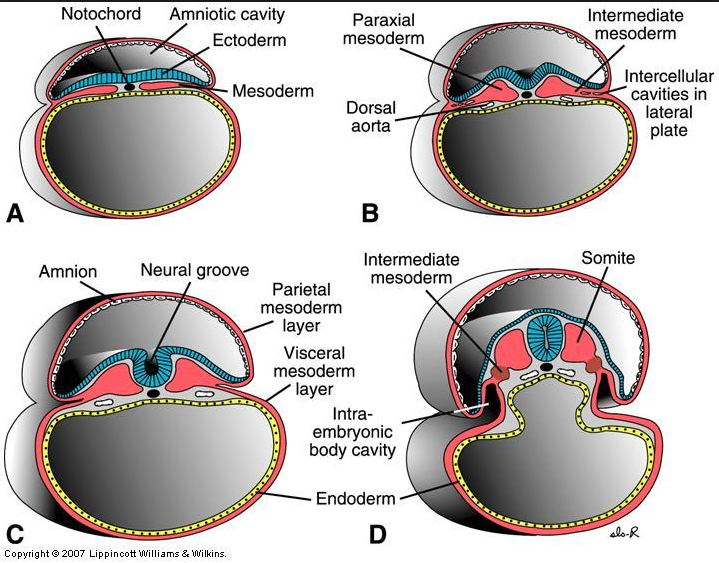
**TentaSammanfattning – Nervsystemet**

1. **Embryologi: Utgå från de tre hjärnblåsorna och beskriv översiktligt hur cortex cerebri bildas under fosterlivet. Nervcellernas ursprung och hur de är organiserade i olika lamina bör också beaktas. (090227ORD, 4p)**

Det finns tre stycken primära hjärnblåsor som sedan utvecklas till fem stycken sekundära:

PRIMÄRA: SEKUNDÄRA:

Proencephalon Telencephalon + Diencephalon

Mesencephalon

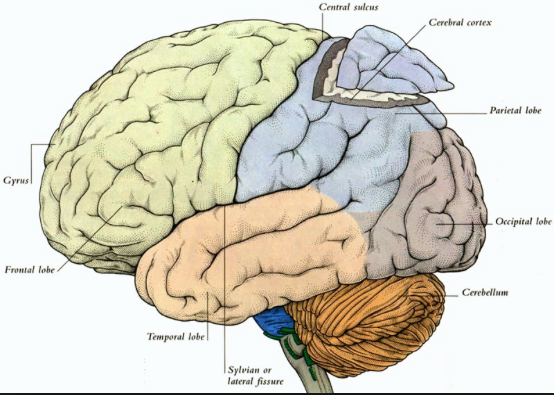
Rhombencephalon Metenencephalon + Myelencephalon

Cortex cerebri (hjärnbarken) utvecklas från telencephalon som i sin tur har utvecklats från proencephalon. Detta är i sin tur toppen av ”neural tube”, närmast ”prechordal plate”.

Från början är det två lamina: epiblast och hypoblast. Vissa celler kommer att degenerera och ge upphov till ett longitudinellt snitt – ”primitive streak” som arbetar sig upp mot den framtida munnen. Längst fram på snittet finns notorchord som rör sig under ectodermet mot prechordal plate. Och det bildas 3 lamina: (ca v.3)

* Ectoderm 🡪
* Mesoderm
* Endoderm

Notochord frisätter enzym som gör att ectodermet prolifierar ovanför 🡪 blir en longitudinell förtjockning (neuroektoderm) 🡪 neural plate. Den börjar sedan ”trycka nedåt” i mitten, mot notokordet 🡪 börjar veckas 🡪 ger upphov till neuralfåran. Dessa veck kommer sedan bli större tills de går ihop med varandra. Samtidigt kommer en del av ”veck-cellerna” sticka åt sidorna = neurallistceller. Slutningen ger upphov till neural tube. Slutningen sker runt dag 25-27.

1. **Cortex: Indelas anatomiskt i olika lober. Vilka funktioner kontrolleras framför allt inom de resp. loberna och vilka anatomiska landmärken utgör gräns mellan de olika loberna? (Lobernas namn anges både på svenska och latin och markeras på bild). (090227ORD, 5p)**

* Lobus frontalis (frontallob) dx et sn
* Lobus parietalis (parietallob) dx et sn
* Lobus occipitalis (occipitallob) dx et sn
* Lobus temporalis (temporallob) dx et sn

Avgränsningar utgörs av så kallade fåror (*sulci*) som bildas mellan vindlingar *(gyri)*, vilka bägge är en del av hjärnans veckning som bildats för att öka hjärnans totala area. De två sulci som är viktigast är sulcus centralis mellan lobus frontalis et parietalis samt sulcus lateralis mellan lobus temporalis och lobi frontalis et parietalis.

1. **Embryologi: De celler som kommer att ge upphov till nervsystemet ger sig till känna tidigt under embryologin. Utvecklingen från neuroektoderm till ett moget nervsystem involverar givetvis många olika processer. Den spatiala och temporala regleringen av olika grupper av gener spelar en helt avgörande roll för nervsystemets utveckling. Regleringen sköts i stor utsträckning av endogena signaleringsmolekyler som utsöndras från en distinkt embryonal celltyp/vävnad och har sin verkan på en intilliggande celltyp/vävnad.**
   1. **Ge exempel på åtminstone två stycken endogena signaleringsmolekyler som spelar en central roll för nervsystemets tidiga utveckling. (100326ORD, 2p)**

* Bone Morphogenetic proteins (BMPs)
* Retinioidsyra (Retinoic Acid; RA)
* Fibroblast Growth Factor (FGF)
* Transforming Growth Factor (TGF)
* Sonic Hedgehog (Shh)
* Vertebrate homologues of the wingless gene of Drosophilia (Wnt)
  1. **Det finns ett antal embryonala strukturer som utsöndrar endogena signaleringsmolekyler och därigenom dirigerar nervsystemets fortsatta utveckling. Ge exempel på två sådana strukturer. (100326ORD, 2p)**
* Notochord
* Floorplate
* Roofplate
* Somiter
* Själva neuroektodermet
  1. **Nervsystemet är under sin utveckling mycket sårbart – detta i kombination med de potenta signaleringsmolekylerna gör att det finns flera olika missbildningar och sjukdomar i nervsystemet som kan kopplas till enskilda signaleringsmolekyler och deras signaleringsvägar. Ge exempel på en endogen signaleringsmolekyl och en sjukdom eller missbildning som den är associerad med. (100326ORD, 2p)**
* RA-signalering och neuralrörsanomalier (ex spina bifida) och nervcellsdifferentiering.
* Shh-signalering och holoprosencefali och medulloblastom.

1. **Embryologi: Vad heter de tre groddbladen och vilket av dessa kommer att ge upphov till neuralröret? (110329ORD, 1p)**

* Ektoderm – ger upphov till neuralröret
* Mesoderm
* Endoderm
  1. **Redogör för de tre primära hjärnblåsorna. (2p)**
* Prosencephalon 🡪 telencephalon + diencephalon (*forebrain*)
* Mesencephalon 🡪 (*midbrain*)
* Rhombencephalon 🡪 Metenecephalon + Myelencephalon (*hindbrain*)
  1. **Redogör även för de fem sekundära hjärnblåsorna och ange vilka delar av hjärnan resp. blåsa kommer att ge upphov till. (3p)**
* Telencephalon 🡪 cerebral cortex, basal ganglia & hippocampus (snabb utveckling)
* Diencephalon 🡪 Dorsala thalamus, hypothalamus, epithalamus & subthalamus (långsam utveckling)
* Metencephalon 🡪 cerebellum & pons (CN V, VI, VII + del av VIII & 4th ventrikeln)
* Myelencephalon 🡪 Medulla (CN IX, X, XI, XII + en del av VIII & 4th ventrikeln)

1. **Embryologi: beskriv den tidiga utvecklingen av nervsystemet mha schematiska teckningar. Förklara varifrån nervsystemet utvecklas och hur den tidiga anläggningen ser ut. Varifrån kommer hjärnan, ryggmärgen resp. PNS’s nervceller? Ungefär hur gammalt är embryot när nervsystemet börjar anläggas? (4p, 5p)**

Cirka 18 dagar efter befruktningen, när embryot är cirka 1 mm långt, anläggs nervsystemet. Signaler från det underliggande mesodermet till ektodermet determinerar ett område i ektodermet. Där bildas neuralplattan, som sedan ger upphov till neuralfåran och slutligen neuralröret, som är ett rör av neuroektoderm nedsänkt i mesodermet. Samtidigt som neuralröret isoleras kommer ett ektoderm längs dikets kanter att avsnöras och bilda strängar på båda sidorna om neuralröret i form av neurallisterna (*neural crest*). Hjärnan kommer från den proximala delen av neuralröret som genomgår en serie av utbuktningar och krökningar, först i form av det sk treblåsestadiet och därefter det sk femblåsestadiet. Ryggmärgen bildas av den resterande delen av neuralröret. PNS’s nervceller uppstår i huvudsak från neurallisten.

1. **Embryologi: Vilken/vilka delar av neuralröret och celler/strukturer i dess närhet förknippar du med induktionen och differentieringen av neuralröret i en ventral (basal kolumn/platta) och en dorsal del (alar kolumn/platta)? (2p)**

* Notochord
* Floor- och roofplate.
* ”marginalcellerna” i det epidermala (icke-neurala) ektodermet eller motsvarande, därefter tak- och golvplattans celler

1. **Embryologi: Vilken typ av funktion associerar du i första hand basal- resp. alar-plattan med? (1p)**

Motorik resp. sensorik.

1. **Embryologi: Vilken genfamilj antas ha stor betydelse för utvecklingen/differentieringen av alarplattan? (1p)**

Generna som kodar för BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) – genfamilj inom TGF’s storfamilj.

1. **Embryologi: Nämn någon missbildning som orsakas av fel/brister i slutningen av neuralröret! (1p)**

* Spina bifida (meningo-myelocele/myelocele)
* Anencephali

1. **Jonkanal: redogör kortfattat för vilken typ av molekyl jonkanaler består av och ange den molekylära uppbyggnaden av jonkanaler. (2p, 2p)**

Jonkanaler är uppbyggda av (glyko-)proteiner, ofta bestående av en eller flera subenheter (molekylvikt 25-250 kDa). De delar som ligger i lipidfasen är hydrofoba, medan de delar som ligger mot extra- resp. intracellulärvätskan är hydrofila. Den intramembranösa delen av kanalen är uppbyggd av så kallad transmembranös helix medan de delar som vetter mot vätskefaserna består av hydrofila aminosyre-loopar.

1. **Jonkanal: Ange de två drivande krafterna som får joner att passera genom jonkanaler. (1p, 1p)**

* Kraften på grund av koncentrationsgradienten, dvs. skillnaden i [jon] mellan de två sidorna av membranen.
* Den elektriska kraften, dvs. spänningsskillnaden mellan membransidorna.

1. **Jonkanal: redogör för hur jonkanaler selekterar bland olika jonslag, samt vilka faktorer som bestämmer jonflödets riktning genom en jonkanal. (111103ORD, 2p)**

Vid den extracellulära delen av jonkanalen finns ett selektionsfilter som består av laddade aminosyror. Genom deras laddning och distans mellan varandra kan bara en viss typ av joner interagera med dessa aminosyror och förlora sina vattenmolekyler. Denna interaktion är stark och enbart joner som passar in kan flöda genom kanalen.

1. **Jonkanal: Vilka jonkanaler involveras i generering av en aktionspotential (AP) och på vilka sätt aktiveras de? (1p)**

Na+- och K+-kanaler, bägge spänningskänsliga – de aktiveras som svar på depolarisering.

1. **Jonkanal, kategorisering: Beskriv hur de två jonkanalerna ”icke-gatade” och ”gatade” fungerar, samt deras resp. funktionella roll i nervcellen. (111103ORD, 2p)**

* Icke-gatade kanaler är alltid öppna och kallas också *läckkanaler*. Dessa kanaler är viktiga för att sätta vilomembranpotentialen. De är permeabla för K+ och till en mindre del för Na+.
* Gatade kanaler är jonkanaler som öppnas och stängs som svar på viss stimuli. Beroende på stimulus delas dessa kanaler in i olika kategorier:
  + Spänningskänsliga kanaler som känner av förändringar i membranpotentialen
  + Ligand-gatade kanaler som aktiveras extracellulärt av en transmittorsubstans eller intracellulärt av en cyklisk nukleotid (ex cAMP, cGMP)
  + 2nd messenger-gatade kanaler som aktiveras genom forsforylering
  + Sträck- eller mekano-gatade kanaler som känner av tryck på membranet.

1. **Jonkanaler; Icke-reglerade: Ge ett exempel på en icke-reglerad kanal och ange en viktig funktion för denna. Förklara mekanismen för det generella ”fenomen” som kanalen och dess permeabilitet ger upphov till. (3p)**

K+-läckkanal: K+-joner vill diffundera ut ur cellen med koncentrationsgradienten (ca 30 ggr mer K+ på insidan); detta motverkas av attraktionen mellan K+ på utsidan och negativa laddningar på insidan. Storleken på denna attraktionskraft = EK = RT/zF In Ko/Ki (Nernsts formel; behöver inte anges).

Normalt är vilomembranpotentialen mer positiv än EK (pga. viss Na+-permeabilitet)

1. **Jonkanaler; reglerade: reglerade kanaler kan delas in i tre huvudklasser. En klass är spänningsreglerade kanaler (voltage-gated) som är ansvariga för bla aktionspotentialen. En annan klass är kemiskt reglerade kanaler där man kan urskilja direkt reglerade och såna som regleras av 2nd messengers. Den tredje typen av kanal och dess egenskaper är basen för funktionen hos ex tryck- och beröringsreceptorer i huden. Vilken kanaltyp avses? (1p)**

Mekaniskt reglerade kanaler (stretch-activated channels)

1. **Jonkanaler, reglerade: Ge minst fem ex på sinnesorgan/system där *mekaniskt reglerade kanaler* (stretch-activated channels) utgör ”hjärtat” i funktionen. (2p)**

* Muskelspolen, golgis senorgan, ledreceptorer
* Hårceller i cochlea, hinnsäckar och båggångar
* Baroreceptorer i aorta
* Tänjningsreceptorer i GI-kanalen, urinblåsan, lungorna mm.

1. **Jonkanal; reglerade: Aktivitet hos mekaniskt reglerade kanaler ger upphov till en receptorpotential. Förklara hur den i sin tur ger upphov till aktionspotentialer i en afferent nervtråd från huden. (2p)**

Tryck/beröring öppnar mekanokänsliga kanaler och Na+ strömmar in, vilket ger en depolarisering (receptorpotential). Denna depolarisering sprids elektrotont (passivt?) till den närbelägna noden där spänningskänsliga Na+-kanaler öppnas, vilket leder till aktionspotentialer.

1. **Jonkanal; natrium: Na+-kanalerna finns i hög koncentration i vissa områden av nervcellen. Ange dessa områden. (1p)**

Initialsegment och noderna.

1. **Jonkanal; natrium: förutom det öppna och stängda läget kan Na+-kanalen anta ett sk inaktiverat tillstånd. Vad karaktäriserar detta tillstånd och vilken praktisk konsekvens för nervcellens funktion har detta? (2p)**

Inaktiverat tillstånd, dvs. en annan ”gate” har funktionellt stängt kanalen. Skillnaden är att depolarisering inte kan öppna den så länge denna inaktivering kvarstår. Det inaktiverade läget är kopplat till det sk refraktärtillståndet som varar under AP (absolut refraktärperiod) och 1-2 ms efter AP (relativ refraktärperiod).

1. **Jonkanal; natrium: Det finns flera ämnen som kan blockera Na+-kanaler och följaktligen också blockera aktionspotentialen. En grupp ämnen är kliniskt mycket viktiga och används i betydande omfattning vid många ingrepp. Vilket ämne avses? (1p)**

Lokalanaestetica, ex *Lidocain, Tetracain, Bupivavain m.fl.*

1. **Jonkoncentration: Ange den ungefärliga koncentrationen av Na+ och K+ intra- resp. extracellulärt. (2p, 2p)**

* Na+: 5-15 mM intracellulärt 140 mM extracellulärt
* K+: 140 mM intracellulärt 5 mM extracellulärt

1. **Jonkoncentration: Vilken mekanism skapar skillnaden i [jon] och hur fungerar den? (2p)**

Na+/K+-ATPas, som förbrukar ATP för att transportera 3 Na+-joner ut ur cellen och 2 K+-joner in i cellen. Vilomembranpotentialen är också beroende av membranpermeabiliteten för olika joner.

1. **Jonpermeabilitet: Hur är förhållandet mellan Na+ och K+-permeabiliteten i vila? Ange gärna ungefärligt siffervärde för PK/PNa. (1p)**

PNa:PK = ca 1:75. Nervsignaler överförs av AP som består av snabba elektriska potentialförändringar över cellmembranen. Varje AP börjar med en förändring från vilopotential till en positiv membranpotential och slutar med en återvändning till negativ potential.

1. **Jonpermeabilitet: Vilomembranpotentialen är beroende av K+-permeabiliteten (PK). Vad är ansvarigt för PK? Hur är förhållandet mellan PK och PNa i vila? (dvs. PK/PNa)? (2p)**

Ansvariga för K+-permeabiliteten = spänningskänsliga K+-pumpar.

Det är K+-permeabiliteten är den huvudsakliga faktorn till vilomembranpotentialen. Membranet hos ett vilande neuron är mycket mer permeabel för K+ än för någon annan jon, och det är mycket mer K+ inne i neuronet än utanför. Den selektiva permeabiliteten för K+ orsakas av K+-permeabla kanaler som är öppna i det vilande neuronet, och den stora K+-koncetrationsgradienten är producerad av membrantransportörer som selektivt ansamlar K+ inne i cellen.

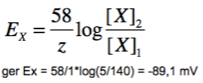
1. **Jonpermeabilitet: Under aktionspotentialen ändras PK/PNa drastiskt. Vad är bakgrunden? (1p)**

AP sker genom att cellen depolariseras vilket öppnar spänningskänsliga Na+-kanaler. Dessa inaktiveras dock inom en kort tid efter öppnandet vilket gör att permeabiliteten för Na+ snabbt stiger till ett högt värde för att sedan snabbt sjunka tillbaka till ett lågt.

Depolariseringen öppnar även långsammare K+-kanaler (också de spänningskänsliga). Detta går dock långsammare varför cellen vid en AP initialt är mer permeabla för Na+ och cellen depolariseras. Snabbt inaktiveras dock dessa kanaler och permeabiliteten blir högre för K+-joner, vars kanaler inte inaktiveras. Detta leder till att K+ strömmar ut ur cellen som repolariseras (hyperpolariseras), vilket i sin tur leder till att de båda spänningskänsliga kanalerna återigen stängs.

1. **Jonpermeabilitet: Vilomembranpotentialen (RMP) är visserligen till största delen beroende av fördelningen av K+-jonen och permeabiliteten för K+ genom cellmembranen men det förekommer en liten permeabilitet för Na+ i vila, vilket innebär att membranpotentialen som regel är något mer positiv än jämviktspotentialen för K+. Ange ett ungefärligt värde för PNa/PK. (1p)**

PNa/PK = 0,01 – 0,02 (varierar betydligt i olika celler)

1. **Jonekvilibriumspänning: Ekvilibriumspänningen beräknas med utgångspunkt från en jämvikt mellan diffusionskraften och den elektriska kraften som påverkar jonen. Vad blir ekvilibriumspänningen för kalium (EK) vid koncentrationerna 140 mM intra- och 5 mM extracellulärt? (2p)**
2. **Jonekvilibriumspänning: Ekvilibriumspänningen beräknas med utgångspunkt från en jämvikt mellan diffusionskraften och den elektriska kraften som påverkar jonen. Ange ENa vid koncentrationerna 145 mM extra- och 5-15 mM intracellulärt. Vad heter formeln? (2p)**

66 mV – formeln heter Nernst ekvation.

1. **Neurotransmittorsubstans: vilka är de viktigaste transmittorsubstanserna i ANS och deras receptorer? (3p)**

* Acetylkolin (Ach):
  + Nikotinerga Ach-receptorer (nAch) (ligand-gated jonkanaler)
  + Muskarina Ach-receptorer (mAch) i målorgan. (G-protein-receptorkomplex)
* Noradrenalin: α-1, β-1 och β-2-receptorer.
* Adrenalin: se ovan.

1. **Neurotransmittor, sympaticus: Sympatiska nervsystemet har en amin som sin väsentligaste postganglionära transmittorsubstans. Vad heter denna transmittor? (1p)**

Noradrenalin.

1. **Neurotransmittor, parasympaticus: Ange två transmittorer i parasympaticus som är alternativa transmittorer till Ach och som ofta förmedlar relaxation i GI-kanalen. (1p)**

* VIP (vasoactive intestinal peptide)
* NPY (neuropeptide Y?)

1. **Neurotransmittor, biogena aminer: Ange vilka två biogena aminer som frisätts vid signalering till effektororganen samt vilka huvudtyper av receptorer de verkar på. (3p)**

* Adrenalin
* Noradrenalin
  + HUVUDTYP RECEPTORER: α-1 och α-2, β-1 och β-2

1. **Neurotransmittor, noradrenalin. Vilka två huvudtyper av receptorer finns det för denna substans? (2p)**

α- och β-receptorer.

* 1. **Vilken av dessa två receptorer dominerar i hjärtat? (1p)**

I hjärtat dominerar β-receptorerna.

