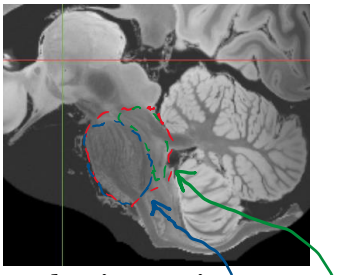
74. Area tegmentalis ventralis (VTA)
75. Substantia grisea centralis (PAG)
76. crus cerebri
77. nucleus ruber



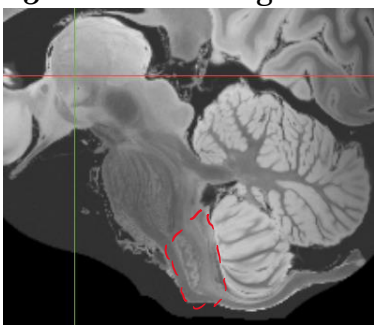
78. Colliculus inferior
79. Colliculus superior



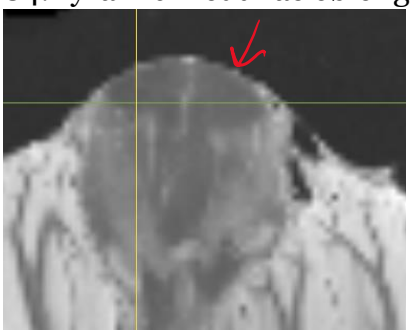
80. Pons



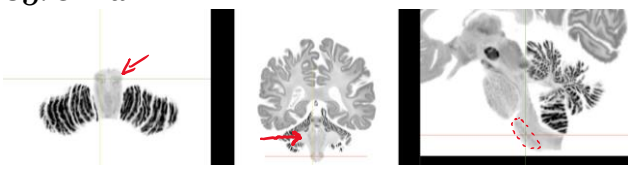
81. basis pontis
82. Tegmentum pontis
83. Medulla oblongata



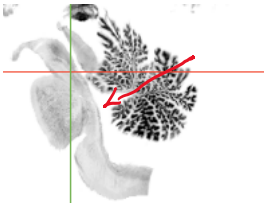
84. Pyramis medullae oblongatae



85. Oliva

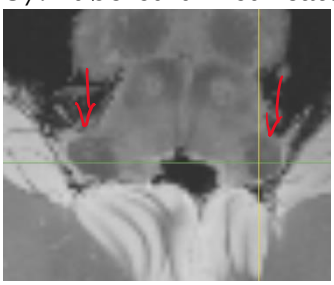


86. Fossa rhomboideus



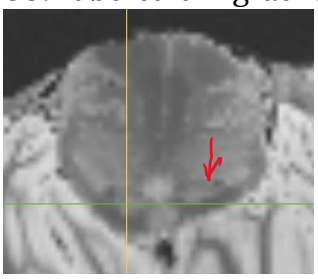
Baksidan av pons, i ventriculus quartus.

87. Tuberculum cuneatum



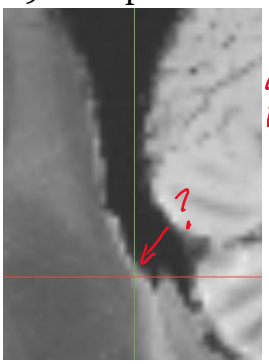
Strax under recessus lateralis.

88. Tuberculum gracile



Inferiort och medialt om tuberculum cuneatum.

89. Area postrema



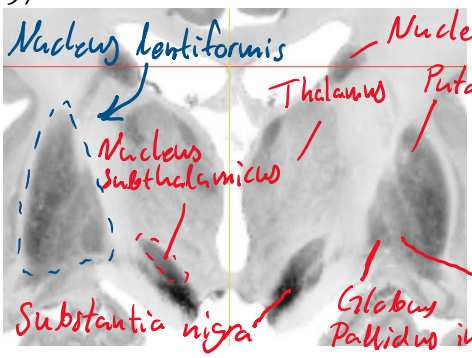
I den mest caudala delen av fossa rhomboideus

90. Nucleus caeruleus / Locus coeruleus

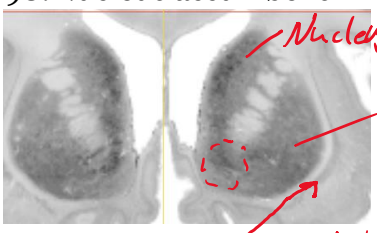
Ungefär i det området.