* 1. **Vilka två effekter fås i hjärtat när det sympatiska nervsystemet aktiveras? (2p)**

Ökad frekvens och slagkraft. (kronotrop och inotrop)

1. **Membranpotential: När nervceller inte är aktiverade föreligger en vilomembranpotential (RMP) över cellmembranet. Förklara kort hur nervceller upprätthåller denna. (101104, 2p)**
   1. **Vilken typ av jonkanaler ligger till grund för RMP, och hur fungerar de? (2p)**
   2. **Är jonpumpar viktiga för att upprätthålla RMP och om så är fallet, vilken jonpump är inblandad och vilken betydelse har den? (2p)**

* Genom Na+/K+-ATPase som pumpar ut 3 Na+ och in 2 K+. Förbrukar ATP. Ger ca 5 mV.
* K+-läckkanaler läcker tillbaka en del K+ (finns även Na+-läckkanaler, men de är 20 ggr färre än K+-läckkanalerna i antal) och ger det mesta av potentialen (85 mV).

1. **Membranpotential: Det finns ett vätskerum i kroppen (i en anslutning till vissa sinnesceller) där K+-koncentrationen är mycket hög (ca 145 mM). Vilket vätskerum åsyftas och vilken betydelse har den höga [K+] för transduktionsprocessen? (2p)**

Scala media är fylld med endolymfa. I hårceller fungerar K+ både som den jon som depolariserar och den som hyperpolariserar membranet. Den basala och den apikala delen av membranet är skilda av *tight junctions* så att dessa kan ha olika extracellulära miljöer. Den apikala delen är utsatt för endolymfa som är rik på K+ och fattig på Na+. Den basala delen är istället omgiven av perilymfa som är mer lik vanlig extracellulärvätska i och med att denna innehåller mycket Na+ och lite K+.

Endolymfan är rikare på positiva joner än vad perilymfan är, vilket möjliggör att membranpotentialen över det basala membranet blir -45 mV medan samma potential över den apikala delen blir -125 mV.

Då EK är -102 mV (även vid låga extracellulära kaliumkoncentrationer och ännu närmare noll nu) kommer K+-joner att flöda in i cellen från endolymfan när receptorkanalerna öppnas.

Inflödet av K+ depolariserar cellen och leder till att spänningskänsliga Ca2+- och K+-kanaler öppnas i somat. Genom dessa K+-kanaler flödar dock K+ ut ur cellen som repolariseras. Även Ca2+ bidrar till repolariseringen genom att öppna Ca2+-beroende K+-kanaler.

1. **Membranpotential: Du mäter en RMP som är ca -70 mV och finner att koncentrationen av K+ och Na+-joner är ungefär samma som du lärt dig under neurokursen. Redogör för vilken typ av jonkanal som sannolikt är viktig för vilomembranpotentialens uppkomst samt ange egenskaperna för en sådan kanal. (2p)**

Så kallade K+-läckkanaler, dvs. kanaler permeabla för K+. Dessa kanaler är öppna i vila. Brukar anges som ”icke-gatade” kanaler.

1. **AP: Vid hög frekvens av AP ökar Na+-innehållet i nervtråden. Det finns en mekanism som kontrollerar [Na+] inne i cellen och ser till att normal koncentration återställs mycket snabbt. Redogör för denna mekanism. (2p, 2p)**

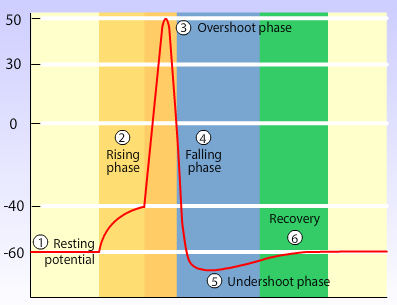
Na+/K+-ATPase som transporterar Na+ ut ur cellen och K+ in i cellen mot deras resp. koncentrationsgradienter. Den kräver ATP och är i många fall elektrogen (3 Na ut – 2 K in). Pumpen stimuleras av en förhöjd [Na+] i cellen och av ett förhöjt [K+] utanför cellen.

Alternativt svar: borde ev ha något att göra med att de spänningskänsliga Na+-kanalerna inaktiveras samt att långsamma K+-kanaler öppnas? Långt svar fråga 40!

1. **AP: Redogör för de faktorer som dels bestämmer riktningen av aktionspotentialens fortledning, dels bestämmer fortledningshastigheten. (111103ORD, 2p; 090227ORD, 1p)**

* Riktningen bestäms av refraktärperioden – natriumkanalernas inaktivering.
* Fortledningshastigheten bestäms av axonets diameter och myelinisering. Större diameter/myelinisering = högre fortledningshastighet.

1. **AP: rita en typisk nerv-aktionspotential med angivande av väsentliga karakteristika. Ange realistisk X- och Y-axel. (2p, 2p)**

* Resting potential: När ett neuron är i vila är endast K+-läckkanaler öppna = vilopotential. Dessa kanaler är alltid öppna i detta stadium.
* Rising phase: Ökade positiva förändringen i membranpotentialen drivs av öppnandet av fler och fler voltage-gated Na+-kanaler, vilket leder till att fler Na+-joner kommer in i cellen. Denna inåtgående ström depolariserar membranladdningen
* Overshoot phase:Membranpotentialen är nu som mest positiv – det är över 0 mV. I denna fas sker två processer samtidigt:
  + De voltage-gated Na+-kanalerna som aktiverades initialt i *rising phase* börjar stängas.
  + Detta leder till att Na+-konduktansen börjar minska.
  + Därefter börjar K+-kanaler att öppnas, vilket driver membranpotentialen tillbaka till ekvilibriumpotentialen för K+. Dessa voltage-gated K+-kanaler skiljer sig från läckkanalerna på så vis att de normalt är stängda vid vilopotential men öppnas som svar på depolarisering.
* Falling phase: AP är nu i repolariseringsfasen, dvs. membranpotentialen återvänder snabbt till vilopotentialen. Under denna fas är aktiveringen av voltage-gated K+-kanaler vid sitt maximum, och antalet öppna Na+-kanaler reduceras drastiskt.
* Undershoot phase: AP kommer repolariseras under RMP. Denna hyperpolarisering beror på att de flesta voltage-gated K+-kanaler fortfarande är öppna, så att den totala K+-konduktansen i neuronet är större än när membranet är i sitt stabila viloläge.
* Recovery phase: Membranpotentialen återgår till den ursprungliga stabila vilopotentialen. Detta sker när de fördröjda K+-kanalerna som var öppna under AP stängs. Membranpotentialen bestäms nu av de andra kanalerna som normalt är öppna vid vilopotential.

Amplitud: ca 100 mV.

Duration: ca 1-2 ms.

1. **AP: Vad innebär det att nervcellsmembranet blir ”refraktärt”? Vilken molekylär mekanism ligger bakom? Nämn två funktionella konsekvenser av refraktäriteten. (4p)**

Membranet är oretbart (absolut) eller kräver starkare stimulus (relativ) än normalt. Det beror på inaktiveringen av spänningsaktiverade Na+-kanaler och innebär att:

* Aktionspotentialen inte kan ”vända om”
* Det finns en gräns för hur tätt aktionspotentialer kan uppkomma (ca 350 Hz)

1. **AP: Det finns ämnen som påverkar spänningsreglerade K+-kanaler och gör dem långsammare. Hur förändras aktionspotentialens utseende i närvaro av ett sådant ämne? Förklara. (2p)**

Bland annat ser Ca2+-beroende K+-kanaler till att det ibland bildas en långsam efterhyperpolarisering (sAHP). Denna kommer i vissa neuron efter många aktionspotentialer. Ca2+, genom att ta sig in via spänningskänsliga kanaler och öppnar K+-kanalerna. Detta leder till en långsam och långvarig hyperpolarisation under vilken det är mycket svårt att inducera en ny AP.

Genom att påverka de Ca2+-beroende K+-kanalerna eller de spänningskänsliga Ca2+-kanalerna kan man öka hyperpolariseringen av neuron så att AP sker med lägre frekvens.

Den snabba hyperpolariseringen (fAHP), beror på K+-kanalernas långsamma stängning.

1. **AP: Under AP sker ett stort Na+-inflöde genom så kallade Na+-kanaler. Vilken ”gating”-mekanism gäller för denna kanal? (1p)**

Voltage-gated channels, dvs. det elektriska fältet över cellmembranen bestämmer om kanalen ska öppnas/stängas.

1. **AP, uppkomst: Under normala förhållanden kan AP uppkomma på bestämda ställen i ett neuron. Ange dessa ställen samt beskriv mycket kortfattat hur AP uppkommer på resp. ställe. (4p; 090227ORD, 1p+2p; 2p)**
   1. **I ett karakteristiskt neuron sker genereringen av AP i ett speciellt område och därefter fortleds impulsen ut i axonet. Ange vad området kallas och vad som karakteriserar membranen i detta, samt ge en kort redogörelse för hur fortledningen går till i en myeliniserad nervtråd. (3p)**

Initialsegmentet (strax distalt om Axon hillock) där koncentrationen av Na+- och K+-kanaler anses hög, vilket ses som en förtätning (”undercover”) av membranen sedda genom elektronmikroskop. Fortledningen sker så att den ström som genereras i initialsegmentet kommer att depolarisera de Na+-kanaler som finns i första noden, varvid dessa öppnas. En ström genereras i denna nod som sprids bakåt och mot nästa nod. Bakåt kan denna ström inte öppna några Na+-kanaler eftersom dessa fortfarande är inaktiverade, medan den ström som går ”framåt” i axonet, depolariserar nästa nod, varvid Na+-kanaler öppnas – ström osv, osv.

1. **AP, jonkanal: beskriv med hjälp av ett diagram dessa kanalers tillstånd under en AP. (2p)**

När ett axon är depolariserat över aktionspotentialens ”treshold”, orsakar depolarisering i sig ett stort antal voltage-dependent Na+-kanaler att öppnas. Detta syns som en snabb ökning i gNa, vilken snabbt stiger till en nivå som är mycket högre än gK.

Vid aktionspotentialens topp inaktiveras Na+-kanalerna vilket leder till en snabb minskning i gNa tillbaka till vilonivåerna. Dessutom sker en ökning av gK. ”The Latter phenomenon” beror på en långsam öppning av voltage-dependent K+-kanaler. De inaktiveras långsamt och därför förlängs gK-ökningen och orsakar en efterhyperpolarisering (sAHP).

Till slut inaktiveras voltage-dependent K+-kanaler och membranpotentialen återgår till vilonivåerna.

1. **AP, jonkanal: När AP kommer till den presynaptiska terminalen orsakar den frisättning av neurotransmittor. Första steget i denna process består av att speciella jonkanaler öppnas. Vilka är dessa kanaler och vad händer när de öppnas? (2p)**

När en AP når en nervterminal aktiverar den voltage-dependent Ca2+-kanaler, vilket leder till ett snabbt ökad intracellulär koncentration av Ca2+. Detta beror på den stora skillnaden i [Ca2+] intra- resp. extracellulärt (0,0001 resp. 1-2).

Ca2+-joner interagerar med specifika presynaptiska proteiner (*synaptotagmin*) vilket startar en kaskad av händelser som till slut leder till att vesiklar innehållandes neurotransmittorn fuserar med det presynaptiska membranet.

1. **AP, summation: På vilket sätt integreras excitatoriska och inhibitoriska postsynaptiska potentialer i det mottagande neuronet så att AP genereras/inte genereras? (3p)**

Excitatorisk postsynaptisk potential (EPSP) och inhibitorisk postsynaptisk potential (IPSP) kommer att läggas ihop – *sum together –* både i tid och rum. (spatial and temporal summation).

Spatial summation beror på hur bra den postsynaptiska potentialens amplitud bibehålls när de fortleds från dendriten till cellkroppen och beror därför på de passiva egenskaperna hos membranet och på vilket avstånd potentialen genereras (ju närmare två postsynaptiska potentialer genereras, desto större sannolikhet att de kommer interagera).

Temporal summation beror på hur nära i tid de postsynaptiska potentialerna genereras (ju närmare desto högre sannolikhet att de kommer interagera). Därför är frekvensen hos de postsynaptiska potentialerna väldigt viktig.

*”In short, the summation of EPSPs and IPSPs by a postsynaptic neuron permits a neuron to integrate the electrical information provided by all the inhibitory and excitatory synapses acting on it at any moment.” (s.103)*

1. **AP: Anta nu att du i ditt forskningsprojekt, med *patch clamp-teknik*, upptäcker att organismens celler har ett relativt högt Cl--innehåll (50 mM). Den extracellulära [Cl-] antas vara densamma som för vanliga vertebrata celler, dvs. 150 mM. (ECl- = -28 mV). Samtidigt finner du att vissa celler i organismen har Cl--kanaler som verkar vara spänningsberoende, dvs. de öppnas när cellen hyperpolariseras för att sedan ganska raskt inaktiveras. Försök nu konstruera den typ av AP som uppstår om du i en experimentell situation hyperpolariserar cellen ca 20 mV. Vi antar att tröskeln för öppnandet av Cl--kanalerna sker vid en hyperpolarisering av ca 10 mV. Cellens RMP antas vara -70 mV. Försök också uppskatta ungefär den impulsamplitud som du skulle kunna förvänta dig. (Cellens antas ha mycket få spänningskänsliga Na+-kanaler.) (3p)**

De AP som kommer att uppstå är depolariserande. Eftersom jämviktspotentialen för Cl- vid de angivna koncentrationerna är -28 mV kommer potentialen att gå mot detta värde när Cl--kanalerna börjat öppnas. Anta att de når -38 mV. Amplituden kommer du att bli från tröskel -80 🡪 -38, dvs. 42 mV. Repolariseringen kan som vanligt skötas av K+-läckkanalerna som är öppna och där K+ vid -38 mV går in i cellen.

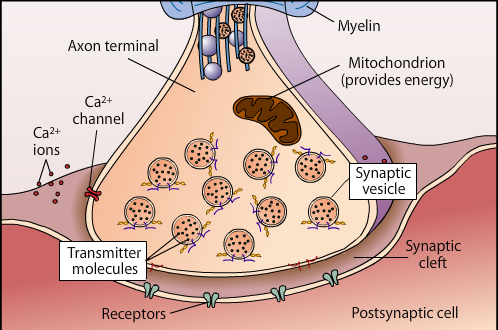
* 1. **Vid hög frekvens av de aktuella aktionspotentialerna skulle sannolikt Cl--halten i cellen ändras. Ange hur. (1p)**

Cl--flödet vid -90 mV är riktat ut från cellen, vilket innebär att cellens [Cl-] alltså kommer att minska.

* 1. **Vilken typ av transportmekanism skulle vara lämplig för att kompensera för förändringar i [Cl-]? (1p)**

Olika möjligheter för organismen kan tänkas utifrån kända typer. En pumpmekanism för Cl- in i cellen i utbyte mot ex HCO3-. Andra möjligheter med symportar i kombination med Na+ och K+ under förutsättning av liknande koncentrationer i dessa celler jämfört med normala vertebratceller.

1. **Synaps, transmittorfrisättning: Ange kortfattat hur signalsubstanser frisätts i en synaps. (2p, 3p),**
   1. **ALT. Hur kalciumjoner kan inducera fusion av synapsvesikler med plasmamembranet. (110329ORD, 3p)**

* Synaptiska vesikler finns i tydliga ”pooler” – antingen bundna till cytoskelettet i en reservpool eller fria i cytoplasman. Några av de fria vesiklerna tar sig till plasmamembranet och ”dockar” och en serie av reaktioner sker för att förbereda fusion mellan vesikeln och membranet.
* Membranen hos de synaptiska vesiklerna hålls ihop av proteinkomplex (SNAREs) som uttrycks både på vesikel- och presynaptiska membranet.
* När axonterminalen är depolariserad öppnar volted-gated Ca2+-kanaler och Ca2+ flödar snabbt in i axonterminalen. Några av Ca2+-jonerna binder till *synaptotagmin*, ett protein på vesikelmembranet.
* När Ca2+ binder till synaptotagmin på vesiklerna närmast den ”aktiva zonen” dras dessa ännu närmare det presynaptiska membranet. Vesiklerna fuserar med axonterminalmembranet och frisätter deras transmittorsubstans ut i den synaptiska klyftan. Några transmittormolekyler binder till speciella receptormolekyler på det postsynaptiska membranet.
* Responsen i den postsynaptiska cellen (excitation eller inhibition) beror på typ av neurotransmittor och receptor. Ex, receptorn för Ach är permeabel för Na+. Efter att ha bundit Ach öppnar kanalen och Na+-joner flödar in i den postsynaptiska cellen 🡪 excitatorisk postsynaptisk respons.
* Transmittorerna inaktiveras eller tas bort snabbt från den synaptiska klyftan, så att överföringen är snabb och följer den inkommande presynaptiska signalen. Ex, för Ach finns det ett enzym i klyftan (acetylcholinesteras, AchE) som bryter ned Ach till kolin och acetat. När transmittorn släpper från sin receptor stängs också jonkanalen.
* Inte alla transmittorer bryts ned utan många tas snabbt upp till den presynaptiska terminalen av speciella proteiner – transportörer. Denna process kallas återupptag och avbryter inte bara den synaptiska aktiviteten abrupt utan ser även till att terminalen kan återanvända transmittormolekylerna.
* Membranet som behövs för att skapa vesikler återvinns också via endocytos av det presynaptiska membranet. De återvunna vesiklerna fylls återigen med neurotransmittorer och är redo att användas igen.

Proteiner som tror vara delaktiga är ex:

* Transmitter loading: transmitter transporters, proton pump
* Mobilization: synapsins, actin
* Docking: GTP-binding protein, SNAREs?
* Priming: SNAREs, NSF, Snapin, SNAPs m.fl.
* Fusion: Synaptotagmin 1, SNAREs
* Coating: Clathrin, Synaptobrevin, NSF, AP-2, AP-180, Epsin m.fl.
* Budding: Dynamin, Clathrin, Actin, Syndapin, WASP, Synaptojanin, Endophilin m.fl.
* Uncoating: Clathrin, Endophilin, Synaptojanin, Hsc-70 m.fl.
* Reserve pool: Synapsins, actin.

1. **Synaps: Om man betraktar ett isolerat presynaptiskt neuron, vilka mekanismer begränsar fyrningsfrekvensen? (100326ORD, 2p)**

Refraktärperioden: den *absoluta* bestäms av tiden för inaktivering av spänningsberoende Na+-kanaler, den *relativa* beror på spänningsberoende K+-kanaler som genom hyperpolarisering gör det svårare att nå tröskeln för nästa AP.

* 1. **I ett intakt neuron måste även cellkroppens egenskaper beaktas eftersom fyrningsfrekvensen normalt bestäms av händelser i cellkroppen. Vilken ytterligare faktor (än den som åsyftas ovan) begränsar fyrningshastigheten i cellkroppen? Vi förutsätter att en maximal retning av neuronet sker via inkommande synapser. (2p)**

Olika K+-kanaler. Dessa inkluderar Ca2+-aktiverade, Na+-aktiverade resp. spänningsaktiverade K+-kanaler.

* 1. **Högfrekvent presynaptisk aktivitet kan påverka både mängden och typen av neurotransmittor som frisätts. Förklara hur och varför. (3p)**

Mängden transmittor kan öka genom att högfrekvent aktivitet leder till presynaptisk ackumulering av Ca2+ vilket leder till en ökad probabilitet för transmittorfrisättning. Fenomenet kallas facilitering.

Typen av transmittor kan påverkas genom att högfrekvent aktivitet leder till presynaptisk ackumulering av Ca2+, vilket i detta fall leder till exocytos av large dense cored vesicles (LDV) utöver exocytos från synapsvesikler. LDV aktiveras inte vid lågfrekvent aktivering då de är lokaliserade utanför den ”aktiva zonen” där Ca2+-kanalerna sitter. LDV innehåller bla olika neuropeptider medan synapsvesikler i regel innehåller ”små transmittorer”, ex *glutamat & acetylkolin*.

* 1. **Vad händer i ett postsynaptiskt neuron när impulser från ett presynaptiskt neuron kommer in med hög frekvens? Jämför med en annan situation då två impulser kommer in ungefär samtidigt från två olika presynaptiska neuron. Vad kallas dessa två typer av interaktion i det postsynaptiska neuronet och vilka membranegenskaper är avgörande för det postsynaptiska svaret i resp. fall? (3p)**

Dessa kommer adderas och leda till ökad depolarisering (om synapsen är excitatorisk). Fenomenet kallas temporal summation och beror på tidskonstanten.

I det andra fallet sker också en addition men som då kallas spatial summation och beror på längdkonstanten.

1. **Synaps: du ska beskriva den synaptiska transmissionen i ryggmärgens dorsalhorn som har betydelse för överledningen och moduleringen av smärtimpulser. Vilka tre huvudtyper av neuron deltar presynaptiskt, dvs. kan delta genom att frisätta signalsubstanser i dorsalhornet? (101104, 3p)**
   1. **Nämn de viktigaste signalsubstanserna som frisätts från resp. typ/grupp av neuron. (4p)**
   2. **Vilken annan typ av celler än neuron kan bidra till förändrad smärtkänslighet i samband med ex nervskada? (1p)**

Perifer sensibilisering: resultat från interaktion av nociceptorer med ”inflammatorisk soppa” av substanser som släpps ut vid vävnadsskada, ex extracellulära protoner, arakidonsyra, andra lipidmetaboliter, bradykinin, histamin, serotonin, prostaglandiner, nukleotider och nerve growth factor (NGF). Samtliga kan spä på nociceptorernas respons på stimuli.

1. **Synaps, mitokondrier: Nervterminalen innehåller mitokondrier – varför? Ange en presynaptisk process där mitokondrier är viktiga. (110329ORD, 1p)**

Mitokondrien tillverkar ATP, vilket exempelvis behövs för Na+/K+-ATPase som pumpar in 3 Na+ och ut 2 K+. Detta kostar energi.

1. **Synaps: redogör för vilka typer av svar som kan genereras i det postsynaptiska membranet (i det fall svaret är elektriskt till sin natur) samt förklara hur detta sker. (3p)**

I en typisk så kallad ”jonotrop synaps” kommer transmittorsubstansen att reagera med en receptormolekyl som dessutom är en jonkanal: (*mediate rapid postsynaptic effects*)

* Jonotropa receptorer (ionotropic receptors)
* Ligand-gated jon-kanaler (ligand-gated ion channels)

Beroende på permeabiliteten genom kanalen kommer en potential att generera en så kallad postsynaptisk potential (PSP) som kan vara antingen depolariserande (EPSP – kanalen permeabel för Na+, K+) eller hyperpolariserande (IPSP, kanalen ofta permeabel för Cl- eller enbart K+)

Den andra familjen av neurotransmittorreceptorer är *metabotropic receptors*. Dessa receptorer har inte jonkanaler som en del av dess struktur. Istället har de en intracellulär domän som indirekt påverkar kanaler genom aktivering av intermediärmolekyler som kallas G-proteiner. På grund av detta kallas dessa receptorer även G-protein-coupled receptors. Ofta påverkar de i sin tur 2nd messengers (ex cAMP, Ca2+, IP3), men de kan även aktivera jonkanaler.

1. **Synaps, rita: Rita i förstoring en schematisk teckning över en typisk CNS-synaps med angivande av de väsentliga strukturerna. Bilden ska avse en synaps som fungerar genom kemisk transmission. (2p, 3p, 4p)**

AP ger depolarisering som leder till öppning av spänningsreglerade Ca2+-kanaler ackumulerade i plasmamembranet vid den aktiva zonen. Ca2+-inflödet leder till fusion av synapsvesikler med plasmamembranet (bla synaptotagmin och SNAREs). Synapsvesikeln innehåller en hög koncentration av transmittor som frisätts vid fusionen, vilken sedan diffunderar ut i synapsklyftan och binder till receptorer i det postsynaptiska membranet.

Jonotropa receptorer aktiveras och joner (ex Na+) strömmar in, vilket leder till en depolarisering postsynaptiskt.

Det finns även metabotropa receptorer som påverkar intermediärmolekyler (G-proteiner) som påverkar en intracellulär enzymkaskad eller jonkanaler.

1. **Synaps, avstånd: Vilken betydelse har avståndet från en synaps till genereringsställe för aktionspotentialen? Motivera. (1p)**

Ju längre bort synapsen ligger, ju mindre blir den potentialpåverkan som sker i initialsegmentet (den elektrotona spridningen – membranets resistiva\* och kapacitiva egenskaper). Man kan alltså säga att synapser som ligger närmare initialsegmentet kommer kunna påverka neuronet kraftigare – de är viktigare.

\*Resistivitet är en elektrisk materialegenskap. Bra elektriska ledare har låg resistivitet och bra isolatorer har hög resistivitet.

1. **Summation: flera synapser måste som regel aktiveras för att generera en AP i det stimulerade neuronet. Förklara de två principiella sätt genom vilket summering av synaptisk aktivitet kan ske. (1p)**

* Temporal: summation i tiden, dvs. en/flera synapser kan aktivera med hög frekvens
* Spatial: summation betingad av den rumsliga positionen av synapsen.

1. **Synaps: En synaps kan förmedla tusentals impulser per minut utan att synapsvesiklerna tar slut. Hur förklarar du detta? (2p)**

Synapsvesiklerna recirkulerar lokalt i nervterminalen. Huvudmekanismen tros vara via clathrinmedierad endocytos.

1. **Synaps: Vad händer i den postsynaptiska cellen om flera retande synapssignaler (= excitatoriska postsynaptiska potentialer) kommer tätt efter varandra? (2p)**

Detta leder till *temporal summation*, dvs. en depolarisering läggs på den innan (om repolarisering ej hunnit ske) och den totala depolariseringen blir större. På så vis kan en potential som enskilt inte når upp till treshold tillsammans med andra kanske göra det.

1. **Synaps; sensitisering: Synapsfunktionen är inte konstant utan kan upp- och nedregleras, vilket anses vara en viktig cellulär mekanism för inlärning/minne. Sensitisering anses vara uttryck för en förstärkt synapsfunktion. Ge ett exempel på hur TS från ett faciliterande interneuron (ex serotonin [5-TH]), efter bindning till receptorer på en nervterminal, kan leda till ökad effektivitet i en synaps. (3p)**

5-TH binder till sin receptor 🡪 aktivering av G-protein (amplifiering) 🡪 Adenylatcyklas-aktivering 🡪 cAMP ökar (amplifiering) 🡪binder till och aktiverar Proteinkinas A 🡪 fosforylerar målprotein (amplifiering).

I detta fall fosforyleras K+-kanaler som blir trögare att öppna vilket leder till breddökad AP i terminalen 🡪 spänningsaktiverade Ca2+-kanaler kan hållas öppna längre 🡪 mer Ca2+ in i terminalen 🡪 ökad frisättning av TS 🡪 större postsynaptisk potential.

1. **Synaps, bildning: Hur bildas en central synaps? Redogör för de olika stadier i synapsbildningen som äger rum från det att ett axon och en dendrit kommit i kontakt med varandra till dess att en fullt fungerande synaps bildats. Exempel på viktiga proteiner (de viktigaste molekylära komponenterna) som deltar ska ingå i beskrivningen. (111103ORD, 7p; 090227ORD, 4p)**

* Adhesionsstadium:
  + Initiering av en synaps beror helt på lokal igenkänning mellan pre- och postsynaptiska membranen och medieras av medlemmar i **cadherin**- och **protocadherin**familjerna (Ca2+ cell adhesions molecules). Detta följs av en initial ansamling av synaptiska vesikler och transportvesikler som innehåller molekylära komponenter som bidrar till den presynaptiska zonen.
* Induktionsstadium:
  + När den inledande specialiseringen är klar, rekryteras ytterligare adhesionsmolekyler (ex neurexin - neuroligin, ephrin, synCAM). Adhesiv signalering mellan dessa molekyler startar en differentiering av den presynaptiska aktiva zonen och den postsynaptiska densiteten. Den presynaptiska terminalen frisätter även molekyler (*neuregulin*) som påverkar uttryck och ”klusterbildning” av postsynaptiska receptorer och associerade protein.
  + Exempel på induktiva proteinpar:
    - SynCAM – synCAM
    - Neurexin – Neuroligin
    - Ephrin – EphBR
* Differentiering och mognadsstadium: (*kan ev räknas in i ovanstående fas?*)
  + I detta stadium bildas stabila synapser med fullt utvecklad aktiv zon-apparat och synapsvesikelkluster samt, ur fysiologisk synvinkel, synapser med full synapsfunktion (viss sekretisk aktivitet börjar förekomma redan under de tidigare stadierna).
  1. **I den färdiga synapsen kommer gliaceller att bidra till synapsfunktionen. Vilken typ av gliacell är särskilt viktig och vilka funktioner gäller det? (111103ORD, 3p)**

Av gliacellerna så är astrocyterna särskilt viktiga och spelar flera roller, de:

* Bidrar till att hålla rätt jonkoncentration extracellulärt.
* Tar upp transmittor och bidrar därmed till dess inaktivering.
* Deltar i metaboliseringen av vissa transmittorer, ex glutamat.
* Deltar i feedback-regleringen av neurotransmittor genom att känna av frisatt transmittor och signalera tillbaka till nervterminalen.
* Har, i någon mån, en mekanisk stödjefunktion.

1. **Synaps, kategorier: Jämför skillnader mellan en elektrisk och en kemisk synaps. (2p; 101104, 4p)**

* I den elektriska synapsen kan transmissionen flöda åt båda håll över gap junction. I den kemiska synapsen går signalen enbart åt ett håll, alltid från det presynaptiska neuronet till det postsynaptiska.
* Passiv strömflöde över gap junction gör att transmissionen sker nästan direkt, vilket gör den elektriska mycket snabbare än den kemiska.
* De flesta synapser är kemiska. Vid dessa frisätts neurotransmittorer från speciella vesikler i den presynaptiska terminalen. Många neuron kan frisätta olika typer av neurotransmittorer från samma nervterminal. Den vanligaste kombinationen av neurotransmittorer är en lågmolekylär eller ”klassisk” neurotransmittor (ex Ach, GABA, dopamin, serotonin) och en neuropeptid.

1. **Synaps, korttidsplasticitet: Synapsernas korttidsplasticitet är viktig för att reglera synapsstyrkan på kort sikt och förekommer i olika varianter. Ange en typ och beskriv dess funktionsmekanism. (090227ORD, 3p)**

*Spike timing-dependent plasticity (STDP): Timing-dependent activity, probably the result of Ca2+ signaling in the postsynaptic cell, that is required for the establishment of some forms of synaptic plasticity.*

1. **Synaps, långtidsplasticitet: På längre sikt spelar långtidsplasticiteten stor roll och även den förekommer i olika varianter. Beskriv mekanismerna för den vanliga variant som leder till långvarig ökning av synapsstyrkan. (090227ORD, 3p)**

*Long-term potentiation (LTP) is a stable and enduring increase in the magnitude of the response of neurons after afferent cells to the region have been stimulated with bursts of electrical stimuli of moderately high frequency. LTP is used as a model for studying mechanisms of learning and memory.*

Eventuellt FÖRELÄSNING 140930 (FISSONE)…

1. **Synapsreglering: Styrkan i den synaptiska signalen kan regleras på flera olika sätt. Beskriv kortfattat en mekanism som ligger till grund för sådan reglering. (2p)**

Ex facilitering: när aktionspotentialer kommer med hög frekvens sker en ackumulering av Ca2+ presynaptiskt, vilket leder till en ökad frisättning per impuls.

1. **Synapsvesikler: Kemiska synapser kan innehålla två skilda typer av synapsvesikler. Beskriv dessa samt ange på vilka sätt de skiljer sig. (101104, 4p)**
2. **Synaps, elektrisk: Nervceller kommunicerar med varandra vid specialiserade områden som kallas synapser. En typ kallas elektrisk och fungerar tack vare kanaler som förbinder nervcellerna. Vad kallas dessa kanaler och hur är de uppbyggda? (2p)**

Kanalerna kallas gap junctions. Varje gap junctions består av två integrerade membranproteiner som kallas connexons. Varje connexon formas av sex subenheter, connexiner. En connexon i det presynaptiska membranet och en i det postsynaptiska. Porerna mellan dessa två skapas elektrisk kontinuitet mellan dessa två celler.

1. **Receptorcell: Ge ett exempel på en receptorcell där receptorpotentialen är depolariserande och ett ex på en där den är hyperpolariserande. (2p)**

* Depolariserande: ex dorsalrotsgangliecell, luktreceptor (poäng även för hårcell)
* Hyperpolariserande: Stavar, tappar (poäng ges även för hårcell)

1. **Receptorcell: Initialt representeras styrkan på stimuli i receptorpotentialens amplitud, så kallad amplitudkodning. I senare steg representeras stimulusintensitet dock typiskt genom frekvenskodning. Vad menas med detta? Vad menas med populationskodning av en parameter? (2p)**

* Frekvenskodning: stimulusstyrkan avspeglas i en nervcells AP-frekvens.
* Populationskodning: den sammanlagda aktiviteten i en population nervceller avspeglar värdet på en viss parameter (ex stimulusintensitet).

1. **Receptorcell: Receptorceller adapterar. Vad menas med detta? Nämn minst en funktionell betydelse av adaption i receptorceller. (2p)**

* Adaption: minskat receptorsvar vid bibehållen stimulusstyrka
* Funktionell betydelse: Genom att receptorcellen adapterar till statiska bakgrundstimuli av olika styrka, flyttas dess arbetsområde och den bibehåller därmed sin känslighet för förändringar. Olika adaptionshastihet hos olika receptortyper bidrar till att göra dessa selektivt känsliga för vissa submodaliteter (ex känselreceptorer i huden)

1. **Receptorcell, hud: ge ett exempel på en snabbt adapterande och en långsamt adapterande hudreceptortyp. (2p)**

* Snabbt: ex Meissner, Vater-Pacini
* Långsamt: ex Ruffini, Merkel

1. **Receptorcell, hud: Beskriv morfologiskt och funktionellt fyra olika nervändslut i huden som har accessoriska strukturer i anslutning till nervändsluten. (2p)**

* Pacini som har en mycket utpräglad bindvävskapsel runt ändslutet och första noden. De finns djupt i huden (subcutis) och är snabbt adapterande.
* Meissner: Nervändslut ligger mellan specialiserade bindvävsceller. Finns i dermis mot epidermis och är snabbt adapterande.
* Merkel: ändslutet är associerat med en ”Merkelcell” i basallagret av epidermis. Cellens funktion är oklar men den är långsamt adapterande.
* Ruffini: Ändslut i dermis där nervterminalen förgrenar sig mellan kollagena fibrer. De känner av sträckning i huden och är långsamt adapterande.
* Nervändslut runt hårsäckar kan också sägas ha accessoriska ändslut (hårsäcken).

1. **Receptorcell, hud: Var finner man de sensoriska fibrernas cellkroppar? (1p)**

I dorsalrotsganglion.

1. **Receptorcell, hud: Beskriv hur mekaniskt tryck mot huden ger upphov till impulser i den afferenta nervtråden (transduktionsprocessen). (3p)**

Det mekaniska trycket aktiverar (öppnar) mekanokänsliga kanaler i terminalmembranen och generar på detta sätt en ström, ofta buren av Na+, K+, Ca2+. Denna ström depolariserar nervändslutet = receptorpotential. Denna depolarisering sprids elektrotont till den första noden i den afferenta nerven och genererar där aktionspotentialer. I nervtråden kommer alltså trycket att representeras av ett antal nervimpulser. Frekvensen av nervimpulser är relaterat till tryckets storlek. Detta stimulus-responsförhållande kan se olika ut beroende på vilket system som betraktas. (*se kapitel 9*). Smärtreceptorer anses vara fria nervändslut vilka reagerar på flera olika typer av stimuli. Vid t ex skada i huden anses flera olika faktorer bidra till att dessa nervändslut retas.

1. **Mekanoreceptorer i huden, t ex tryck- och beröringsreceptorer. Förklara hur tryck mot huden kan starta AP i en afferent nervtråd (Aβ-tråd – touch – merkel, meissner, pacini, ruffini – axondiameter 6-12 μm – hastighet 35-75 m/s). (2p)**

Deformation av kapseln leder till att membranet stretchas, vilket ökar sannolikheten att öppna sträckkänsliga katjonkanaler (+). Öppningen av dessa kanaler leder till en depolarisering av den afferenta nerven = receptorpotential. Om det är tillräckligt start stimuli genereras en aktionspotential.

1. **Receptor: I sinnesorganens receptorer sker en omvandling av signaler från omvärlden eller från kroppen själv (stimuli) till AP i afferenta nervtrådar (transduktion). Definiera följande begrepp:**
   1. **Adekvat stimulus:**

Det stimulus för vilket känsligheten är störst (tröskeln lägst). Det stimulus som receptorn är avsedd för. Exempelvis finns det olika receptortyper och afferenta axontyper för olika sensoriska funktioner:

* Proprioception: muskelspolen – Ia, II-fibrer – 13-20 μm (axondiameter) – 80-120 m/s (hastighet)
* Touch: Merkel-, Meissner-, Pacini-, Ruffiniceller – Aβ-fibrer – 35-75 m/s
* Pain, temperature: fria nervändslut – Aδ-fibrer – 1-5 μm – 5-30 m/s
* Pain, temperature, itch – fria nervändslut (omyeliniserade) – C-fibrer – 0,2-1,5 μm – 0,5-2 m/s
  1. **Receptoriska fält:**

Det område inom vilket afferenta nervtrådsgrenar är utbredda. Det område inom vilket en nervcell kan uppfånga stimuli. Storleken på de afferenta receptorfälten varierar på kroppen. Exempelvis är de väldigt små på fingertopparna, tårna och ansiktet (viktigt att kunna diskriminera olika stimuli, finkänsligt). Större på armarna, benen och torso.

* 1. **Adaptation:**

Avtagande impulsfrekvens i en afferent nervtråd trots att stimuleringsstyrkan är konstant. De kan antingen anpassa sig snabbt (rapidly adapting afferents) – de svarar initialt på stimuli men avtar sedan för att kanske svara igen när stimulit avslutas. (man känner när man sätter på sig en tröja, sen tänker man inte på den förrän man tar av sig den).

Slowly adapting afferents passar bättre till att ge information om de spatiala egenskaperna hos stimulit, som ex storlek och form.

1. **Receptor, ANS: Redogör för de vanligaste receptorerna perifert i det autonoma nervsystemet. Diskutera underlager för hur en given signalsubstans i ANS, ex noradrenalin, kan påverka en given vävnad på helt olika sätt. (111103ORD, 3p)**

I sympatiska nervsystemet finns α- (1&2) och β-(1,2,3)-receptorer som är kopplade till G-proteinsystem. Generellt sett är α-receptorerna mer känsliga för noradrenalin och β-receptorerna mer känsliga för adrenalin (från binjuremärgen). I parasympatiska systemet finns de så kallade muskarinreceptorerna som också aktiverar olika G-proteinsystem.

I vävnaden finns ofta olika receptorer med olika känslighetsprofil och signalvägar, ofta via G-proteinsystem som kan påverka en gemensam signalväg. Detta ger förutsättning för varierad respons. Noradrenalin kan ex ge en stimulering av adenylatcyklas via β1 medan det via α2 kan ge en inhibering av adenylatcyklas. (adenylatcyklas ger ökad mängd cAMP).

1. **Receptor, Acetylkolin: Ach kan binda till två principiellt olika typer av postsynaptiska receptorer, vilka? (2p)**

* Jonotropa, nikotinerga receptorer (nAchR): receptorn skapas en excitatorisk signal genom ett icke-selektivt flöde av joner. Receptorn består av fem subenheter lokaliserade runt en membranspännande por. Proteinet är uppbyggt av olika subenheter beroende på om den sitter i nervsystemet eller i en muskelcell.
* Metabotropa, muskarina receptorer (mAchR): Denna typ är vanligare i CNS och kan i vissa områden inhibera effekten av dopamin på motoreffekter. Muskarina receptorer finns även i perifera ganglier samt medierar det autonoma nervsystemets svar i hjärta (genom n.vagus), glatt muskulatur och exokrina körtlar.

1. **Receptor, kategorisering: Redogör kortfattat för de två familjer av receptorer som finns och hur de påverkar den postsynaptiska cellen. Ge en kort beskrivning av hur de fungerar, samt ge ett exempel från resp. klass. (3p; 110329ORD, 3+1p)**

* Jonotropa receptorer: receptorn är också en jonkanal som öppnas då transmittorsubstansen reagerar med receptorsiten.
  + Ex: Ach-receptor-jonkanal-komplexet. Ett elektriskt svar EPSP/IPSP genereras.
* Metabotropa receptorer: Transmittorsubstans aktiverar receptorn som i sin tur aktiverar ett G-protein som aktiverar ett enzym (kan även verka direkt på en jonkanal) eller 2nd messenger, ex adenylatcyklas som genererar cAMP som sen kan aktivera ex proteinkinas A. Flera andra system finns. Detta kan leda till aktivering av jonkanaler, förändrat genuttryck eller andra metabola svar i cellen.

1. **Receptor, jonotropa: Beskriv för jonotropa receptorer hur transmittorsubstansen utövar sin verkan, dvs. hur ändringar i membranpotential uppkommer. Beskriv mekanismen för såväl excitatoriska som inhibitoriska effekter. (3p)**

De aktiveras av bindning till specifika neurotransmittorer (ex Ach, glutamat, serotonin, GABA, glycin) och kan vara selektiva för positivt eller negativt laddade joner.

De ligandaktiverade jonkanalreceptorerna är selektiva för positivt laddade joner (nAchR, AMPA-glutamat-receptorn) och är excitatoriska receptorer som depolariserar cellmembranet (skapar EPSP).

De ligandaktiverade jonkanalreceptorerna är som är selektiva för negativt laddade joner (GABA-receptorn, glycin-receptorn) är inhibitoriska receptorer som hyperpolariserar cellmembranet (skapar IPSP) (eller verkar som en shunt och ”låser” membranpotentialen vid ett visst värde).

1. **Receptor, jonotropa: Glutamat är den viktigaste excitatoriska neurotransmittorn. De binder till och aktiverar flera olika typer av jonotropa receptorer. Beskriv dessa receptorer och förklara vad som händer när de aktiveras av glutamat. En av dessa receptortyper skiljer sig klart från de övriga – vilken är det och vad särskiljer den? (111103ORD, 3p)**

* AMPA- och kainat-receptorer är icke-selektiva katjonkanaler (permeabla för både Na+ och K+), som aktiveras av glutamat. Vid RMP (ca -70 - -90 mV) ger bindningen av glutamat till någon av dessa receptorer upphov till en inåtgående Na+-ström 🡪 EPSP.
* NMDA-receptorn är en typ av glutamatbindande receptor som skiljer sig från de två andra genom att den även regleras av membranpotentialen (voltage-gated). Denna egenskap beror på bindningen av Mg2+-joner till receptorn, vilket blockerar kanalen vid RMP-nivån. Vid depolarisering släpper Mg2+-blockaden och kanalen kan aktiveras, vilket även kräver att glutamat är bundet till receptorn. NMDA-kanalen är även permeabel för Ca2+-joner.