6.8 Basala ganglierna

91. Putamen
92. Globus pallidus externa
93. Globus pallidus interna
94. nucleus caudatus
95. Substantia nigra
96. Nucleus lentiformis
97. nucleus subthalamicus



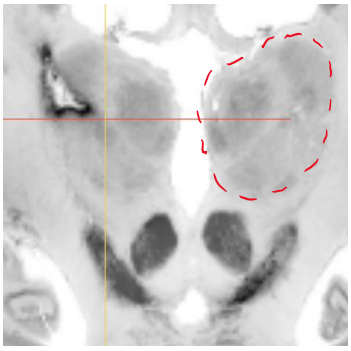
98. Nucleus accumbens



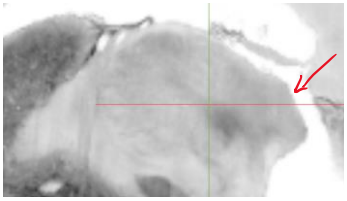
99. Claustrum – sträcket mellan capsula externa och extrema.

6.9 Diencephalon

100. Thalamus

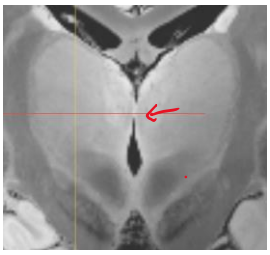


101. Pulvinar



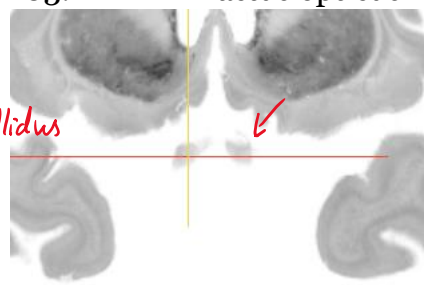
"Rumpan" på thalamus

102. Adhesio interthalamica



Det som binder ihop hemisfärerna av thalamus

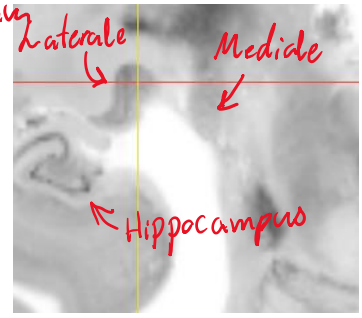
103. Tractus opticus



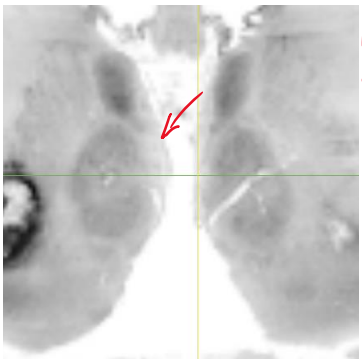
Efter chiasma opticum, går in i corpus geniculatus laterale.