1. **Receptor, nikotinerg: Neurotransmittorn Ach kan aktivera en jonotrop receptor som kallas nikotinreceptorn. Vad händer när Ach binder till en sådan? Vilka joner flödar genom den associerade kanalen och i vilken riktning vid en RMP på -70 mV resp. -50 mV? (3p)**

Två molekyler av Ach binder till en receptormolekyl och orsakar en konformationsförändring vilket öppnar en kanal som är en del av receptorn och är selektiv för katjoner, framför allt Na+ och K+.

Vid -70 mV kommer Na+ strömma in i cellen på grund av både koncentrations- och elektrisk gradienten. Det kommer inte vara något/väldigt lite flöde av K+ genom kanalen på grund av att koncentrationsgradienten som borde få dem att strömma ut ur cellen nästan helt är uppvägd av en motsatta elektriska gradienten.

Vid -50 mV kommer K+ strömma ut ur cellen på grund av både koncentrations- och elektriska gradienten. Det kommer inte vara något/väldigt lite flöde av Na+ genom kanalen på grund av samma anledning som för K+ vid -70 mV.

1. **Receptoraktivering: Beskriv mekanismerna för aktivering av nikotinerg Ach-receptor resp. muskarin. (3p)**

NAChR är den prototypiska ligand-gated jonkanalen. Två molekyler Ach binder till de två subenheterna av receptor-kanalkomplexet. Detta orsakar en konformationsförändring vilket öppnar en kanal som är selektiv för Na+ och K+. Na+ strömmar genom kanalen in i cytoplasman vilket orsakar en EPSP.

Muskarinreceptorn är en G-proteinkopplad receptor och aktivering gör att G-proteinets subenhet α delar sig från β och γ (beta och gamma). Βγ-dimeren kan interagera med och aktivera en specifik typ av K+-kanal.

En alternativ mekanism är att det aktiverade G-proteinet stimulerar adenylatcyklas som ökar nivåerna av cAMP och på så vis aktiverar ett cAMP-beroende proteinkinas. Detta kinas kan fosforylera olika jonkanaler och modulera dess aktivitet.

1. **Receptor, GABA: GABA är den viktigaste inhibitoriska neurotransmittorn i hjärnan. GABA aktiverar en typ av jonotrop receptor. Beskriv hur denna receptortyp fungerar. Vad händer när denna receptor aktiveras av GABA vid en RMP av -60 mV, resp. -90 mV? (111103ORD, 3p)**

GABA-receptorn är en icke-selektiv anjonkanal (permeabel för Cl-). Vid RMP (ca -70 - -90 mV) ger bindningen av GABA i regel inte upphov till någon nettoström genom kanalen, eftersom att koncentrationsgradienten för Cl-, som driver Cl- in i cellen, kommer motverkas av den elektriska gradienten (genom den negativa laddningen på insidan av cellmembranet).

Däremot, vid en depolarisering till ex -60 mV (när EPSPer uppkommit via excitatoriska synapser) kommer den elektriska gradienten att minska, vilket ger ett nettoinflöde av Cl- in i cellen och membranpotentialen kommer att repolariseras, dvs. en IPSP uppstår. Detta kommer att minska sannolikheten för genererandet av en AP.

1. **Transmittorsubstans: Det finns tre kriterier som används för att definiera en neurotransmittor, vilka? (101104, 3p; 090227, 3p)**

* *”The substance must be present within the presynaptic neuron”*
* *”The substance must be released in response to presynaptic depolarization, and the release must be Ca2+-dependent”*
* *”Specific receptors for the substance must be present on the postsynaptic cell”*

1. **Transmittorsubstans: I nervsystemet finns ett mycket stort antal synapser. Transmittorverkan i en synaps kan vara av två principiellt olika slag (vi tänker inte på excitation vs. inhibition). Vilka är dessa? Ge ex på transmittorsubstanser som fungerar enligt resp. princip samt förklara mer i detalj hur de verkar. (4p)**

* Direkt verkan: receptorn är direkt kopplad till en jonkanal. Bindning av transmittorsubstans öppnar jonkanalen, joner strömmar utefter koncentrationsgradienten och elektrisk drivande kraft 🡪 receptorpotential.
  + Ex: Ach (nAchR), glutamat (AMPA-, NMDA-receptor), GABA
* Indirekt verkan: Receptorn är kopplat till ett 2nd messenger-system, ex G-protein coupled komplex (G-protein 🡪 adenylatcyklas 🡪 cAMP 🡪 kinas 🡪 fosforylering). Fosforyleringen kan modulera pumpar och kanaler. Andra metabola vägar är också möjliga, ex påverka genuttryck.
  + EX: Ach (mAchR), serotonin (5-TH), katekolaminer, glutamat (mNMDA-receptor), peptider.

1. **Transmittorsubstans, lågmolekylära: Ge exempel på fem olika lågmolekylära transmittorsubstanser och ange minst en förekomst för var och en. (3p)**

* Dopamin – corpus stratum
* Noradrenalin – sympatiska ganglion
* Histamin – hypothalamus
* ATP – alla synaptiska vesikler (co-transmittor)
* GABA – ryggmärgens inhibitoriska synapser.

1. **TS-syntes: Var i nervcellen syntetiseras de två typerna av neurotransmittorer? (2p)**

* Syntesen av den klassiska neurotransmittorn(small molecule) sker lokalt i den presynaptiska terminalen. Enzymen som behövs för denna syntes produceras i cellkroppen och når nervterminalen via *långsam axonal transport.*
* Neuropeptidsyntesen syntetiseras i cellkroppen. Enzymer och propeptider packas i vesikler i Golgiapparaten och transporteras sedan via *snabb axonal transport* längs mikrotubuli. Under resans gång modifierar enzymerna till en/flera neurotransmittorpeptider.

När en AP når den presynaptiska terminalen öppnas spänningsberoende Ca2+-kanaler. Den följande ökningen av intracellulärt Ca2+ leder till att membranen på neurotransmittorvesiklerna och den presynaptiska terminalen smälter samman och neurotransmittorer frisätts. Samtidigt återskapas vesikler genom en specifik mekanism. (clathrin – endocytos osv.)

Skillnaden i hur de metaboliseras är att neuropeptider diffunderar iväg och degraderas av proteolytiska enzymer. Små neurotransmittorer degraderas eller återupptas.

1. **TS, Acetylkolin: Ach tjänstgör som transmittorsubstans i ett flertal olika synapstyper. Ange tre olika ställen i nervsystemet där Ach är transmittorsubstans. (3p)**

* Neuroskelettmuskulära synapser
* Neuromuskulära synapser mellan n.vagus och hjärtmuskelfibrer
* Olika ställen i CNS *(funktion inte lika klarlagd)*
* Vid synapser i viscerala motorsystemets ganglia.

1. **TS, Ach: Hur avbryts verkan av frisatt Ach? Varför är det så viktigt att transmittorsubstansen snabbt elimineras? (2p)**

Till skillnad från många andra transmittorer tas Ach inte upp i den presynaptiska terminalen igen efter frisättning utan klyvs istället av acetylkolinesteras (AchE). Acetylkolin 🡪 acetat + kolin.

Kolinet tas dock upp presynaptiskt och kan sedan återbilda nytt Ach. Nervgiftet *sarin* gör att AchE inhiberas och att Ach ansamlas i synapser, vilket ger en lång refraktärperiod och muskulär paralys.

1. **TS, dopamin: Dopamin aktiverar olika typer av metabotropa receptorer, vilka reglerar den intracellulära koncentrationen av cAMP? Föreslå en mekanism som ansvarar för dopamins förmåga att öka koncentrationen av cAMP i cellen. (090227ORD, 1p)**

Dopamin produceras att *DOPA-dekarboxylas* omvandlar DOPA till dopamin. Efter syntesen, i den presynaptiska terminalen, packas dopamin i synaptiska vesikler via en vesikulär monoamin-transportör (VMAT). Dopaminets verkan i den synaptiska klyftan beror helt på återupptaget till nervterminalen eller gliaceller (Na+-beroende dopamin co-transportörer, DAT). *Både kokain och Amfetamin inhiberar DAT*, vilket ökar dopaminnivåerna i klyftan. Två enzymer är involverade i katabolismen av dopamin – *monoaminoxidase (MAO) och katekol-O-metyltransferas (COMT)*. Både neuron och glia innehåller mitokondriskt MAO och cytoplastiskt COMT. Inhibering av dessa enzym, används kliniskt som antidepressiva.

När dopamin frisätts verkar det enbart genom att aktivera G-proteinkopplade receptorer.

Vad gäller en typ av dopaminreceptor, D2, verkar den hämmande, dvs. hämmar hela G-protein🡪adenylatcyklas🡪cAMP🡪proteinkinas A 🡪 vilket leder till minskad proteinfosforylering.

1. **TS, CNS: Ange tre exempel på signalsubstanser i CNS. (1p)**

* Noradrenalin
* Dopamin
* Serotonin
* Glutamat
* Acetylkolin mm

1. **TS, cAMP: En ökning av cAMP-nivåerna leder till aktivering av ett cAMP-kinas, PKA. Beskriv hur denna aktivering sker och vilka dess konsekvenser blir. (090227ORD, 2p)**
2. **TS, frisättning: Beskriv de principiella stegen vid transmittorfrisättning från en nervterminal. Vad heter mekanismen och vilka proteiner är involverade i processen? (3p; 2p)**

När en AP når nervändslutet öppnas spänningskänsliga Ca2+-kanaler i den aktiva zonen. Dessa triggar fusion av synapsvesikeln, innehållandes neurotransmittor, och presynaptiska membranet och transmittorsubstanser frisätts u i synaptiska klyftan. Mer detaljerat:

* På vesikeln sitter ett SNARE-protein, *synaptobrevin* (även kallat V-SNARE), samt ytterligare ett protein, *synaptotagmin.*
* På plasmamembranet sitter två SNARE-proteiner; *SNAP-25* och *syntaxin*. Dessa kallas tillsammans T-SNARE.
* Spontant – innan Ca2+-influx – bildar ett antal vesikler så kallade ”readily releasable pool” genom de tre första stegen i fusionscykeln där proteinet *Munc-18* öppnar/rätar ut *syntaxin* och bildning av SNARE-komplex påbörjas genom kontakt mellan T- och V-SNAREs samt så kallad ”priming”, där *complexin* binder till och stabiliserar komplexet.
* Vid Ca2+-inflöde binder Ca2+ *synaptotagmin*, vilket binder till SNARE-komplexet och terminalmembranet. Synaptotagmin knuffar bort syntaxin, vilket slutför bindningen av SNARE-komplexet. Synaptotagmin katalyserar nu membranfusion genom att binda terminalmembranet och dra det inåt mot vesikeln.
* Transmittorfrisättning sker.
* Efter frisättning börjar endcytosen, dvs. återbildning av vesikler:
  + Coating: *clathrin* formar ”coated pits” vilket initierar ”membran budding”
  + Budding: Själva avsnörningen sköts av *dynamin.*
* *Läs mer i kapitel 5, s.90-91.*

1. **TS, eliminering: Frisättning av transmittorsubstans innebär att den kommer att samlas i den synaptiska klyftan. För en effektiv signalering är det väsentligt att TS också effektivt elimineras från klyftan. Ange tre mekanismer som snabbt minskar koncentrationen av TS i synapsens omgivning. (2p; 110329ORD, 2p; 3p)**

* Enzymatisk nedbrytning: ex Acetylcholinesteras.
* Diffusion av TS bort från frisättningsstället: ex neuropeptider
* Upptag till postsynaptisk struktur eller närbelägna gliaceller:
* Återupptag till presynaptiska terminalen:

1. **AchE-inhibitorer: AchE-inhibitorer är bland det mest effektiva gifter som finns. Hur fungerar de? (2p)**

Till skillnad från många andra transmittorer tas Ach inte upp i den presynaptiska terminalen igen efter frisättning utan klyvs istället av acetylkolinesteras (AchE). Acetylkolin 🡪 acetat + kolin.

Kolinet tas dock upp presynaptiskt och kan sedan återbilda nytt Ach. Nervgiftet *sarin* gör att AchE inhiberas och att Ach ansamlas i synapser, vilket ger en lång refraktärperiod och muskulär paralys.

1. **Nervcell: Ange likheter och skillnader mellan det humorala (endokrina) och elektriska (nervsystemet) kommunikationssystemet. (3p)**

* Likheter:
  + Både det endokrina och nervsystemet använder sig av kemiska signalsubstanser (hormoner resp. transmittorsubstans).
  + För verkan på målceller krävs receptorer.
* Skillnader:
  + i endokrina sker transport av signalsubstans över långa sträckor (med blodet) och i nervsystemet är sträckan mycket kort (som i motoriska nervsystemet) eller kort (ANS).
  + Effektiva mekanismer för avbrytande av signalsubstansverkan finns i nervsystemet men saknas i det endokrina.
  + Signalering i nervsystemet är snabb och precis medan det är relativt långsamt och generell i det endokrina.

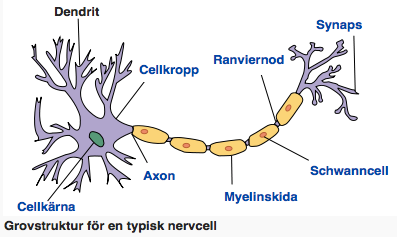
1. **Nervcell: Neurontyper. Rita enkla skisser av: (så att det framgår hur dessa tre neurontypers utskott är arrangerade). (3p)**
   1. **En pyramidcell från storhjärnbarken**
   2. **Ett Purkinjeneuron från lillhjärnebarken**
   3. **En gangliecell från ett sensoriskt ganglion**
2. **Nervcell: Diskutera varför aktivering av det sympatiska nervsystemet samtidigt kan påverka många olika kroppsfunktioner. Hur fungerar parasympaticus i detta avseende? (111103ORD, 3p)**

Sympatiska utgår från thorakala ryggmärgen med de preganglionära neuronens cellkroppar i laterala hornet. Dessa kopplar om i ganglier – gränssträngen, bukganglier, binjuremärg. Divergensen i de preganglionära neuronen är stor (en presynaptisk fiber kan innervera många postganglionära neuron [1:10 - 200]).

De postganglionära neuronen har extensiva förgreningar ute i vävnaden (autonomt grundplexa) och kan alltså innervera många celler. Den samlade divergensen blir mycket stor. Det finns och konvergens (enligt Neuroscience) som uttrycks genom de dendriter som finns på de postganglionära neuronens cellkroppar (i ganglierna). Frisättningen av adrenalin från binjuremärgen leder också till en spridning av den sympatiska aktiveringen.

Parasympatiska som utgår från hjärnstammen med CN III, VII, IX, X samt från den sakrala delen av ryggmärgen har en förhållandevis liten divergens (i ciliargangliet 1:1). Det finns här förutsättningar för en mer precis innervation. Den parasympatiska innervationen av tarmen karakteriseras däremot av en betydande divergens.

1. **Nervcell: Fortledningshastigheten i en grov nervtråd är högre än i en tunn (oberoende av myelinisering). Förklara varför. (2p)**

Axonets diameter påverkar fortledningen (större diameter – mindre resistans)

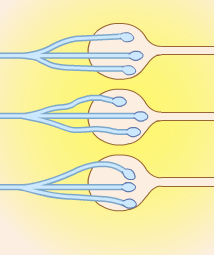
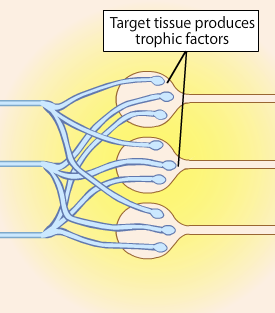
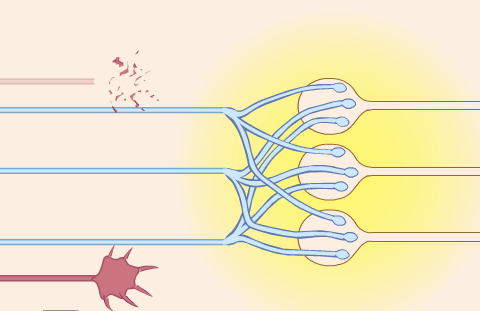
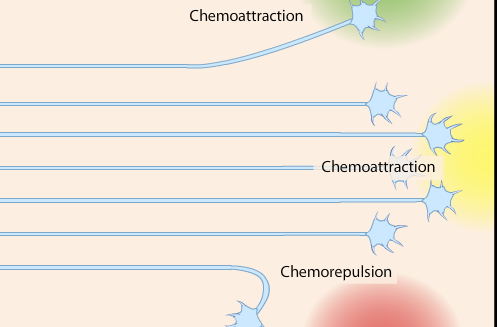
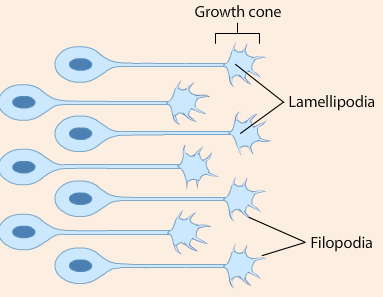
1. **Nervcell, dendrit: Många synapser är belägna på nervcellernas dendriter. Rita en typisk dendrit. (1p)**

Tunna utskott med typiska ”spines”

1. **Nervcell, kategorisering: Man brukar dela in nervtrådar i ett enkelt system som kallas ABC-systemet. Ange kortfattat vad som kategoriserar resp. fiber.**

* Proprioception: muskelspolen – Ia, II-fibrer – 13-20 μm (axondiameter) – 80-120 m/s (hastighet)
* Touch: Merkel-, Meissner-, Pacini-, Ruffiniceller – Aβ-fibrer – 35-75 m/s
* Pain, temperature: fria nervändslut – Aδ-fibrer – 1-5 μm – 5-30 m/s
* Pain, temperature, itch – fria nervändslut (omyeliniserade) – C-fibrer – 0,2-1,5 μm – 0,5-2 m/s

1. **Nervcell, tillväxt: rita en bild som schematiskt förklarar hur man tänker sig att Schwannceller, med hjälp av NGF stimulerar NGF-känsliga axon att växa ut och nå sitt målorgan.**

****

1. **Nervcell, tillväxt: Förklara med schematisk bild vilka nervväxtsvar som kan uppstå i CNS efter partiell skada av ett bansystem (vissa axon har gått av, andra har klarat sig). (3p)**
2. **Nervcell, tillväxt: I nervsystemet behövs en cocktail av olika biokemiska faktorer som styr, stödjer och koordinerar olika skeenden både under utveckling och regeneration. Vad är hoxgener och ge exempel på vad de har för funktion. (2p)**

Hoxgener är mammala former av homeoboxgener. Dessa gener är transkriptionsfaktorer som initierar program för formation av distinkta morfologiska strukturer. Exempel på strukturer i nervsystemet vars utveckling styrs av hoxgener är rhombomerer.

1. **Nervcell, tillväxt: NGF-familjen tillhör en grupp av trofiska faktorer. Förklara vad en trofisk faktor är och namnge de fyra medlemmarna och dess receptorer. (4p)**

* NGF – binder till TrkA
* BDNF – binder till TrkB
* NT-3 – binder till TrkC
* NT-4 – binder till TrkB.

Alla neurotrofinerna binder också till lågaffinitetsreceptorer. Trofiska faktorer görs av målceller och styr överlevnad, tillväxt och differentiering.

Neurotrofa faktorer är unika på så vis att deras, till skillnad mot induktiva signalmolekyler och celladhesionsmolekyler, uttryck är begränsat till neuron och vissa ”*non-neural neuronal targets such as muscles*”.

1. **Axontillväxt: Ge exempel på två faktorer/grupper av faktorer som kan inhibera växande axoner. (2p)**

IN-1 och semaforiner.

1. **Axontransport: ge exempel på komponenter som transporteras i axonet, hastigheten för transporten samt en molekylär mekanism för: snabb anterograd transport. (3p)**

* Vesiklar innehållande transmittorer – hastighet ca 10-40 cm/sek. Transport sker längs med mikrotubuli med motorproteinet kinesin.
  1. **Snabb retrograd transport. (3p)**
* NGF/virus/komponent i det lysosomala systemet – halva hastigheten av anterograd transport. Transport sker längs mikrotubuli med motorproteinet dynein.

1. **Gliaceller, astroglia: Ge exempel på tre olika funktioner. (3p)**

* Mekaniskt stöd, bland annat genom sitt innehåll av GFAP
* Del av BBB, genom att perivaskulära ändfötter täcker CNS kapillärer
* Inaktivering av vissa transmittorsubstanser
* Buffert för höjda halter extracellulärt K+
* Reagerar vid skada genom proliferation mm
* Trofisk/nutriellt stöd för neuron.

1. **Gliaceller, oligodendroglia: ge exempel på en funktion och beskriv kortfattat hur oligodendroglians sätt att lösa sin uppgift skiljer sig från motsvarande situation i PNS. (2p)**

Huvudfunktionen är att bilda myelinskidor i CNS. Dessa skiljer sig från de som Schwanncellerna bildar i PNS genom att:

* En oligodendroglia skickar ut flera utskott som var och en bildar en myelinrulle runt en bit av ett axon
* För en given axondiameter är skidan tunnare i CNS än i PNS.
* Den centrala myelinskidan omges inte av ett basalmembran
* Schmidt-Lantermanns incisurer saknas i CNS.

1. **Gliaceller, mikroglia: Beskriv dessa cellers funktion under normala omständigheter och efter skada. (1p)**

Till skillnad från astroglia och oligodendroglia har mikroglia, som har mesodermalt ursprung, inga ännu säkerställda roller i den friska hjärnan. Vid skada eller annan störning aktiveras dessa celler och blir makrofager som fagocyterar degenererande myelinrester, axon och annat material. De uppsvällda cellerna utan utskott och med en bubblig cytoplasma kallas ibland *gitterceller.*

1. **Hörsel, mellanörat: Mellanörat är luftfyllt med tre ben och två muskler. Beskriv hur mellanörat överför energin från luft till det vätskefyllda innerörat. (090227ORD, 3p)**
   1. **ALT. FRÅGA: beskriv mellanörats funktioner. (2p)**
   2. **ALT. FRÅGA: mellanörats funktioner kan sägas vara att förbättra hörtröskeln, kontrollera ljudstyrkan och skydda mot infektioner. Förklara mekanismen för förbättringen av hörtröskeln. (2p)**

99,9 % av allt ljud reflekteras och förloras normalt vid överföring från luft till vatten. I mellanörat, där ljudet fortleds från trumhinnan till snäckan, förstärks därför ljudet genom två mekanismer:

* Dels genom den hävstångseffekt som uppstår mellan hörselbenen;
* Dels genom skillnaden i storlek mellan det ovala fönstret och trumhinnan (25 ggr).
* *Georg von Békésy fick Nobelpriset i med/fys för sin beskrivning av den ”vandrande vågen” i innerörat och fann att egenskaperna hos basilarmembranet kan förklara vår förmåga att diskriminera toner av olika frekvens.*

1. **Hörsel, transduktion: När basilarmembranet rör sig sker en transduktion varvid den mekaniska energin och ljudet förvandlas till elektrisk aktivitet. Beskriv hörseltransduktionen. (110329ORD, 4p)**

Rörelser i K+-rika/Na+-fattiga endolymfan överförs till membrana tectoria 🡪 tre yttre och en inre rad av hårceller böjs 🡪 sträckning av ”tip links” mellan apikala stereociliae öppnar K+-kanaler 🡪 öppnar spänningskänsliga Ca2+-kanaler 🡪 depolarisering 🡪 transmittorsubstansfrisättning 🡪 excitation av afferent hörselnerv.

Inre hårceller är sensorer; yttre förbättrar frekvenskännande genom aktiv kontraktion/relaxation

1. **Hörsel, transduktion: Redogör för hur varianter i basilarmembranets mekaniska egenskaper bildar förutsättning för den vandrande vågen och den tonotopiska organisationen. (110329ORD, 2p)**

Lamina basilaris är smalare och stelare basalt; bredare och mer flexibelt apikalt. Ett akustiskt stimuli initierar en vandrande våg i cochlea, som propageras från basen mot apex samtidigt som den växer i amplitud och minskar i hastighet till den punkt där maximal amplitud sker.

Denna punkt bestäms av ljudets frekvens – den del som svarar på höga frekvenser finns basalt där lamina basilaris är stelt; de som svarar på låga frekvenser finns apikalt där det är flexibelt.

1. **Hörsel, tonotopisk organisation: Hur bibehålls den tonotopiska organisationen i följande delar av hörselsystemet? (1p)**

Registreringar från enstaka hårceller och enskilda nervtrådar visar att de kodas för en särskild frekvens. Omkopplingen från hörselsnäckan upp till hörselbarken bibehåller denna tonotopiska organisation via väl definierade förlopp och specifika förbindelser i de uppåtstigande hörselbanorna.

1. **Hörsel, endolymfa: Diagnos *Meniéres sjukdom.* Rotatorisk yrsel, öronsus, hörselnedsättning. Vid denna sjukdom sker en ökad produktion av endolymfa i hörsel- och balansorganet och man får en svullnad av de strukturer som innehåller endolymfa. (3p)**
   1. **Vilka strukturer innehåller endolymfa?**

Scala media i hörselorganet samt i balansorganets tre båggångar och två hinnsäckar.

* 1. **Vad karaktäriserar endolymfans sammansättning?**

Den är väldigt K+-rik.

* 1. **Ange de ungefärliga värdena på potentialen i hårcellen och de tre olika rum som finns i cochlea.**

I hårcellen intracellulär potential -45 mV (olika i olika böcker? -70 mV?)

1. **Hörsel, hårceller: Audiometri visar en nedsättning för höga frekvenser och hon får diagnosen *presbyacusis*. (4p; 3p)**
   1. **Hörselskada kan bero på selektiv skada på hårceller. Ange funktionen hos de två typerna av hårceller.**

* Inre hårceller är rent sensoriska.
* Yttre hårceller är mekaniskt aktiva och kan kontraheras och därigenom påverka tectorialmembranets styvhet och skärpa frekvensupplösningen.
  1. **Var på basilarmembranet är höga resp. låga frekvenser representerade?**
* Höga frekvenser basalt.
* Låga frekvenser apikalt.
  1. **Förklara de underliggande orsakerna till basilarmembranets svängningsmönster.**

De är mekaniska. Basilarmembranet är smalare och styvare basalt, bredare och slappare apikalt.

1. **Hörsel, buller: Hörselnedsättning efter bullerexponering är ett stort problem. Man finner ofta att bullerinducerad hörselnedsättning är mest uttalad för frekvensområdet kring 4 kHz, trots att bullret innehåller ljud inom ett mycket brett frekvensområde. Vad är anledningen till detta? (2p)**

Hörselgången ger ett tillskott i ljudtryck på 15-20 dB i frekvensområdet 2-7kHz. Detta sker framför allt via resonansfenomen. Hörselsnäckans funktion och utseende ändras från basen mot toppen. Dessa skillnader gör att hörselsnäckan har olika resonansegenskaper på olika platser. Hårcellerna inom 4 kHz-området får mer buller pga. den förstärkningsprocess som sker i hörselgången.

1. **Hörsel, buller: Beskriv vad som händer med mellanörats muskler när man blir utsatt för ett kraftigt buller. (090227ORD, 2p)**
   1. **ALT. FRÅGA: vilken skyddsmekanism finns i det normala hörselsystemet och varför har denna inte kunnat förhindra att en hörselskada uppkommit vid ett gevärsskott?**

Den kontraktion som sker av *stapediusmuskeln* som sker vid höga ljudnivåer (>80dB SPL) minskar överföringen av lågfrekventa (<2 kHz) ljud och skyddar därmed innerörat.

Stapediusreflexen ger dock endast skydd vid ”långsamma” ljud. Vid ”snabba” explosionsartade ljud, ex gevärsskott, är latensen (100-200 ms) för lång för att ge en skyddseffekt.

1. **Hörselskada: Förklara varför en skada på stereocilierna medför att hörtröskeln förhöjs (dvs. sänkt hörförmåga). (3p)**

De mekaniskt känsliga transduktionskanalerna finns i hörselcellernas hårbuntar. Dessa är nödvändiga för att den mekaniska stimulering som ljudvågen gett upphov till ska kunna omvandlas till receptorpotentialer i sinnescellerna (och därmed påverka den afferenta nervtråden).

Om stereocilierna skadas reduceras (eller försvinner helt) den mekaniska känsligheten hos de påverkade cellerna. De frekvenser som dessa ”ansvarar” för kommer därför att uppfattas sämre – dvs. en förhöjd hörtröskel.

1. **Hörselskada: Anta att en skada drabbar den del av cochlea som är ansvarig för uppfattningen av en 4 kHz-ton. Kan detta på något sätt kompenseras på central nivå och i så fall hur? (2p)**

Ja, hörselcortex kan kompensera tack vare hjärnans plastiska förmåga.

1. **Hörseltest: Test med sin stämgaffel = ledningshinder på vänster sida samt förtjockad trumhinna och att det finns vätska i mellanörat. (2p)**
   1. **Vilka tester med stämgaffeln kan vara av värde i detta fall?**

Rinnes och Webers prov.

* 1. **Ange hur de utförs samt utfallet i detta fall.**
* Utförande Rinnes prov:

Jämför förmågan att uppfatta luftlett och benlett ljud. En ljudande stämgaffel placeras med basen mot skallens ena processus mastoideus. När individen inte längre uppfattar tonen, placeras stämgaffelns skänklar strax utanför samma sidas *meatus acusticus externus*. Normalt ska individen då återigen kunna höra tonen (luftlett uppfattas lättare än benlett). Fås däremot motsatt resultat, görs provet om men i omvänd ordning.

Positivt Rinne: dvs. att det luftledda ljudet hörs starkast – observeras hos normalhörande men även vid sensorineural skada.

Negativt Rinne: dvs. att den benledda tonen hörs starkast – observeras hos personer med ledningsskada. Samtidig sensorineural skada kan dock ej uteslutas.

* Utförande Webers prov:

En ljudande stämgaffels bas förs mot vertex (mitt på skallen). Individen ska ange om tonen hörs lika starkt i bägge öronen eller om det upplevs sidoskillnad i tonstyrka (”lateralisering”). Ingen lateralisering tyder på bilateralt normal hörsel alt. liksidig hörselskada.

Lateralisering till (att det hörs bäst i) det ”sämre” örat tyder på en ledningsskada i det örat.

Lateralisering till det ”bättre” örat tyder på en sensorineural skada i det ”sämre” örat.

1. **Hörseltest: Svårt att höra ljud i omgivningen. Du måste avgöra om besvären beror på problem i mellan- eller innerörat. Vad skulle du göra för att identifiera orsaken? (090227ORD, 3p)**

Endast Rinnes prov. Om den upplevda hörselskadan varit unilateral hade istället Webers prov kunnat genomföras.

1. **Syn: en 50-årig kvinna uppsöker ögonmottagningen, då hon börjat se sämre, framför allt i mörker. Den oftalmiska utredningen visar att hon lider av *retinis pigmentosa* och att endast det centrala synfältet finns kvar. Förklara detta fynd med utgångspunkt från näthinnans uppbyggnad av både stavar och tappar. (111103ORD, 3p)**

Ingen stavfunktion pga. att pigmentepitelet inte kan fagocytera de gamla diskarna som avstöts från stavarna. Endast tappar i *fovea centralis* finns kvar pga. att diskarna hos tapparna inte nybildas.

1. **Syn: Ange vilka typer av ganglieceller och delar av laterala knäkroppen som är betydelsefulla för rörelseuppfattning. (2p)**

* M-ganglieceller i retina
* M-cellslagren i laterala knäkroppen (lager 1 & 2) (M: magnus (stor))

1. **Syn, tapp/stav: Ett ex på 2nd messenger-reglerade kanaler är Na+-kanaler i tappar och stavar i näthinnan. Förklara hur denna kanals tillstånd (öppen/stängd) regleras av ljusinfall (fotonflöde) mot en stav. (2p)**

Fotonerna absorberas av synpigmentmolekyler på membranlamellerna i yttersegmentet. I stavarna kommer fotoexciteringen av synpigmentet *rodopsin* att leda till att halten cAMP i cellen minskar. Detta leder till att Na+-kanalerna stängs och följaktligen till att cellen hyperpolariseras.

1. **Syn, tapp/stav: Förklara sammanhanget mellan kanaltillstånd och AP i den tillhörande gangliecellen (som förutsätts vara on-center-typ), dvs. förklara vägen från receptorpotential i staven till impulsfyrning i gangliecellen. (2p)**

Hyperpolariseringen sprids passivt utmed cellen till synapsregionen, där transmittorfrisättningen minskar. Fotoreceptorernas transmittor (glutamat) hyperpolariserar den ”on-center-typ” bipolära cellen. Den bipolära cellen ”disinhiberas” av den minskade transmittorfrisättningen och blir depolariserad.

Resultatet blir att den bipolära cellen aktiverar gangliecellen och AP kan uppstå i synnerven.

1. **Syntransduktion: Beskriv transduktionsmekanismen i näthinann (från ljusinfall mot en stav till AP i en gangliecell) (3p; 4p)**

Absorption av fotoner till rhodopsin 🡪 konformationsförändring av retinal (11-cis till all-trans) 🡪 aktivering av G-protein (transducin) 🡪 aktivering av *fosfodiesteras* 🡪 nedbrytning av cGMP 🡪 stängning av Na+-kanaler (som är öppna i mörker; mörkerström) 🡪 hyperpolarisering av receptorcellen 🡪 minskad frisättning av transmittorsubstans (glutamat).

* För on-bipolärer: minskad hämning av bipolären (depolarisation) 🡪 frisättning av glutamat 🡪 aktivering av gangliecellen (AP) 🡪 nervimpuls i synnerven
* För off-bipolärer: minskad aktivering av bipolären 🡪 hämning av aktionspotentialer från gangliecellen.

1. **Syn, ackommodation: Beskriv mekanismen för ackommodation till seende på nära håll. (2p)**

Kontraktion av m.ciliaris 🡪 zonula ciliaris relaxerar 🡪 linsen antar mer sfärisk form 🡪 större brytkraft

*Alternativt svar: tittar man på föremål långt borta är linsen relativt platt och har en liten brytningsstyrka. Detta sker genom att ciliarkroppens muskler (m.ciliaris), i avslappnat läge, drar ut linsen som blir bredare men också tunnare. Vid fokusering på nära håll kontraheras dessa cirkulära muskler vilket gör att fästpunkterna (genom bindvävstrådar) till linsen relaxeras och linsen blir tjockare med en högre brytningskraft.*

* 1. **Vilken del av näthinnan använder du sannolikt vid denna uppgift och varför? (1p)**

Fovea centralis. Upplösningen är här störst eftersom de receptoriska fälten är små (få receptorer/gangliecell). Dessutom färgseende.

1. **Syn, ögonrörelser: Vilka är ögonrörelsernas huvudsakliga uppgift? (1p)**

Att föra in bilden av ett föremål i fovea centralis (där synskärpan är bäst), samt att behålla bilden där.

1. **Syn, ögonrörelser: Ge en kortfattad karakteristisk (funktion, typ av sensorisk återkoppling) av tre av de olika typerna av ögonrörelser vi kan utföra. (3p)**

* Saccadrörelser: snabbt föra blicken mot ett intressant föremål – centralt styrda
* Följrörelser: följa blicken för att behålla bilden av ett rörligt föremål i fovea centralis – visuell feedback.
* Vestibulo-okulära reflexrörelser: Ögonrörelser som kompenserar för huvudets rörelser genom exakta motrörelser – snabb återkoppling som styrs av vestibularisflödet.
* Opto-kinetiska reflexrörelser: ögonrörelser i samma riktning som (långsamma) huvudrörelser – visuell återkoppling
* Konvergens-divergensrörelser: Ögonen rörs inåt eller utåt för att fokusera på föremål på olika avstånd – visuell feedback. (viktigt för stereoseende och avståndsbedömning)

1. **Syn, ögonrörelser: En av dessa ögonrörelser utnyttjas när vi vill betrakta ett nytt föremål i synfältet och ser till att vi snabbt förflyttar ögonen mot föremålet. Flera regioner i hjärnan deltar i kontrollen av denna typ av ögonrörelse; en sådan region är PPRF *(paramedian pontine reticular formation*) i pons, som även kallas det horisontella blickriktningscentrat. PPRF ser till att rätt ögonmuskler aktiveras för rörelsen. En annan viktig region är *colliculus superior*. Vilken är den huvudsakliga funktionen hos colliculus superior i kontrollen av denna typ av ögonrörelse? (3p)**

I colliculus superior finns en topografisk karta över det visuella fältet, så att ett visuellt stimuli i en position påverkar celler i en viss region inom colliculus superior.

Genom koppling till PPRF styr då colliculus superior ögonens rörelser till motsvarande position så att föremålet kan betraktas med bilden av det i fovean. Det sker alltså en sensorimotorisk integrering i colliculus superior.

Förutom visuellt sensoriskt inflöde skickas även somatosensoriskt och hörselinflöde till colliculus superior, som därmed kontrollerar ögonrörelsernas riktning och amplitud, baserat på sensorisk information om omgivningen. *Adekvat visad förståelse för denna funktion hos colliculus superior ger 3p.*

1. **Synmuskler: Beskriv iris muskellager och deras innervation. (2p)**

Pupillstorleken påverkas både av det sympatiska och av det parasympatiska nervsystemet.

* Sympaticus ökar pupillstorleken genom att radiella m.dilatator pupillae ytterst i iris kontraheras från normalvärdet.
* Parasympaticus kontraherar istället innanförliggande cirkulära m.sphincter pupillae som fungerar som en sfinkter. Kontraktion i dessa ger således en mindre pupillöppning. De radiella musklerna slappnar då av för att öppningen ska bli minimal.

1. **Syn, CNS: Synimpulsen fortleds i första hand till primära syncortex för att sedan analyseras i ”högre” barkområden. (100326ORD, 4p; 2+2p)**
   1. **Vilken informationsväg bör vara aktuell vid igenkännandet av en 100kr-sedel?**

Parvocellulära strömmen (parvocellular stream; ventrala vägen; ventral stream): 80 %. Skärpa och färg. Långsamma. P-ganglieceller 🡪 parvocellulära lager i LGN 🡪 V1 🡪 V2 🡪 V4.

* 1. **Du ser sedeln falla ner på golvet. Vilken informationsväg i hjärnan aktiveras?**

Magnocellulära strömmen (dorsala vägen): 10 %. Rörelse; avstånd. Snabba.

M-ganglieceller 🡪 magnocellulära lager i LGN 🡪 V1 (med riktningskolumner) 🡪 V2 🡪 V3, V5.

* 1. ***ALT.FRÅGA: analysen av visuell information sker i två parallella system, vilkas kortikala delar tar en ventral väg mot temporalcortex och en dorsal väg mot parietalcortex. Beskriv dessa två system i grova drag med startpunkt från näthinnan. Vilken uppgift har resp. system? Vilka effekter får skador i resp. system? (4p)***

1. **Syn, CNS: Man har uppskattat att mer än hälften av hjärnbarken är involverad i synperception en eller annan form. Olika typer av syninformation analyseras uppenbarligen i olika barkområden. En viktig typ av information är rörelser av objekt i synfältet. Det finns ytterst sällsynta patientfall där i stort sett det enda funktionsbortfallet är oförmåga att uppfatta rörelser av objekt i synfältet (rörelseagnosi). Beskriv den väg som rörelseinformation tar, från näthinnan till det aktuella barkområdet, med särskild tonvikt på de stationer där detektering och bearbetning av rörelseinformation kan tänkas ske.**

Magnocellulära strömmen? V3, V5?

1. **Syn, CNS: Det enda av de två visuella systemen kan använda information från ”världen där ute” för att konstruera en tredimensionell bild. Ge exempel på sådan information samt ange vilket system som avses. (2p)**

Avstånd och rörelse; magnocellulära strömmen?

1. **Synreflex: Kliniskt fall. När vänster öga belyses med ljus får man en konsensuell ljusreflex i vänster öga men inte i höger öga. Beskriv varför. (111103ORD, 1p; 100326ORD, 1p)**

Problem med okulomotorfunktionen i högra ögat (skada på CN III – n.oculomotorius till högra ögat).

1. **Synreflex: I iris finns två glatta muskler som reglerar pupillens storlek och därmed den ljusmängd som når ögats sinnesceller; den parasympatiskt innerverade *m.sphincter pupillae* och den sympatiskt innerverade *m.dilatator pupillae*. Pupillens sammandragning sker reflektoriskt, så att vid belysning av endast ett öga dras båda ögonens pupiller samman. Beskriv (rita) den neuroanatomiska kopplingen som gör att båda ögonens pupiller dras samman vid belysning av ena ögat. (100326ORD, 3p; 3p; 111103ORD, 4p)**

Belysning av vänster öga aktiverar n.opticus sn och information sänds till laterala knäkroppen och sedan till vänstra sidans pretectum. Från pretectum finns bilaterala förbindelser till Edinger-Westphal-kärnorna. Bilateral information skickas till iris via n.oculomotorius [III]

1. **Synreflex: Vid belysning av ögat utlöses en bilateral mios (pupillreflex). I vilket ganglion omkopplas impulserna i denna reflex? (1p)**

Edinger-Westphal-kärnorna (EWN).

1. **Syntest: vid en visusprövning behöver man kontrollera att patienten inte är överkorrigerad (med negativa glas). Detta görs genom ett sk. +1.0-test. Beskriv denna. (2p)**

*Vi ska inte kunna enligt frågestund!*

1. **Syntest: Vid monolateral heteropi (samsynsfel) finns stor risk för amblyopi, dvs. nedsatt synfunktion av central orsak. Det är därför viktigt att upptäcka strabism (skelning) tidigt hos barn. Hur utförs ett skelningstest? (1p)**

* Cover-test: kolla om inställningsrörelserna sker när andra ögat täcks för.
  + JA = manifest skelning. Om ögat inte omedelbart återgår till skelställning när förtäckningen tas bort föreligger en alternerande skelning.
* Uncover-test: Om förtäckta ögat gör inställningsrörelse när förtäckningen tas bort föreligger latent skelning.