104. Corpus geniculatum laterale

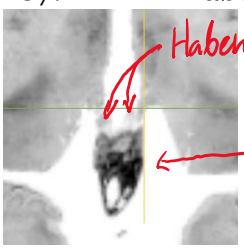
105. Corpus geniculatum mediale



106. Stria medullaris thalamica

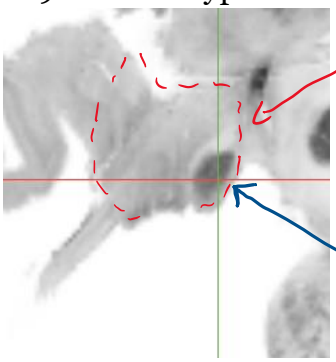


107. Habenula



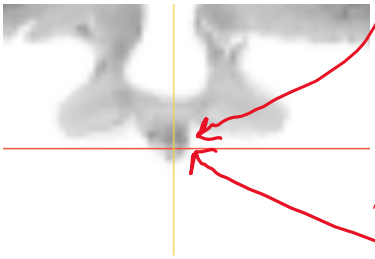
108. glandula pineale

109. Hypothalamus

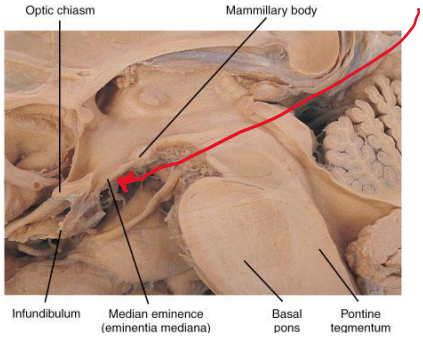


110. Corpus mamillare

111. Infundibulum

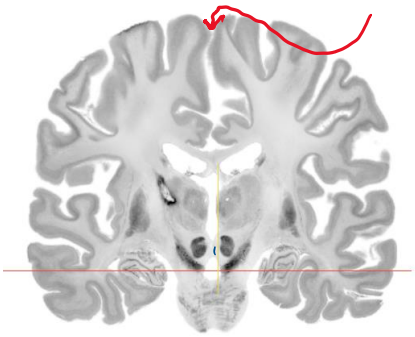


112. Eminentia mediana

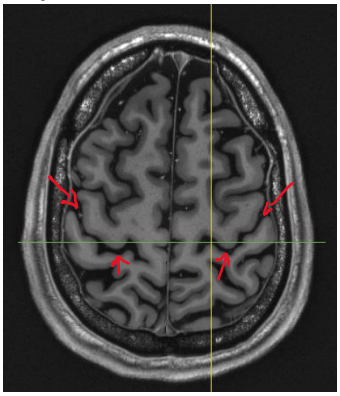


6.10 Gyri, sulci och cortex

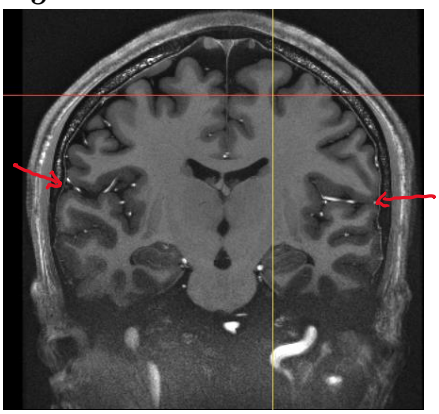
113. Fissura longitudinalis cerebri



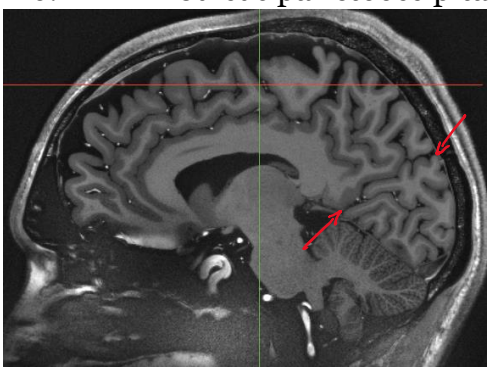
114. Sulcus centralis



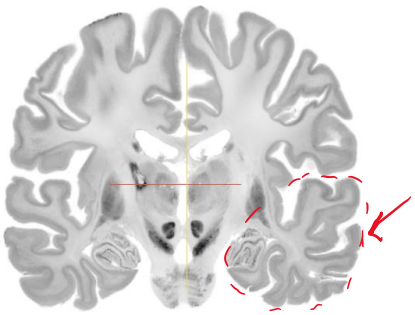
115. Sulcus lateralis



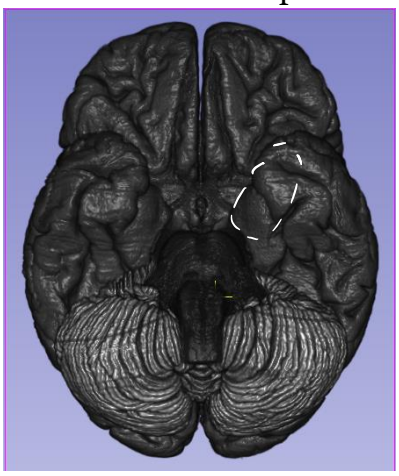
116. Sulcus parietooccipitalis



117. Lobus temporalis

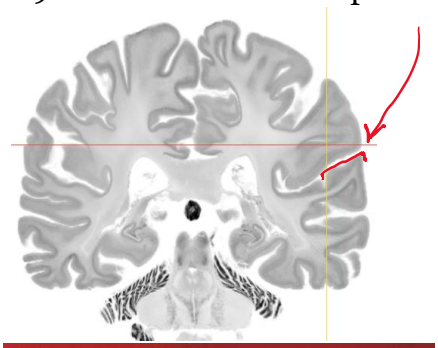


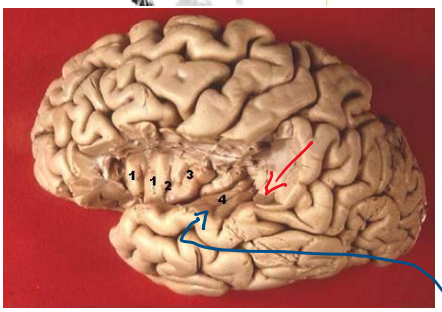
118. Cortex piriformis



Rostrala delen av uncus + anteriora gyrus parahippocampalis (luktcortex).

119. Planum temporale

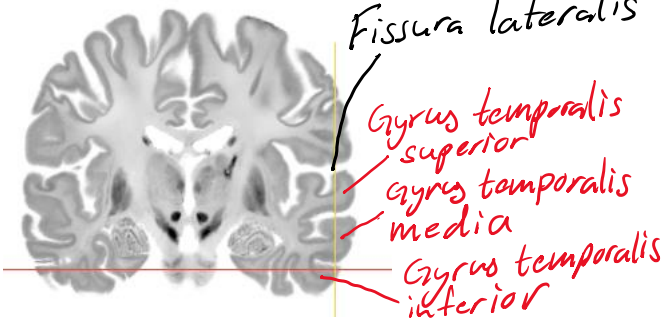




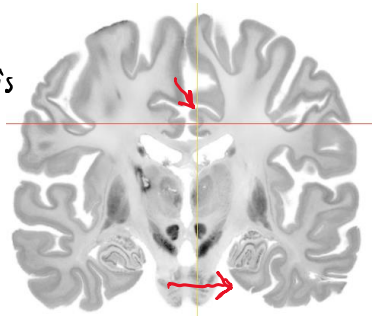
Planum temporale posteriort om gyri temporales transversi (4)

120. gyri temporales transversi

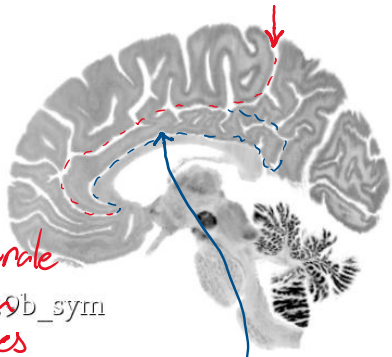
121. Gyri temporales



122. lobus limbicus
Gyrus cinguli och parahippocampalis

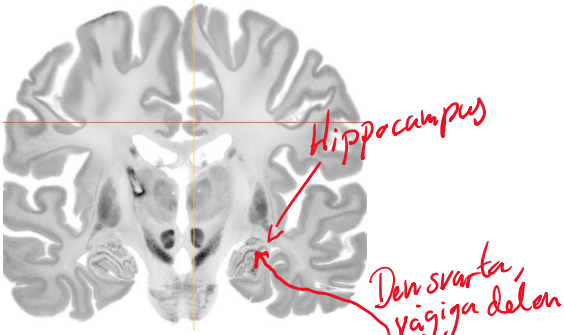


123. Sulcus cinguli



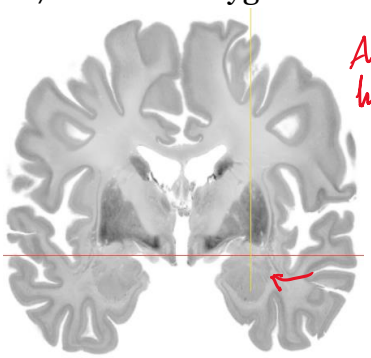
124. Gyrus cinguli

125. Hippocampus



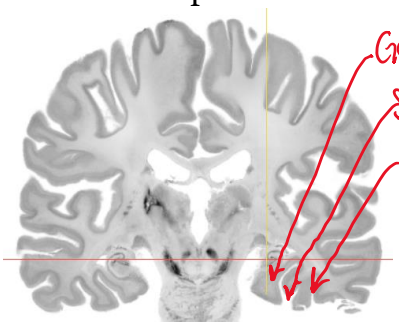
126. gyrus dentatus

127. Amygdala



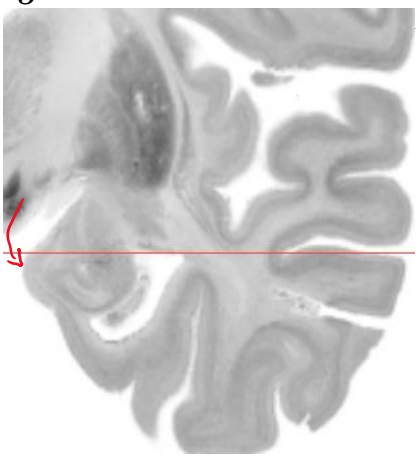
Anteriort om hippocampus

128. Gyrus parahippocampalis
129. sulcus collateralis