1. **Luktreceptorer: Beskriv hur det olfaktoriska epitelet är uppbyggt och hur receptorerna skyddas från skadliga luftburna partiklar. (2p)**

Beskrivning av epitelet med receptorceller, basalceller och stamceller samt Bowmans körtlar markerade. Dessutom ska det ha angivits skyddseffekter genom flimmerhår, slem samt var slemhinnan kommer ifrån och att den bland annat innehåller immunoglobuliner.

1. **Smakreceptorer: beskriv innerveringen av smakreceptorerna. (2p)**

Åtminstone två av kranialnerverna: N. Facialis, N. Glossopharyngeus och N. Vagus.

1. **Smakreceptorer: Beskriv var smakreceptorcellerna är lokaliserade och vilka strukturer på tungan som är involverade. Ge åtminstone två ex på aktiveringsmekanismer för smakreceptorer. (3p)**

* Lokaliseringen på tungan resp. papiller samt vilka papiller som finns.
* Strukturen av papiller och hur receptorceller är ordnade i dem.
* Dessutom var de olika smakmodaliteterna primärt är lokaliserade.
* 2 aktiveringsmekanismer ska ha angivits, t ex jonotropa och metabotropa mekanismer. Helst ska dessa ha korrelerats med modaliteter.

1. **Känsel: Den mekaniska känseln i huden baseras på ett antal olika typer av hudreceptorer. Hur är de olika receptorerna fördelande i huden och vad karakteriserar receptorerna med avseende på adaptionsegenskaper och storleken på receptoriska fält? Vad är den funktionella betydelsen av dessa egenskaper? (namn på receptorerna ej avgörande för full poäng). (100326ORD, 3p)**

* Två typer sitter mycket ytligt – Meissner och Merkel – i epidermis djupare del, och har små receptoriska fält. Meissner är snabbt adapterande och Merkel långsamt.
* Två typer sitter djupare – Pacini och Ruffini – och har stora receptoriska fält. Pacini är snabbt adapterande och Ruffini långsamt.

Kombinationen av snabbt och långsamt adapterande receptorer och olika receptoriska fält för receptorerna är synnerligen viktigt för både den dynamiska och statiska taktila känsligheten samt den aktiva känseln (haptiken).

* 1. **Anta att en patient har nedsatt känslighet för temperatur och smärta i höger sida av kroppen från naveln och nedåt. I övrigt har pt inga taktila störningar. Vad skulle du misstänka att skadan kan vara lokaliserad och vilken nivå är trolig? (3p)**

Eftersom de banor som förmedlar just temperatur och smärta korsar över på segmentell nivå har patienten troligtvis en skada (traumatisk, diskbråck, tumör) som drabbat vänster sida av ryggmärgen vid ca Th10. Eftersom patienten inte har några betydande störningar vad gäller de mekaniska modaliteterna omfattar skadan sannolikt inte baksträngen (dorsal column).

1. **Somatosensorik: beskriv de nervfibrer (primärafferenter) som förmedlar beröringskänsel resp. smärta. Var finns cellkropparna? Vad skiljer dem åt? (diameter, myeliniseringsgrad, ledningshastighet)? (111103ORD, 3p)**

* Typer av nervfibrer:

Perifera afferenta neuron = primärafferenter har sina cellkroppar i dorsalrotsganglierna (i trigeminusgangliet vad gäller ansiktsregionen)

Fibertyper:

* Pain, temperature: fria nervändslut – Aδ-fibrer (lätt myeliniserade) – 1-5 μm – 5-30 m/s
  + snabb, precis smärta
* Pain, temperature, itch – fria nervändslut (omyeliniserade) – C-fibrer – 0,2-1,5 μm – 0,5-2 m/s
  + långsam, diffus smärta
* Touch (taktil): Merkel-, Meissner-, Pacini-, Ruffiniceller – Aβ-fibrer – 35-75 m/s
  1. **Hur fortleds impulserna i resp. system vidare upp mot cerebral cortex? (3p)**
* Fortledning av diskriminativ somatisk smärta:

Efter omkoppling till dorsalrotsneuron i ryggmärgen passerar dessa neurons axoner över till den kontralaterala sidan redan inom ingångssegmentet och tar sig vidare uppåt mot thalamus i tractus spinothalamicus (och andra banor) som löper upp i den anterolaterala delen av ryggmärgen till thalamus. Motsvarande trigeminussystem går också till thalamus. Från thalamus projicerar en tredje generation neuron till sensoriska cortex.

* Fortledning av impulser som ger upphov till beröringskänsla:

Primärafferenterna viker (utan omkoppling) av uppåt ipsilateralt i dorsalkolumnen och korsar inte över till motsatt sida förrän i medulla oblongata. Efter omkoppling till nya neuron i dorsalkolumnkärnorna stiger projektionen upp i de mediala lemniskerna till thalamus där ytterligare en omkoppling sker till neuron som projicerar sig till sensoriska cortex.

1. **Somatosensorik: Vad händer med smärt- resp. beröringskänseln vid en halvsidig skada (avskärning) av ryggmärgen? (111103ORD, 2p)**

På grund av att överkorsningen inom dessa system sker på olika nivåer kommer, efter halvsidig ryggmärgsskada, beröringssinnet vara utslaget ipsilateralt och smärt- och temperatursinnet istället vara utslaget kontralateralt, nedanför nivån där skadan uppstått.

1. **Somatosensorik: Redovisa med utgångspunkt från centrala receptoriska fält och de sensoriska afferenternas fyrningsmönster hur perceptionen av två pekare på huden kan uppfattas som antingen en beröring av en enstaka punkt eller som en beröring av två punkter. (110329ORD, 3p)**

* Receptive fields: the area of the skin surface over which stimulation results in a significant change in the rate of action potentials.

*Patterns of activity in three mechanosensory afferent fibers with overlapping receptive fields on the skin surface – for example three fields, two and one in the middle overlaping the two on the sides. When two-point discrimination stimuli are closely spaced, there is a single focus of neural activity, with afferent field in the middle firing most actively. As the stimuli are moved farther apart (but still in the middle field), the activity in afferents on the sides increases and the activity in the middle field is decreasing. At some separation distance (exactly on the borders of the middle field), the activity in the two fields on the sides exceeds that in the middle to such an extent that two discrete foci of stimulation can be identified.*

*This differential pattern of activity forms the basis for the two-point discrimination treshold.*

* 1. **Vilka är de huvudsakliga faktorerna som begränsar denna sensoriska förmåga? (1p)**

Receptorfältens storlek och densitet samt receptorers adaptionshastighet. Detta varierar stort över olika delar av kroppen.

1. **Somatosensorik: Om man tränar en kroppsdel flitigt, ex handen och fingrarna – hur tror du att den cortikala representationen för handen förändras? Vad händer å andra sidan med den cortikala representationen om man amputerar ett finger? (110329ORD, 2p)**

Representationen ökar i förhållande till användning; minskning vid ampution, men består ofta något vilket förklarar fenomenet med fantomsmärta.

1. **Proprioception: Hur är det möjligt att röra armar och ben så att det man vid ex ett höjdhopp inte river ner ribban? Redogör för tre proprioceptiva system som bidrar till att informera om positionen av hans extremiteter (beskriv typ och lokalisering av sensorisk receptor samt något om den centrala projektionen). (4p)**

* Muskelspolar och deras afferenter: muskelspolarna ligger insprängda mellan vanliga muskelfibrer och är av två typer; dynamisk (känner av förändringar i belastningen) och statisk (känner av muskellängden).
  + Ia-afferenter medierar signaler från både statiska och dynamiska muskelspolar,
  + II-afferenter medierar endast från statiskt känsliga spolar.
* Golgi senorgan: Sitter insprängt i senan vid muskelfästen. Känner framför allt av aktiv kontraktion.
  + Signalerna går via Ib-afferenter.
* Ledreceptorer: sitter insprängda i ledkapslarna. Signalerar ledernas vinklar.
* (Hudreceptorer, framför allt under fotsulorna bidrar även när man har markkontakt.)

Samtliga av dessa signaler går in med sensoriska neuron genom dorsalrötterna. Ia-afferenter synapsar bland annat direkt på motorneuron samt på ihibitoriska interneuron. Ib-afferenter synapsar bland annat på inhibitoriska interneuron. Signaler från samtliga system går även upp genom ryggmärgen till högre centra, bland annat via dorsala spinocerebellära banan.

1. **Somatosensorik: Primära somatosensoriska cortex hos människan är belägen bakom den centrala fåra som skiljer frontala cortex från parietala cortex. Olika kroppsdelar upptar olika stora delar av cortexytan. Diskutera anledningen till detta. (110329ORD, 2p)**

Beroende på vilken finkänslighet som krävs/är relevant för resp. område. T ex fingrar kräver bättre känsel än rygg då vid med fingrarna ex känner av och håller i små objekt.

1. **Proprioception: Trots att man går på ett nytt underlag, ex gummiasfalt, fungerar gången. Beskriv hur proprioceptiva signaler bidrar till att anpassa gången till underlaget. (3p)**

Proprioceptiva signaler verkar dels direkt på ryggmärgsnivå genom att modulera aktiviteten i det centrala programmet som genererar gångmönstret. De verkar även via modulering på högre nivå. Proprioceptiva signaler som går till cerebellum kommer att jämföras med ”efference copy”-information och korrigerande signaler skickas ned till ryggmärgen för att anpassa gångrörelserna.

1. **Proprioception: Beskriv hur (och vilka) proprioceptiva signaler som snabbt och effektivt avslutar rörelsen som följd av att foten stöter mot ett hinder. Varför kommer inte en sträckreflex att utlösas när hans patellarsena sträcks som en följd av den ökade belastningen? (4p)**

När foten stöter mot ett hinder aktiveras hudreceptorer på tårna som skickar signaler till de inhibitoriska Ib-interneuronen. Därigenom förstärks Ib-inhibitionen som redan aktiverats av den pågående muskelaktiviteten. Motorneuronen hämmas och rörelsen avslutas. Den kraftiga Ib-hämningen kommer att motverka uppkomsten av sträckreflex.

1. **Hypothalamus: hypothalamus är en hjärnregion som består av en mängd mindre kärnor med viktiga reglerande funktioner. Längst fram i hypothalamus, strax ovan synnervskorsningen, ligger en subregion/kärna om ca 10 000 nervceller. Cellerna i denna subregion har en egen stabil dygnsrytm som behålls genom ett komplext samspel mellan en rad proteiner som reglerar gentranskription på ett cykliskt vis. Vad är namnet på den anatomiska subregionen i hypothalamus som spelar en viktig roll för regleringen av dygnsrytmer? (090227ORD, 1p)**

Nucleus suprachiasmaticus (SCN).

* 1. **Vilka ”huvudfunktioner” har dygnsrytmerna? (2p)**

Dygnsrytmer (cirkadiana rytmer) har som huvudfunktion att bland annat reglera sömn/vakenhetsmönster, födointagsmönster, kroppstemperatur & hormonproduktion. Detta är viktigt för dels ”anticipation”, dvs. att vi t ex vaknar strax innan det blir ljust för att ta tillvara på dagen, och dels för ”synkronisering”

* 1. **”Zeitgebers” spelar en viktig roll för regleringen av dygnsrytmer. Ljus är den viktigaste ”zeitgebern” för människor. Förklara hur ljus vid olika tider påverkar dygnsrytmen. Resonera om hur man kan använda ljus för att hjälpa någon att bli mer ”morgonmänniska” snarare än ”kvällsmänniska”. Ange även om man behöver ta hänsyn till andra faktorer (och i sådana fall vilka) än ljus om man ska ställa någons dygnsrytm. (5p)**

För att hjälpa någon att bli mer av en ”morgonmänniska” kan man utsätta personen för ljus (helst dagsljus) tidigt på morgonen – något som i bästa fall sker under en tillvänjningsperiod där individen utsätts för ljus något tidigare än föregående dag. Det är viktigt att personen också undviker starkt ljus (ex TV, dator som har ett blått ljus som liknar dagsljuset i våglängd) sent på kvällen innan sömn.

1. **Hypothalamus: I hypothamalus finns en hel rad andra kärnor. Ge exempel på funktioner som styrs/regleras från hypothalamus. (2p)**

* Dygnsrytm
* Överordnad kontroll av ANS och endokrina system
* Kroppstemperatur.
* Vatten- och saltbalans.
* Födointag.
* Basalt sexuellt beteende
* Aggressivt beteende.

1. **Hypothalamus: hypothalamus utövar bland annat kontroll över endokrina funktioner och kan sägas vara ”mötesplats” mellan nervsystemet och det endokrina systemet. Beskriv två olika sätt på vilka hypothalamus funktionellt kommunicerar med hypofysen. (2p)**

* Direkt väg: neuroendokrina celler i hypothalamus producerar hormon (vasopressin/ADH, oxytocin) som frisätts till blodet i neurohypofysen.
* Indirekt väg: Neuroendokrina celler i hypothalamus producerar *releasing factors* som transporteras med blodet till adenohypofysen och åstadkommer frisättning av (överordnade) hormoner från denna till blodet.

Genom kommunikation med limbiska strukturer å ena sidan och ANS å andra sidan svarar hypothalamus för det perifera uttrycket av emotioner. Ett ex på detta är att hjärtfrekvensen ökar och du ändrar färg (blekhet/rodnad) vid ilska och rädsla.

1. **Inlärning: framför allt två områden i associationscortex är vitkiga för vårt språk. Vilka områden avses? (090227ORD, 1p)**
   1. **Vad är karakteristiskt för en afasi primärt kopplad till resp. område? (2p)**
   2. **Med lateralisering menas att en funktion främst är kopplad till den ena hjärnhalvan. Ange om nedanstående funktioner i normalfallet i huvudsak är kopplade till: (2p)**
      1. **Vänster hemisfär**
      2. **Höger hemisfär**
      3. **Båda hemisfärerna**

Symbolförståelse?

Objektigenkänning?

Språkets emotionella innehåll?

1. **Inlärning, klassisk betingning: Beskriv proceduren för klassisk betingning. Vad lär man sig i denna form av inlärning? (2p)**

Korrekt beskrivning av ett klassiskt experiment, ex Pavlovs:

* Obetingat stimulus (OBS) – köttbit
* Obetingad respons (OR)– salivering.
* Betingad stimulus (BS) – klockljud/ljussignal presenteras i anslutning till OBS.

Efter flera kombinerade stimuluspresentationer kommer BS ge en BR, dvs. hunden kommer att salivera vid presentation av enbart klockljudet/ljussignalen. Hunden har lärt sig att förknippa/associera två tidigare oberoende stimuli/händelser så att man kan förvänta sig att den ena följer på den andra.

1. **Inlärning, Reinforcement: Vad innebär begreppet förstärkning i inlärningssammanhang? (2p)**

Sannolikheten för att ett visst beteende under liknande omständigheter ska upprepas i framtiden, antingen för att undvika ett obehag (negativ förstärkning) eller för att få en positiv konsekvens av det aktuella beteendet (positiv förstärkning).

*Ej nödvändigt att skilja på positiv och negativ förstärkning för 2p.*

1. **Inlärning, minne: Inlärning och minne är viktiga delfunktioner hos vårt nervsystem som hjälper oss att anpassa oss till vår miljö. Beskriv kortfattat vad som menas med inlärning resp. minne. (100326ORD, 2p)**

* Inlärning: refererar till de processer nervsystemet inhämtar information om, och som senare kan observeras med förändringar av beteende.
* Minne: refererar till de processerna av inkodning, lagring och framtagning av information. Minne är en produkt av att inlärning skett.
  1. **Resonera kring hur du kan försäkra dig om att en patient med minnesproblem memorerar de nya doseringarna. Förslaget ska innehålla något om olika typer av minnesstrategier, compliance och vad som styr patientens inställning till att ta emot behandlingsråd osv. (6p)**

*Svaret ska innehålla ett godkänt resonerande (2p) om hur olika faktorer påverkar patientens förmåga att komma ihåg en ny dosering. Resonemanget ska leda fram till ett förslag som ska innehålla konkret information om minnesstrategier (2p), compliance/non-compliance och vad som styr patientens inställning till att ta emot behandlingsråd (2p).*

Exempelvis bör det konkreta förslaget innehålla både inre (ex repetition, sammanfattning, återberätta det viktigaste) och yttre (skriftlig info, almanacka) minnesstrategier som stödjer patienten, samt andra, kanske nödvändiga strategier för att stödja compliance (ex uppföljning, kontinuitet, samsyn läkare/patient, nöjd patient) och motverka non-compliance (ex kulturbarriärer, biverkningar, komplexitet av medicinering, missbruk).

1. **Minne: Människan har åtminstone två kvalitativt olika system för lagring av långtidsminnen. Beskriv kortfattat vad som menas med ”deklarativt” minne och ”procedurminne”. (2p)**

* Deklarativt minne: medveten lagring och framplockning av material som kodats/inpräglats symboliskt och som kan uttryckas språkligt.
* Procedurminne: Omedveten inlärning och lagring av färdigheter och associationer (ex klassisk betingning)

1. **Minne: Att känna igen och namnge ett givet föremål kan vara svårt efter kortikal skada i en viss lob, vilken? Vad kallas en ev störning av denna förmåga? Ange anatomisk utbredning av den huvudsakliga signalväg som är viktig för visuell objektigenkänning. (3p)**

* Temporalloben
* Agnosi (associativ)
* Synbark (V1-V2-V4) – nedre temporallob

1. **Minne: Satsmelodi och intonation kan vara betydelsebärande i språket och fungerar också som uttryck för emotionella tillstånd. Vilken term används för denna aspekt av talfunktion och vilken hemisfär anses vara viktigast för egenskapen? (2p)**

Termen som används är prosodi och hemisfären som anses vara viktigast är den högra.

1. **Minne: En tredjedel av Nobelpriset i med/fys 2000 gick till Eric Kandel för hans studier av synaptisk plasticitet som grund för inlärning/minne. Hans favoritförsöksdjur har ju varit *Aplysia* och där har han beskrivit mekanismen för sensitisering som beror på presynaptisk facilitering. Gör likadant, dvs. beskriv hur aktivering av ett faciliterande interneuron, strax innan gälindragningsreflexen registreras, ger upphov till en förstärkning av den senare. (3p)**

Förstärkning av synapsfunktionen kan också ske på den postsynaptiska sidan. Detta upptäcktes först av *Bliss och Lömö* i slice-preparat av hippocampus där de beskrev LTP (long-term potentiation.

1. **Minne, anatomi: Vilka anatomiska strukturer är av betydelse för resp. minnessystem (deklarativt och procedur)? (4p)**

* Deklarativt minne = diecephala- (mediala thalamus; corpus mammilarae) och mediotemporala strukturer, ex strukturer i limbiska systemet.
* Procedurminne = basala ganglierna; cerebellum och premotorcortex.

1. **Minne, episodiskt: Vad avses med episodiskt minne? Ge exempel. (2p)**

Med episodiskt minne aves händelser knutna till den egna personen, dvs. sådant som man själv varit med om.

1. **Minne, perceptuella mekanismer: För att kunna läsa in texten om perception och minne i kursboken måste du använda dig av perceptuella mekanismer och minnesfunktioner. Vad vet du om detta? Ange vilka viktiga neurala strukturer som informationen på boksidorna passerar på vägen genom det visuella systemet. (2p)**

Retina 🡪 ganglieceller 🡪 synnerv 🡪 laterala knäkroppen 🡪 primär visuell bark 🡪 sekundär visuell bark 🡪 Wernicke’s area 🡪 temporalcortex.

1. **Minne, perceptuella mekanismer: På vilka sätt bearbetas informationen på de olika nivåerna i det visuella systemet? (4p)**

* Parallella system som bearbetar olika aspekter av informationen som ex form och färg;
* Enkla och komplexa celler i synbarken som avgränsar linjer, linjers orientering, konturer osv. dessa avgränsar bokstäver och ord;
* Semantisk innebörd i vänster Wernickeområde;
* Medvetet innehåll i inferiora temporalloben.

1. **Minne, perceptuella mekanismer: Ange vilka minnessystem du använder dig av för att lagra och återge textinnehållet. (2p)**

Explicit deklarativt minne – lagrar enligt semantiska relationer:

* Först korttidsminne och sedan överföring till långtidsminne där informationen organiseras enligt logiska sammanhang.

1. **Minne, perceptuella mekanismer: Vilka neurala strukturer deltar i inlagringen av minnet? (2p)**

* Hippocampus med associerade områden i bark (ex entorhinalcortex) ger en temporär lagring av informationen
* Permanent lagring i olika cortexområden.

1. **Minne, deklarativt och procedur: Ge exempel på åtminstone en metod för att studera deklarativt minne och en för procedurminne. (2p)**

* Deklarativt minne: Inlärning och återgivning med/utan ledtrådar.
* Procedurminne: inlärning och återgivning av specifika färdigheter/rörelser/associationer.

1. **Minne, amnesi: vad menas med anterograd (deklarativ) amnesi, och hur kan en sådan störning ta sig uttryck i neuropsykologiska minnestest efter ex en skallskada? (2p)**

Anterograd amnesi: Patologisk oförmåga/svårighet att kunna lära in nya fakta/personligt material och/eller att återge, dvs. minnas.