130. gyrus fusiformis / occitotemporalis

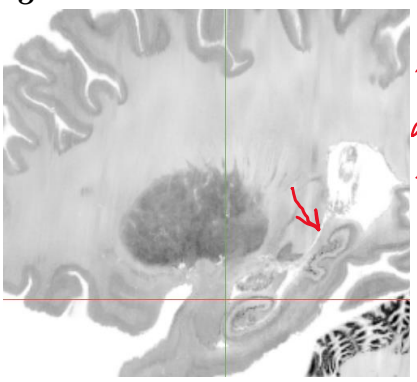


Gyrus parahippocampalis
Sulcus collateralis
Gyrus fusiformis

131. Uncus

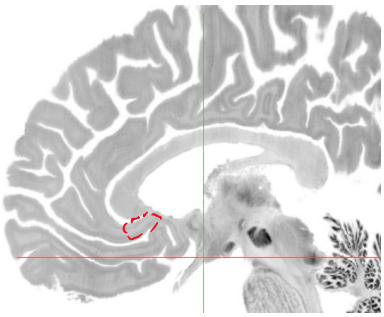


132. Fimbria



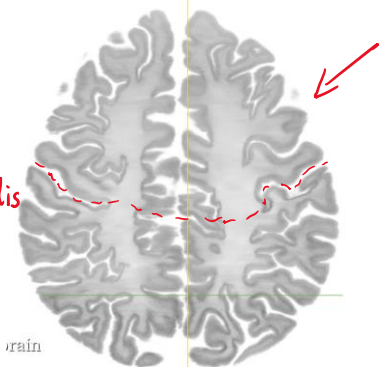
Fol; fornix posteriort, tills den går ned vid hippocampus

133. Gyrus subcallosus

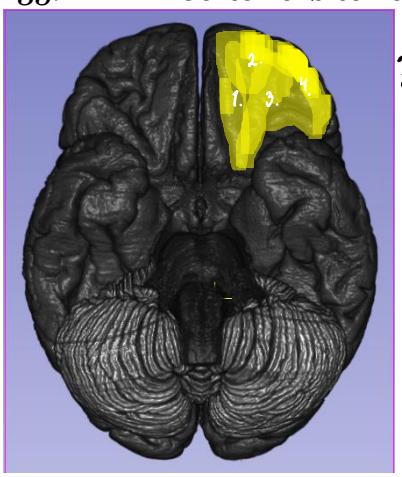


Delen av gyrus cinguli som ligger under corpus callosum.

134. Lobus frontalis

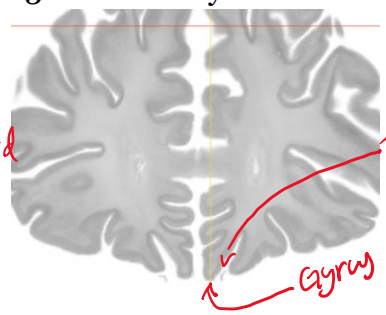


135. Cortex orbitofrontalis



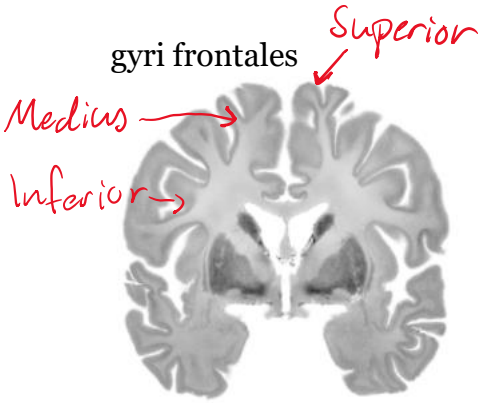
1. Gyrus orbitalis medialis
2. Gyrus orbitalis anterior
3. Gyrus orbitalis posterior
4. Gyrus orbitalis lateralis

136. Gyrus rectus

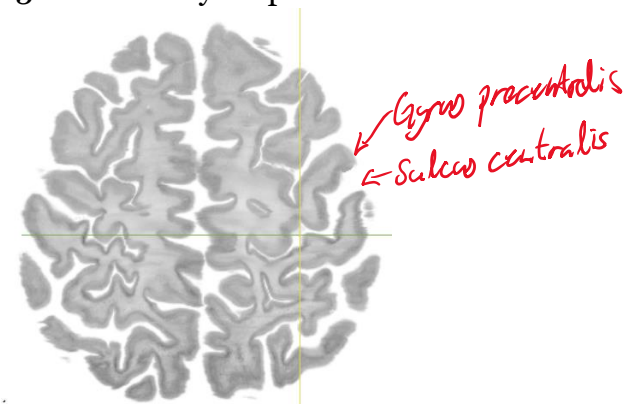


Tractus olfactorius
Gyrus rectus

137. gyri frontales

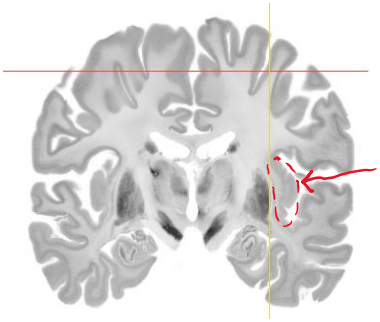


138. Gyrus precentralis

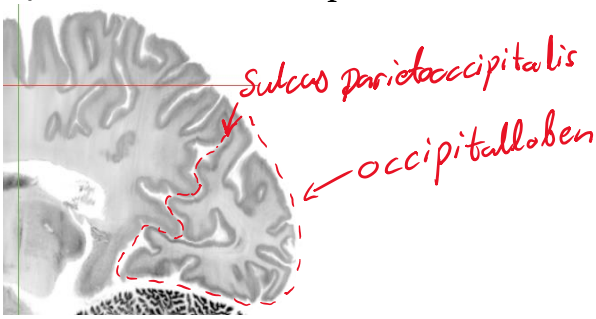


139. Cortex prefrontalis
Frontalloben som är anterior om primära- och premotorcortex.

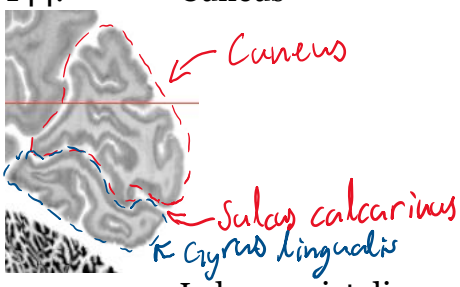
140. Lobus insularis



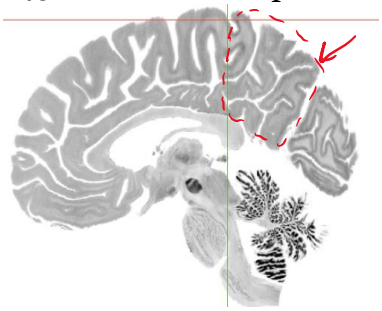
141. Lobus occipitalis



142. Sulcus calcarinus
143. Gyrus lingualis
144. Cuneus

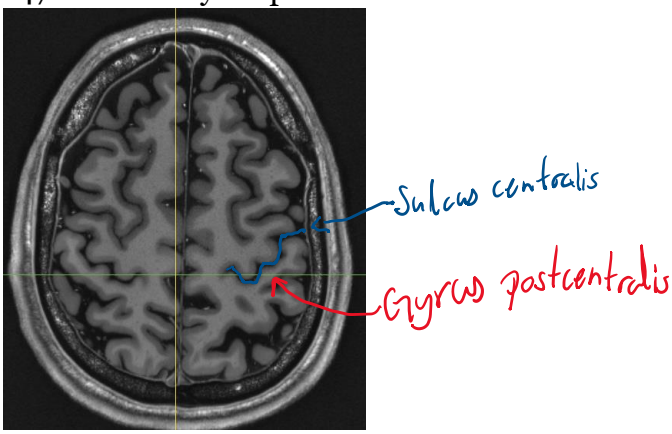


145. Lobus parietalis

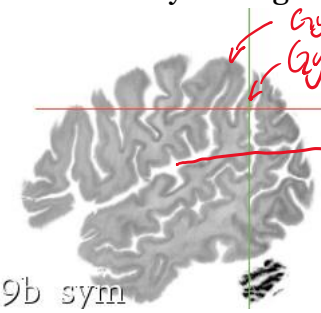


146. Praecuneus

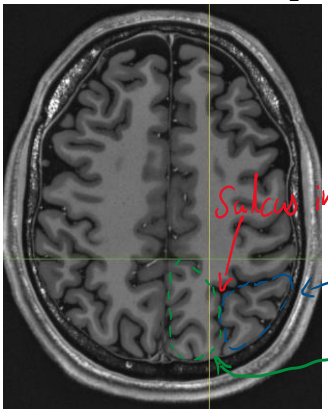