1. **Minne, amnesi: Pelle har ingen retrograd amnesi efter en bilolycka men väl en relativt omfattande anterograd amnesi. Vad avses med resp. begrepp och vilken typ av svårighet kan Pelle förvänta sig i framtiden? (2p)**

Retrograd amnesi: svårigheter att minnas saker från tiden före resp. efter bilolyckan. Pelle kommer att få svårt att lära in nytt material

1. **Språk, kön: Kvinnor förefaller mer bilateralt organiserade än män vad gäller språkfunktion. Vilka uttryck kan detta ta sig? (2p)**

* En ev bilateralisering av språkliga funktioner hos kvinnor leder till högre kompetens i verbalt flöde (lättare att snabbt generera ord) och strategier av mer verbal än visuospatial karaktär vid problemlösning.
* Snabbare återhämtning vid afasi till följd av mer ”diffust” spridda kortikala språkområden hos kvinnor, dvs. större möjlighet till kompensation.

1. **Språk: Språk brukar betraktas som en unik mänsklig kapacitet. Det bygger på flera mentala funktioner med specifik lokalisation i hjärnbarken. Förmågan till språk gör att människan kan kommunicera med hjälp av symboler och att hennes hjärna är anpassad för detta. Ange relevanta kortikala områden beträffande lokalisering och lateralisering av tal resp. språkförståelse. Vilken faktor samvarierar med hur språkfunktionerna lateraliseras? (3p)**

* Lokalisation av tal = Broca’s area
* Lokalisation av språkförsåelse = Wernicke’s area
* Lokalisation av lateralisering = företrädesvis vänster hemisfär (*ej nödvändigt att här påpeka betydelsen av höger hemisfär för förståelsen av intonation osv*)

1. **Kognition: Är jämte emotioner och minnesfunktioner en av flera så kallade högre funktioner hos vårt nervsystem och består av ett antal funktioner av vilka några är funktionellt cerebralt lateraliserade. Vad med mens med kognition och vilket är det anatomiska underlaget? (2p)**

Kognition är den process med vilken vi kan ”förstå” vår externa/interna miljö. Associationscortex i parietal-, temporal- och parietalloberna (storhjärnsbarken) alternativt limibskt, allmänsensoriskt och prefrontalt.

1. **Kognition: Vad avses med begreppet funktionell cerebral lateralisation och vilken kognitiv funktion är hos flertalet högerhänta individer funktionellt lateraliserad? (2p)**

Kognitiv funktion som är ”underställd” den ena hemisfären i cerebrum mer än hos andra. Språket/språkrelaterade funktioner (ex deklarativt minne).

1. **Kognition, hot: Vilken anatomisk cerebral struktur har visat sig ha en central roll för vår uppfattning av hotfulla rörelser i vår omgivning och på vilket sätt är den involverad i den medvetna uppfattningen av hoten resp. de omedelbara autonoma funktionerna såsom hjärtklappning och svettning? (3p)**

Amygdala.

Sinnesretning 🡪 thalamus 🡪 amygdala 🡪 gyrus cinguli 🡪 prefrontala cortex;

Sinnesretning 🡪 thalamus 🡪 amygdala 🡪 hypothalamus 🡪 ANS (sympaticus).

1. **Emotion: Upplevelse av kroppslig aktivering är en viktig komponent i emotioner. Beskriv kortfattat den centrala och perifera regleringen av detta. (2p)**

* Central: Central hypothalamisk kontroll av ANS; främst laterala hypothalamus.
* ANS sympatiska gren: Cannons emergency reaktion eller liknande.

1. **Emotion: Utöver subkortikala strukturer är cortex viktig för att människan ska uppvisa ”normala” emotionella beteenden. Ange några kännetecken som är typiska för en patients beteende efter skada i orbifrontala cortex. (2p)**

Framför allt stimulusdrivet beteende, minskad social insikt, distraktabilitet och emotionell labilitet.

1. **Emotion: Emotionell inlärning innebär bla att kroppslig aktivering som utlösts av en stimulus överförs till en annan stimulus. Beskriv inlärningsprincipen för detta, gärna med hjälp av ett exempel. (1p)**

Klassisk (Pavlovsk) betingning: Obetingat stimulus – obetingad respons till betingat stimuli – betingad respons.

1. **Emotion: vilken roll spelar medvetandet för emotionell inlärning? Argumentera utifrån vad du vet om emotioners neurala organisation. (2p)**

Medveten represenation av emotionell stimulus är inte nödvändig för emotionell inlärning. Visas ex av att intakt cortex inte är nödvändig för emotionell inlärning.

Information om emotionella stimuli kan nå amygdala direkt från thalamus eller från primära cortexområden. Maskerade stimuli kan aktivera amygdala och utlösa emotioner.

1. **Emotion: Emotioner har en mängd viktiga funktioner vilka inkluderar att: vägleda oss i våra beslut, motivera oss att agera, underlätta social kommunikation och reglera inlärning och minnesfunktioner. (100326ORD)**
   1. **Namnge de tre komponenter som utgör en emotion. (2p)**

De tre komponenterna som behöver anges är:

* Kognition
* Fysiologi (arousal)
* Beteende (expression)
  1. **Beskriv en modell som kan användas för att studera inlärning av emotionell respons och ge exempel på viktiga hjärnregioner som är involverade i förvärvandet och regleringen av emotionell respons.**

En modell som studerar inlärning av emotionella responser måste innehålla en mätning av ”klassisk betingning”. *Man får dock avdrag om man inte beskrivit att det måste finnas en emotionell respons/komponent (ex aversiv komponent) som också mäts.*

*För att få full poäng för viktiga hjärnregioner som är involverade i förvärvande och reglering av emotionell respons måste man nämna amygdala samt prefrontalcortex (eller mer specifika områden inom dessa regioner). Man får avdrag om man räknar upp mindre viktiga hjärnregioner.*

1. **Emotion, anatomi: För att stimuli ska följas av ett aktivt beteende, t ex flykt, behöver det uppmärksammas och värderas. T ex kan rörelser frysas samtidigt som situationen analyseras. Vilken subkortikal kärna är särskilt viktig i utvärderingen av emotionella stimuli? (1p)**

Amygdala.

1. **Emotion, anatomi: Beskriv kortfattat den neurala struktur som är kritisk för emotionell inlärning, vad heter strukturen och var i hjärnan är den belägen? Vilka är de viktiga afferenta och efferenta förbindelserna? (2p)**

Amygdala (bland annat lateral- och centralkärnor), del i det så kallade limbiska systemet, lokalisera i främre temporalloben. (1p)

* Afferens: cortex, thalamus
* Efferens: cortex, laterala hypothalamus, hjärnstam.

1. **Emotion, anatomi: Emotioner kan ses som reaktioner som är viktiga för att värdera uppkomna situationer och för att ge handlingsberedskap, ex till kamp/flykt. Tillsammans med fysiologiska reaktioner och motorisk aktivering av bla ansiktsmuskler, uppkommer subjektiva upplevelser, det som i dagligt tal brukar kalla för känslor. En studie byggde på att cerebrala skador hos katter, som trots stora ingrepp kunde visa intakt aggressivt beteende med åtföljande autonom aktivering så länge lesionen inte omfattade en viss struktur, vilken? (1p)**

(caudala) hypothalamus.

1. **Emotion, amygdala: Amygdala spelar en viktig roll i emotionellt beteende. Beskriv kortfattat denna roll. Hur förhåller sig amygdalas roll i emotionellt beteende till cortex och till medveten bearbetning? Motivera. (3p)**

Amygdala länkar regioner som processar sensorisk information med effektorsystem i hypothalamus och hjärnstammen. Amygdala är av särskild betydelse för naturlig och inlärd rädsla och för att bedöma emotionell signifikans i externa tilldragelser, ex ansiktsuttryck. Ångest/oro vid ångestsyndrom tros vara relaterat till amygdala.

Sensorisk information kan nå amygdala direkt från thalamus, eller efter bearbetning i cortex och hippocampus. Amygdala kan alltså också aktiveras oberoende av cortex och medveten bearbetning.

1. **Belöningssystem: genom att elektriskt stimulera delar av hjärnan kan emotionella effekter framkallas. Vilken neurotransmittor anses särskilt viktig i hjärnans belöningssystem? Vilken betydelse kan hjärnans belöningsnätverk ha för användandet av beroendeframkallande droger? (2p)**

Dopamin. Beroendeframkallande droger är belönande genom att påverka detta nätverk längs det mesolimbiska dopaminerga systemet och ökar tillgängligheten av dopamin, ofta mycket mer än naturliga förstärkare.

Omgivningsfaktorer, stress, förekomst av andra droger osv påverkar aktiviteten i belöningsnätverket, vilket kan vara relaterat till fenomen som abstinens, drogsug samt tolerans. Beroendeframkallande droger ökar också belöningsvärdet i andra beteenden och intrakraniell självstimulering.

1. **Emotioner, teorier: Vilken roll spelar den kroppsliga aktiveringen för den upplevda emotionen? Ett klassiskt svar på den frågan formulerades i den sk. James-Lange-teorin om emotion. Vad innebar denna och vilken giltighet har den idag? (2p)**

James-Lange-teorin: Den kroppsliga aktiveringen bestämmer upplevelsen. Vi blir ledsna för att vi gråter istället för tvärt om. Denna är dock förlegad! I modern version (somatiska markörhypotesen) bestämmer den kroppsliga aktiveringen emotionen i samspel med kognitiv tolkning av situationen.

1. **Sömn: en god sömn är av stor vikt för många av våra homeostatiska funktioner såväl som för funktionsförmåga, välbefinnande och hälsa. Vad karakteriserar de olika sömnstadierna med hänsyn till EEG? (101104, 4p)**

Från S1 till S3/S4: minskad frekvens och ökad amplitud. För REM gäller blandning av beta-rytm (typiska för vakenhet) och theta-rytm (typisk för S1). Vid S3/S4 gäller 2-4 Hz-frekvens, men med intermittenta mycket lågfrekventa (0,5-2 Hz), djupsömnsvågor med hög amplitud (delta-vågor)

* 1. **Vilka är de kort- och långsiktiga riskerna med störd sömn? Beskriv minst 3 av de kort- samt 3 av de långsiktiga belagda hälsoriskerna. (2p)**
* Kortsiktiga effekter:
  + Inlärnings- och minnesstörningar
  + Nedsatt prestation
  + Sämre humör
* Långsiktiga effekter:
  + Diabetes
  + Depression
  + Hjärt-kärlsjukdom

1. **Sömn: Beskriv en kognitiv funktion för vilken normal sömn är viktig. (1p)**

* Minne (konsolidering av minne)
* Uppmärksamhet
* Reaktionsförmåga
* Exekutiva funktioner, dvs. att planera, organisera och korrigera beteenden.

1. **Sömn: Vilken/vilka generella funktioner tros sömn ha för människan? (2p)**

Restorativ och energikonserverande funktion, stimulerar immunförsvaret och har betydelse för minnesfunktioner. Sömnen bidrar till att återställa CNS bränslenivåer, gör anabola hormoner aktiva och trycker ner katabola funktioner.

Så många positiva effekter att det är svårt att veta vilken som är viktigast.

1. **Cirkadiska rytmer, anatomi: Fysiologiska funktioner liksom en organisms generella aktivitetsnivå förändras över dygnet i så kallade cirkadiska rytmer. Vilken kärna i hypothalamus spelar den överordnade rollen som biologisk klocka? (1p)**

Nucleus suprachiasmaticus.

1. **Stress: är (oftast) en högst funktionell aktivering av kroppen vilket anpassar oss till högre eller förväntat högre krav. Hos många personer kan dock stress försvåra insomnandet eller göra att man vaknar upp mitt i natten och får svårigheter att somna om. Beskriv genom vilka mekanismer som stress kan störa sömnen (svaret ska innehålla relevanta neuroendokrina kärnor och signalsubstanser/hormoner). (111103ORD, 4p)**

Igångsättandet av sömnen är beroende av att neuron som utgår från ”sömnkärnan” – ventrolaterala preoptiska kärnan (VLPO) – frisätter GABA och galanin för att hämma aktiverande system i hjärnstammen och hypothalamus. En hämning av dessa ”arousal”-system leder till att thalamusneuron hyperpolariserar 🡪 aktiverar en oscillering i samverkan med cortikala neuron, vilket leder till en synkronisering av cortex (ett måste för sömn).

En förutsättning för att denna process ska starta är en gradvis sänkt aktivitet i de aktiverande systemen och en gradvis ökad aktivering av VLPO. Denna gradvisa process tar ett par minuter, vilket innebär att det kan ta allt ifrån några 🡪 många minuter att somna in.

Stress innebär en aktivering av det sympatiska nervsystemet och HPA-axeln (hypothalamus-pituitary gland-adrenals). Det sympatiska nervsystemet har en mängd aktiverande effekter både perifert och centralt, huvudsakligen via frisättning av adrenalin och noradrenalin.

HPA-axeln aktiveras via frisättning av CRH (corticotropin releasing hormone) från paraventrikulära kärnor i hypothalamus 🡪 stimulerar frisättning av adrenocorticotropin (ACTH) från hypofysen 🡪 stimulerar frisättning av cortisol från binjurarna.

Aktivering av dessa system försvårar sömnen, främst CRH, som har centrala effekter, är starkt vakenhetshöjande.

Stress verkar även via arousalsystemen i CNS, delvis via hämning av VLPO och delvis via en depolarisering av relä-/oscillerade neuron i thalamus 🡪 leder till att thalamusneuronen fungerar som reläneuron snarare än oscillerade neuron.

Denna reglering sker dels via det retikulära aktiveringssystemet (RAS), ett subkortikalt system som innehåller flera aktiverande signalsubstanser:

* Serotonin (5-TH), nucleus raphe
* Noradrenalin, locus coeruleus
* Acetylkolin (de kolinerga neuronen utgår från pons/midbrain junction, eller mer specifikt dorsolaterala tegmental nuclei och pendunculopontine nucleus)

Dessutom har flera kärnor i hypothalamus starkt vakenhetshöjande effekt: förutom CRH har histamin (som frisätts från tuberomammillary nucleus) och hypocretin/orexin (vilka är neuron som utgår från laterala hypothalamus) starkt vakenhetshöjande effekter och kan försvåra ett insomnande eftersom de hämmar VLPO, dvs. sömnkärnan.

* 1. **Resonera kort om hur en akut sömnstörning (orsakad av stress) kan leda till kroniska insomningsproblem (svaret bör innehållet ett inlärningsperspektiv). (2p)**

En akut sömnstörning orsakad av stress är vanligt förekommande och i de flesta fall inget allvarligt problem (om den inte upprepas för ofta). Om man däremot börjar oroa sig för konsekvenserna (av den akuta sömnstörningen) kan det leda till mer stress, som i sin tur stör sömnen ännu mer (vilket ökar risken för fortsatta problem).

Om man börjar associera sänggåendet med problem att sova och stress så har man ”betingat” en mer kronisk sömnstörning = klassisk betingning, vilket är namnet på inlärd association mellan ett stimulus (ex sängen eller att gå och lägga sig) och en respons (stressrespons). I detta fall har man gjort en koppling mellan ett normalt stimulus (ex sovrummet) med en skadlig respons (stress i detta fall)

1. **Ryggmärgsskada: Vilka bortfallssymptom uppträder på höger resp. vänster sida om den vänstra halvan av ryggmärgen skadats så att alla bansystem på denna sida skurits av? Vad kallas det syndrom som skadan gett upphov till? (3p)**

Motorik- och känselbortfall ipsilateralt, smärtbortfall kontralateralt.

1. **Ryggmärgsskada: en patient har fått en skada på ryggmärgen som omfattar en destruktion av vänstra halvan av ryggmärgen i höjd med Th10 (kallas också *Brown-Séquards syndrom*). Flera fibersystem som är viktiga för både motoriska och sensoriska funktioner kommer att drabbas. Beskriv/gör en skiss på de sensoriska bortfall, både vad avser område och modalitet, som du finner när du undersöker patienten. (3p)**

* Bortfall av framför allt smärta och temperatur på höger sida nedan naveln
* Bortfall av vibration, diskriminativ beröring och proprioception på samma (vänster) sida nedan naveln.

1. **Ryggmärgsskada: De sensoriska system som drabbas projicerar normalt mot olika områden i CNS. Ange två sådana viktiga områden. (2p)**

* Till thalamus VPL-kärnor som projicerar mot specifika sensoriska cortex bakom sulcus centralis.
* Cerebellum (mest proprioception) – viktigt i motoriska kontrollen
* Formatio Reticularis (ascenderande del) = RAS (reticular activating system) – betydelse för vakenhet.

1. **Reflex: Du ligger och sover i ett för dig okänt sovrum. Du vaknar och behöver gå på toa, och stiger upp. Det är mörkt i rummet och du tassar fram barfota och stiger plötsligt på något vasst med höger fot. Reflexmässigt drar du upp foten och ropar ”aj!”. Beskriv den reflex som du uppvisar (benämning, receptor, omkoppling i ryggmärgen, muskler som aktiveras). (4p)**

Flexorreflexen, vilken i detta fall utlöses genom aktivering av smärtreceptorer (mekaniska nociceptorer) i fotsulan. I ryggmärgen sker omkoppling via ett antal interneuron till flexormotorneuron, vilka exciteras, i det ipsilaterala benet.

* 1. **Samtidigt sker via hämmande interneuron en inhibition av samma sidas extensormotorneuron. Trots din häftiga reaktion tappar du ändå inte balansen. Beskriv kortfattat den reflex som gör att du kan förbli stående. (2p)**

Denna reflex kallas korsad extensorreflex, och innebär att det kontralaterala benets extensormotorneuron exciteras, samtidigt med en inhibition av flexormotorneuronen, vilket gör att kroppstyngden kan föras över till detta ben när det ipsilaterala benet flekteras.

* 1. **Beskriv smärtimpulsernas väg till medvetandet (banor, omkopplingar, cortexområden). (3p)**

1. **Smärta: Smärtstimuleringen gör att du blir blek och kallsvettig. Ange vilka delar av autonoma nervsystemet som medverkar vid dessa reaktioner. Ange också transmittorer och receptorer som är involverade i de två reaktionerna. (3p)**

Sympatiska nervsystemet.

* Blekhet: kontraktion av blodkärl i huden
  + Transmittor: noradrenalin 🡪 α1
* Svettning: Aktivering av svettkörtlar
  + Transmittor: Acetylkolin 🡪 muskarinerga Ach-receptorer (mAchR)

1. **Smärta, bansystem: Beskriv smärtbanornas förlopp, från de afferenta nervtrådarna till slutstationen i hjärnan. (3p)**
2. **Smärta, bansystem: Berätta (rita gärna) om de bansystem som är viktiga för perception av smärta. (4p)**

*För full poäng krävs omnämnandet av såväl afferenta som efferenta bansystem med kortfattad förklaring av deras funktionella roll. Om efferenta smärtkontrollsystem utelämnas medför detta enbart 2p.*

1. **Smärta, fibrer: Smärtimpulser fortleds i två typer av nervfibrer, vilka? Beskriv också vad som karakteriserar den typ av smärta som associeras med resp. fibertyp. (2p)**

* Aδ-fibrer: snabb, skarp, vällokaliserad
* C-fibrer: diffus, molande, obehaglig

1. **Smärta, kategorisering: Välj två typer av smära och förklara kortfattat vad som skiljer dem åt. (2p)**

*För full poäng krävs omnämnandet av två av följande med korrekta förklaringar:*

* Nociceptiv smärta orskas av aktivering av smärtreceptorer
* Neurogen smärta beror på skador i nervsystemet
* Idiopatisk smärta är av okänt ursprung (beror ej på någon ovanstående)
* Psykogen smärta ses ibland vid allvarliga psykiska sjukdomar, ex psykoser och djupa depressioner.

1. **Smärta, receptorer: En faktor är K+-joner som läcker ut från skadade celler. Redogör för hur en ökad [K+] kan aktivera smärtreceptorer. (2p)**

K+ är ca 145 mM intracellulärt och ca 4 mM intracellulärt. RMP anses bero på denna K+-fördelning och att membranen är mycket permeabla för K+ jämfört med Na+ och andra joner.

Vanliga värden på PK/PNa är mellan 50-100 (men högre förekommer). Genom att de positiva K+-jonerna vill ut ur cellen blir cellens insida negativ i förhållande till utsidan. Man får alltså en vilomembranpotential (-50 - -90 mV) som ligger nära – men inte exakt vid – K+ jämviktspotential som bestäms av *Nernst formel*. Denna är ett uttryck för en jämvikt mellan de krafter på jonen som verkar på grund av koncentrationsgradienten och de krafter som verkar på jonen på grund av det elektriska fältet.

Om nu koncentrationsgradienten förändras därför att koncentrationen i extracellulärtvätskan ökar så kommer det elektriska fältet över cellmembranet att ändras, dvs. vilomembranpotentialen blir mindre negativ (förändras i positiv riktning).

Kemiska nociceptorer kan även känna av endogena kemiska substanser**, ex K+**

1. **Smärta, receptorer: Ange olika typer av nociceptorer. (1p)**

Den sensoriska specificiteten hos nociceptorer bestäms av det höga treshold-värdet till ett visst stimuli. Majoriteten av nociceptorerna klassificeras beroende på vilket stimuli från omgivningen de reagerar på. Några reagerar till mer än ett stimuli = polymodala. Andra reagerar inte på något (men de kan reagera på stimuli vid inflammation) = tysta/sovande.

Det finns två olika typer av fibrer. Aδ- (snabb, distinkt osv) och C-fibrer (långsam, diffus osv). Om det är ett massiv eller förlängd input till C-fiber, kan det ske en gradvis ”build up” i dorsalhornet = wind-up (liknande tetanus i muskler). Om detta sker ökar sannolikheten för ökad smärtkänslighet.