147. Gyrus postcentralis



148. Gyrus angularis

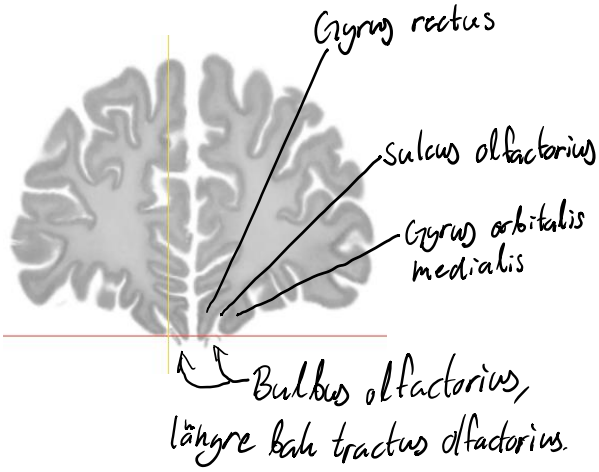


149. Gyrus supramarginalis
150. sulcus intraparietale
151. lobulus parietalis superior
152. lobulus parietalis inferior



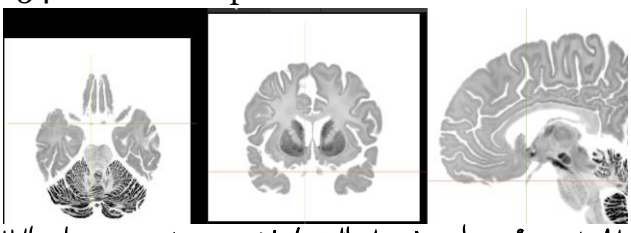
6.11 Kranialnerver

153. n. olfactorius



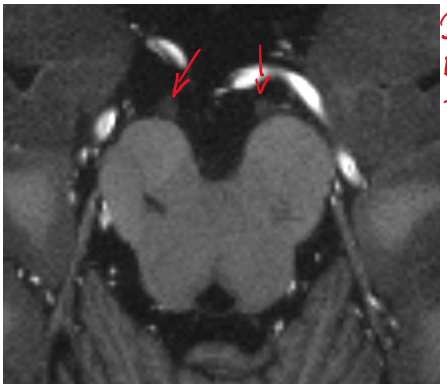
N. olfactorius går endast genom lamina cribrosa i os ethmoidale.

154. n. opticus



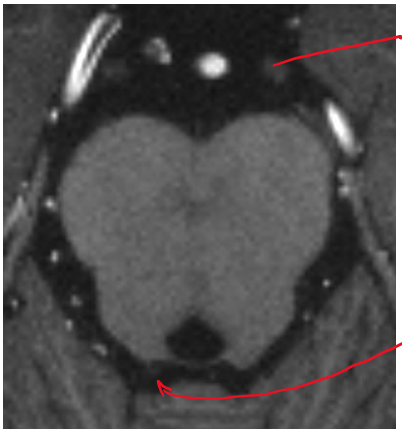
Hitta chiasma opticum vid hypothalamus och gå rostralt tills den är delad i två.

155. n. occulomotoris

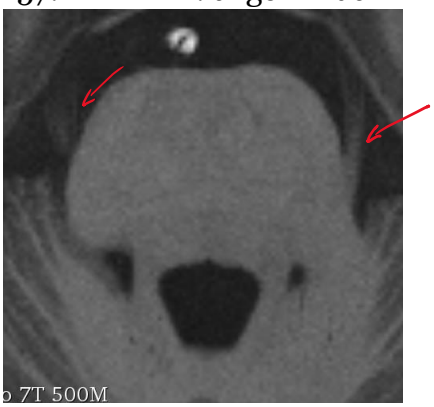


Den första, största nerven som utgår från mesencephalon.

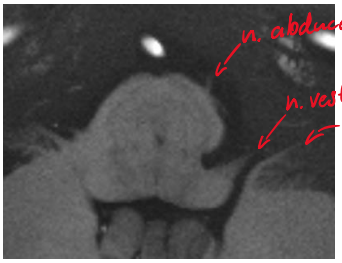
156. n. trochlearis



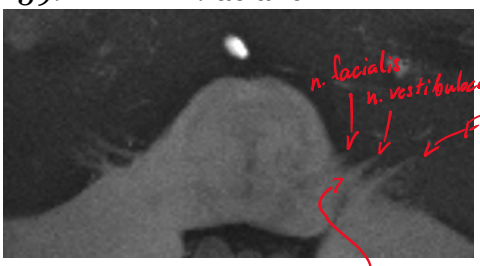
157. n. trigeminus



158. n. abducens

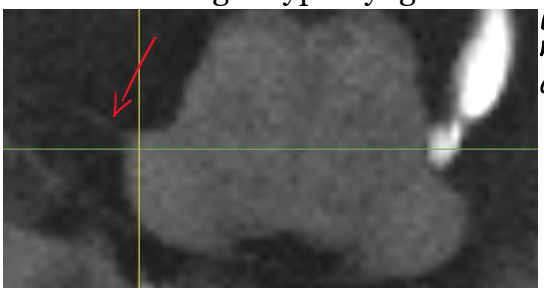


159. n.facialis



160. n. vestibulocochlearis

161. n. glossypharyngeus



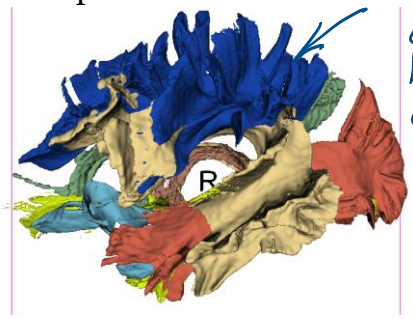
Under n. vestibulo-cochlearis.

162. n. vagus
163. n. accessorius
164. n. hypoglossus

} Svåra att se

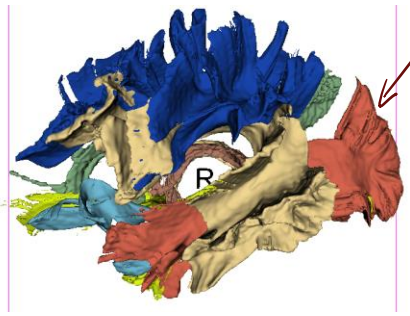
6.12 Bansystem

165. Fasciculus longitidinalis superior



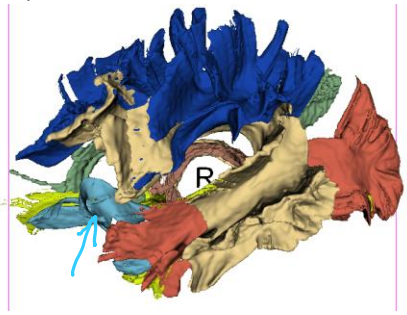
Går mellan lobus frontalis och occipitalis/temporalis.

166. Fasciculus longitidinalis inferior



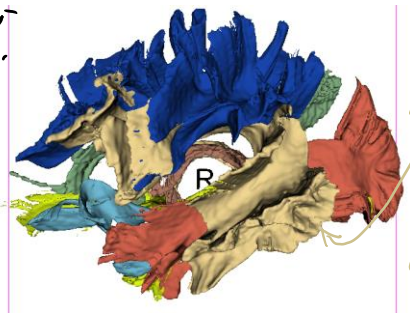
Går medialt, mellan lobus occipitalis och fram till anteriora lobus temporalis.

167. Fasciculus uncinatus



Går mellan Cortex orbito-frontalis och anterior lobus temporalis, para-hippocampalis, samt amygdala.

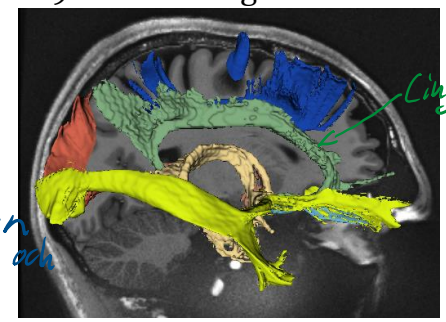
168. Fasciculus arcuatus



Fasciculus arcuatus

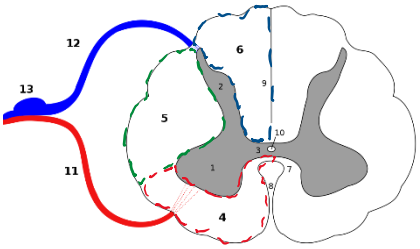
Går från temporal-lob till prefrontal-cortex.

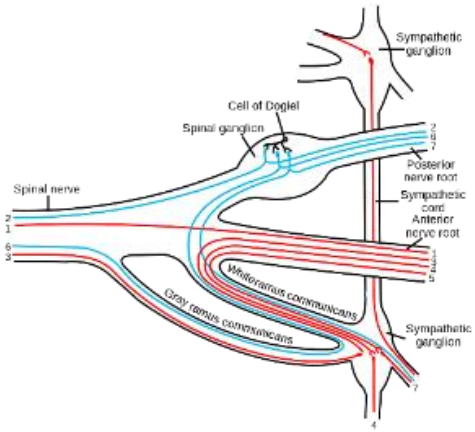
169. Cingulum



Cingulum, går i gyrus cinguli.

170. funiculus posterior
171. funiculus anterior
172. funiculus laterale



6.13 Sympatikus

173. Truncus sympaticus
174. r. communicans albus
175. r. communicans griseus