* Termal: aktiveras av extrem värme eller kyla. (ca 42-43°C)
* Mekanisk: aktiveras av tryck/mekanisk deformation och snitt som går igenom huden. De mekaniska har ofta polymodala egenskaper.
* Kemisk: aktiveras av kemiska (giftiga) substanser. En typ av kanal är *capsaicin*. Förutom externa kan de även känna av endogena ligander.
* Sovande/latent: En del reagerar inte alls på varken kemisk, termal eller mekanisk stimuli OM en skada inte redan har skett, och en inflammationsprocess har inletts från omgivande vävnad.
* Polymodal: Nociceptorer som har flera olika funktioner.

1. **Smärta, receptorer: En typ reagerar för kemiska substanser. Ge exempel på smärtframkallande substanser. (1p)**

* Adenosin
* Bradykinin
* Ach
* Serotonin (5-TH)
* K+
* H+
* Histamin
* Prostaglandiner

1. **Smärta, refererad och projicerad. Berätta om refererad och projicera smärta och varför dessa begrepp är viktiga att känna till. (2p)**

I båda fallen upplevs smärtan som att den kommer från en annan kroppsdel än den som faktiskt är upphov till smärtan. Detta har självklart diagnostik betydelse.

Vid refererad smärta beror fellokaliseringen på konvergens av flera olika primära neuron på samma sekundära neuron i ryggmärgen eller på spridning av impulser via den så kallade *Lissauerska banan*. Ex är smärta i armen eller halsen vid ischemisk hjärtsjukdom eller smärta i lår/knä vid sjukdomar i höftleden.

Projicerad smärta: Oavsett var längs en nerv den aktiveras så upplevs smärtan såsom kommande från den struktur i periferin som nerven innerverar. Ett trivialt ex är slag mot n.ulnaris vid armbågen, då smärtan ofta förläggs till handens ulnara delar.

*Studenter som sammanblandat refererad och projicerad smärta men i övrigt givit korrekta förklaringar har fått 1p.*

1. **Balans: Beskriv transduktionsmekanismen i balansorganet (från mekanisk påverkan av en hårcell till uppkomst av AP i balansnerven). (3p)**

Böjning av stereocilier 🡪 dragning i ”tip-links” 🡪 öppning av mekanokänsliga jonkanaler 🡪 inströmning av K+ 🡪 depolarisering 🡪 elektroton spridning 🡪 frisättning av transmittorsubstans 🡪 depolarisering av terminaler 🡪 AP i CN VIII (n.vestibulocochlearis).

1. **Balans: redogör även för vad man menar med en postural synergi samt vad som kännetecknar den i den aktuella situationen. (2p)**

En postural synergi är det muskelaktiveringsmönster som aktiveras för kompensationsrörelser vid en balansstörning. Här kännetecknas den posturala synergin av muskulaturen på benets och bålens baksida, med start av aktiviteten i de mest distala muskelgrupperna först, följt av aktivering av mer proximala muskler.

1. **Balans: Du befinner dig på övervåningen i en villa och vill kolla in vinden. Vindstrappan är brant och smal utan räcke och kräver god balans. Väl uppe måste du först treva dig fram i mörkret innan du hittar lampknappen. Du ska redogöra för hur ditt nervsystem utnyttjar en del av de basala kontrollmekanismerna för att klara dessa utmaningar.**
   1. **På väg uppför vindstrappan arbetar ditt balanskontrollsystem främst enligt en principiell strategi. Beskriv innebörden av denna. (2p)**

Enligt strategin för anticipatorisk balanskontroll (feed-forward). Man kan i förväg bedöma hur man måste anpassa kroppshållningen för att hålla balansen på väg upp för trappan.

* 1. **Väl uppe på vinden stöter din fot på en uppstickande golvplanka. Du är nära att snava med lyckas ändå hålla balansen. Beskriv den kontrollstrategi som utnyttjas i detta fall. (2p)**

Här utnyttjas en ”feed-back”-strategi för balanskontrollen. I mörkret kan man inte i förväg se ett hinder, utan man måste förlita sig på de sensoriska återkopplingssignaler som uppstår vid en störning av balansen.

* 1. **Beskriv den posturala synergi (muskelaktiveringsmönster) som förhindrar att du faller framåt då du stöter i golvplankan. (2p)**

Muskulaturen på benens och bålens baksida aktiveras för att förhindra fallet framåt. Ordningsföljden är att de distala musklerna i benen aktiveras före de proximala i benen och bålen.

* 1. **I din jakt på åror råkar du i det svaga ljuset trampa på ett häftstift. Du drar under plågor reflexmässigt upp foten men bibehåller ändå balansen. Redogör för de reflexmekanismer som nervsystemet utnyttjar här. (4p)**

Flexor- och korsad extensorreflex. *Tvärsnitt av ryggmärg innehållande 4 komponenter:*

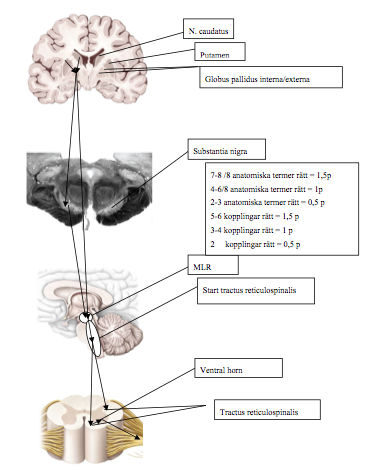
* Aktivering av ipsilateral flexor
* Inhibering av ipsilateral extensor, vilket medför att foten/benet dras undan häftstiftet.
* Tyngdpunktsförskjutning och balans med hjälp av aktivering av kontralateral extensor samt
* Inhibering/relaxation av kontralateral flexor.

1. **Balans, motorik: En knuff i ryggen aktiverar ditt kontrollsystem för balansmotorik. Detta leder till att du lyckas hålla balansen utan att behöva ta ett steg framåt. Beskriv kort den strategi ditt balanskontrollsystem utnyttjar i denna situation. (2p)**

Vid denna oväntade balansstörning utnyttjas en feed-back-strategi, vilket innebär att sensoriska återkopplingssignaler som uppstår vid balansstörningen används för att åstadkomma kompensationsrörelser så att balansen behålls. Sensoriska signaler från vestibularisapparat, visuella systemet samt proprioceptiv information utnyttjas.

1. **Motorik: en komplett ryggmärgsskada i ex bröstkorgsnivå gör att patienten inte kan gå. Vilka delar av gångfunktionen är lokaliserade till ryggmärgen? Beskriv ryggmärgskretsarnas betydelse för fången och förklara varför patienten trots dessa kretsar inte kan gå. (3p)**

* Genereringen av den rytmiska grundrörelsen under gången är lokaliserad till ryggmärgen.
* Gångfunktionens ryggmärgskretsar utgörs av neurala nätverk – ett centralt program som ansvarar för den växelvisa aktiveringen av benens flexor- och extensormuskler under gången. Ryggmärgens lokomotionsnätverk är alltså av helt avgörande betydelse för gångfunktionen.
* En komplett ryggmärgsskada bryter förbindelsen till högre centra – hjärnstam, cortex osv. utan förbindelse till dessa överordnade centra kan inte patienten viljemässigt initiera aktivitet i ryggmärgens lokomotionsnätverk. Även den viktiga balanskontrollen är utslagen.

1. **Motorik: Våra rytmiska gångrörelser styrs av ett nedärvt centralt motorprogram. När vi bestämt oss för att börja gå, måste således vårt centrala nervsystem åstadkomma en specifik aktivering av motorprogrammet för just lokomotionen. Beskriv innebörden av begreppet centralt motorprogram. (111103ORD, 1p)**

Ett centralt motorprogram består av ett nätverk av interneuron, som när det aktiveras i sin tur kommer att aktivera rätt motorneuron (och rätt muskelgrupper) i rätt tidsföljd, för ett visst rörelsemönster. Kallas även för ”central pattern generator - CPG”

* 1. **I vilken del av CNS återfinns motorprogrammet för lokomotion, och hur har man påvisat detta? (1p)**

I ryggmärgen. Det är påvisat genom djurstudier, dels t ex på katt, som efter en tvärsnittslesion av ryggmärgen fortfarande kan utföra rytmiska gångrörelser på rullband. Har även indirekt visats gälla för människa, genom studier av nyfödda barn, där den descenderande förbindelsen till ryggmärgen ännu inte etablerats. Ett nyfött barn kan med stöd utföra rytmiska gångrörelser.

* 1. **Redogör kortfattat för händelseförloppet från det att ”beslutssignalen” om att börja gå når basala ganglierna, till det att lokomotionsprogrammet blir aktiverat. (3p)**
* Signalen når striatum, där relevanta *medium spiny neurons* i den direkta vägen aktiveras.
* Dessa inhiberar då neuron i utflödesdelen (*globus pallidus pars interna, substantia nigra pars reticulata, främst det senare)*, vilka då upphör med sin inhibition (disinhibition) (1,5p) av lokomotorcentrum i hjärnstammen (*mesencephalic locomotor region, MLR*) (1p)
* När MLR aktiveras, sker en aktivering av descenderande retikulospinala banor (0,5p), vilka i sin tur aktiverar lokomotionsprogrammet i ryggmärgen.
  1. **Utgående från förra frågan, namnge och markera de inblandade strukturerna i bilderna och rita hur ”signalen” går mellan dessa. (3p)**

1. **Motorik: Aktiviteten i en enskild motorisk enhet, och därmed kraften som den utvecklar, påverkas dels av olika descenderande system, dels av olika feedback-system. Beskriv uppbyggnad och ursprung för ett descenderande system och två feedback-system, samt hur de påverkar aktiviteten i en motorisk enhet. (6p)**

* Ex kortikospinala systemet från kontralaterala primära motorcortex pyramidceller som direkt exciterar eller indirekt via interneuron exciterar/inhiberar motorneuron. (2p) *Här görs avdrag om du inte anger hur påverkan på den motoriska enheten kan ske (direkt/indirekt via interneuron) samt för felaktig beskrivning av bansystemet.*
* Feedback-system är ex:
  + Renshaw-celler som aktiveras av motorneuron och ger återkopplande inhibition till samma muskels motorneuron (samt antagonisters inhiberande Ia-interneuron). (2p)
  + Ib-afferenter från Golgi senorgan som inhiberar homonyma motorneuron via Ib-interneuron (2p)
  + Muskelspolens påverkan via Ia-afferenters monosynaptiska excitation av egna muskelns interneuron och inhibition av antagonist via Ia-interneuron. (2p)

*Längre feedback-loopar, via cerebellum eller cortex, har gett poäng i den mån bansystemen har beskrivits med tillräcklig noggrannhet. Feedback från nociceptorer/hudafferenter har i undantag gett poäng då de kopplas till en reflex (ex flexorreflexen) och dess påverkan på motoriska enheten angivits.*

1. **Du bär en bricka när någon oväntat ställer dig något. Du lyckas hålla kvar brickan utan att något trillar av. Här utnyttjar CNS en snabb, automatisk reflex. Vilken reflexmekanism är detta, hur fungerar den och vilken är dess funktionella betydelse? (3p)**

Den monosynaptiska sträckreflexen. (1p)

* Funktion: muskelspolens Ia-afferenter sträcks vid den plötsligt ökade belastningen och exciterar då motorneuron till samma muskel – ökad kontraktionskraft (även inhibition av antagonisten via inhibitoriskt interneuron) (1p)
* Betydelse: Automatisk kompensation för förändrad belastning. (1p)

1. **Motorik: Att skriva sin namnteckning är ett ex på ett inlärt, viljemässigt styrt rörelsemönster. Två viktiga centra för kontrollen av sådana rörelser är storhjärnans motorcortex resp. cerebellum. Olika områden i storhjärnecortex deltar i kontrollen av viljemässig motorik. Vilka är de och vilken är deras resp. huvudsakliga funktion? (3p)**

* Primära motorcortex – utförande av rörelsen (0,5 + 0,5p)
* Supplementära motorcortex – programmering av komplexa rörelsesekvenser (0,5 + 0,5p)
* Premotorcortex – planering, förberedelse av rörelsen (0,5 + 0,5p)
* *(även posteriora parietalloben ger poäng)*

1. **Motorik: Namnge och beskriv dessa båda signalvägar (förbindelser, synaptiska effekter), inkl mekanismerna bakom deras resp. effekt på motoriken. (4p)**

Direkta resp. indirekta vägen. (1p)

* Förbindelser:

striatum 🡪 globus pallidus pars interna 🡪 thalamus resp. striatum 🡪 globus pallidus pars externa 🡪 nucleus subthalamicus 🡪 globus pallidus pars interna 🡪 thalamus (1p)

* Synaptiska effekter inom resp. väg (1p):

Effekter på motoriken:

* Direkt väg: rörelseutlösande
* Indirekt väg: bromsar, avslutar rörelsen (1p)

1. **Utflödet från de basala ganglierna är inhibitoriskt. Vad innebär detta för de mottagande målcellerna och var finns de? (2p)**

Målcellerna måste ha en bakgrundsaktivitet (0,5p) för att kunna bli aktiva när inhibitionen från basala ganglierna lyfts bort genom disinhibition (1p). Målcellerna finns i thalamus och hjärnstam (0,5p).

1. **Motorik: Den motoriska störningen vid Parkinsons sjukdom kännetecknas av svårighet att initiera rörelser, små rörelser, sk. rörelsefattigdom eller hypokinesi. Förklara mekanismerna bakom denna störning vid Parkinson, med utgångspunkt från delfrågorna ovan. (2p)**

Vid Parkinson degenererar dopaminneuronen i substantia nigra pars compacta. Det ger utebliven excitation (via D1-receptorer) av den direkta vägen 🡪 svårare att starta rörelsen (1p), samt utebliven inhibition (via D2-receptorer) av den indirekta vägen 🡪 för lätt att bromsa, avsluta rörelsen (1p). Båda effekterna leder således till hypokinesi.

1. **Motorik: Du ska överraska din mor på Mors dag med frukost på sängen. Det motoriska systemet är hierarkiskt organiserat. Beskriv kort denna organisation. Rita gärna en schematisk bild. (2p)**

Figur med motorcortex, hjärnstam, ryggmärg, basala ganglier, cerebellum – med pilar som visar de olika hierarkiska nivåerna (1,5p). För full poäng krävs en kort förklarande text

1. **Motorik: redogör för den huvudsakliga, generella funktionen hos var och en av de olika regionerna/delsystemen vid kontrollen av motoriken. (5p)**

De olika regionerna med resp. huvudfunktion:

* Motorcortex:
  + Primära motorcortex: utförande av viljemässiga rörelser
  + Mediala premotorcortex (supplementära motorarean): programmering av komplexa rörelsesekvenser
  + Laterala premotorcortex: planering av rörelser.
* Hjärnstammen: motoriska program för bland annat andning, sväljning, tuggrörelser. Viktiga centra för balansmotoriken.
* Ryggmärgen: motoriska program för lokomotionen; reflexer, t.ex. flexorreflexen, sträckreflexen; motorneuron – utflöde till muskulaturen.
* Cerebellum: koordination av olika typer av rörelser; korrektion och anpassning genom jämförelse mellan ”efference copy”-signaler och sensorisk feedback från rörelsen.

*För full poäng krävs att alla fem regionerna och deras funktion kort beskrivits.*

1. **Motorik: För att styra dina skridskorörelser och anpassa dem till de varierande betingelserna under denna färd utnyttjar nervsystemet ett antal olika motoriska kontrollsystem. Du ska nu redogöra för hur nervsystemet klarar detta genom att behandla följande delproblem:**
   1. **Enligt vilken princip tror du att skridskoåkning kontrolleras – utgå från begreppen ”nedärvda/inlärda rörelser”? (2p)**

Skridskoåkning är ett exempel på en rörelse där nåde nedärvda och inlärda motoriska (centrala) program utnyttjas. Det nedärvda gångprogrammet som är lokaliserat i ryggmärgen utgör en grund för alternerande benrörelser, men de benrörelser som särskiljer skridskoåkningen från gången kommer till genom ett inlärt program lagrat på supraspinal nivå

* 1. **Beskriv översiktligt hur åkningen initieras från stillastående, dvs. från den medvetna tanken till rörelsens utförande. Vilka CNS-strukturer är viktiga och i vilken riktning går signalerna? (3p)**

Första tanken på att börja åka uppkommer i cortex cerebri, signaler går till basala ganglierna vilka har ett toniskt hämmande inflytande över centrala program i olika CNS-regioner.

För aktivering av olika cortikala program (dvs. skridskoåkningens inlärda komponent) går signalerna via thalamus tillbaka till cortex och därifrån via kortikobulbära och kortikospinala system till ryggmärgens interneuron och motorneuron.

Vad gäller den nedärvda komponenten går signalerna från basala ganglierna till hjärnstammen (lokomotorregionen) och därifrån via retikulospinala banor till ryggmärgens centrala program för lokomotion.

* 1. **Vilket system träder snabbast in och kompenserar för störningen när isen under snötäcket plötsligt och oväntat förändras (vilket förstås leder till en hastig ökning av belastningen på dina benmuskler)? Beskriv organisationen av detta system. (3p)**

Ia-systemet är det snabbaste systemet som kan korrigera för belastningsförändringar och det är särskilt väl utvecklat i s.k. fysiologiska extensorer.

*Korrekt beskrivning av reflexbågen krävs för (3p) inkl. muskelspole, Ia-afferent med synaps till den aktuella muskelns motorneuron samt koppling via inhibitoriskt Ia-interneuron till antagonistmuskeln.*

* 1. **Under hela skridskofärden är kontrollen av balansen givetvis av största betydelse. Ditt nervsystem kommer att utnyttja två olika strategier för balanskontroll vid åkning på snöfri is resp. när du kommit till det snötäckta området. Beskriv kortfattat dessa båda strategierna och ange vilka sensoriska system som är viktigast i de båda fallen. (4p)**

Vid åkning på snöfri is: Anticipatorisk, feedforward-strategi kan utnyttjas av balanskontrollsystemet, med synen som viktigaste sensoriska system. Man kan i förväg se ojämnheter i isen och planera för att undvika dem.

Vid åkning på snötäckt is: reflexinitierad, feedback-strategi måste utnyttjas, med proprioceptiva återkopplingssignaler som viktigaste sensoriska system. Eftersom ojämnheterna inte syns under snötäcket kan en anticipatorisk strategi här inte utnyttjas.

* 1. **För att du under din färd på det ojämna och knaggliga isunderlaget hela tiden ska kunna hålla dina rörelser jämna och välanpassade arbetar cerebellum intensivt. Vilka två olika typer av information utnyttjar cerebellum för att kontinuerligt kunna korrigera och anpassa rörelserna? (2p)**

”Efferency-copy-signaler” från centrala program (via VSCT) ger information om hur rörelsen är programmerad att utföras samt sensoriska återkopplingssignaler, proprioception från rörelseapparaten (via DSCT) ger information om hur rörelsen verkligen blev utförd.

1. **Motorik: efter en jobbig dag på sjukhuset, där du som vanligt fått ägna dig åt att gå igenom ett antal utredningar av olika patienters neurologiska status, befinner du dig äntligen bland publiken i Konserthuset där en pianokonsert av Mozart just börjat. Hur klarar den fantastiske pianistens nervsystem att styra dessa snabba och precisa rörelser vid klaviaturen? Du ska nu redogöra för de viktiga komponenterna i denna viljemässiga form av motorisk kontroll genom att behandla följande delproblem:**
   1. **Vilka olika cortexområden tror du är speciellt inblandade i denna kontroll och vad är deras resp. roll? (3p)**

* Primära motorcortex (M1): direkt styrning av handens finmotorik
* Supplementära motorarean – SMA (M2): programmering av sekvenser av fingerrörelser
* Posteriora parietalloben (area 5,7): Interaktion med omgivningen (pianot och dess klaviatur; notbladet, dirigenten)
* (dessutom har givetvis informationen från olika sensoriska cortex – syn, hörsel, hudkänsel, proprioception – indirekt stor betydelse för rörelsens utformning)
  1. **Det är troligt att sekvenser av de snabba fingerrörelserna genom pianistens inlärning och träning av pianostycket inprogrammerats så att de styrs av ett centralt program/nätverk. Var är detta centrala program sannolikt lokaliserat och vad utmärker signalöverföringen till fingermusklernas motorneuron? (2p)**

Programmet är troligen lokaliserat till primära motorcortex och supplementära motorarean. (1p)

Signalöverföringen sker från primära motorcortex direkt till fingermusklernas motorneuron via en enda synaps – monosynaptiskt. (1p)

* 1. **När pianisten – efter att ha väntat på tecken från dirigenten – ska börja spela måste hans nervsystem först välja ut (selektera) det rätta centrala motorprogrammet. Beskriv kortfattat hur detta går till genom att ange vilka CNS-strukturer som är inblandade och signaltrafiken mellan dem. Rita gärna. (5p)**

Selektionen av det rätta motoriska programmet sker sannolikt via basala ganglierna. (1p)

* Signaler från motoriska cortex (M1 & SMA) exciterar (via glutamattransmission) neuron i den mottagande delen av basala ganglierna – Striatum (Nucleus Caudatus och Putamen) (1p)
* Dessa neuron är av två slag, dels de som ingår i den s.k. direkta vägen, dels de som ingår i den s.k. indirekta vägen. Båda neuronslagen inhiberar (via GABA-transmission) sina målceller. Vid start av ett motoriskt program – utlösande av en rörelse, är det den direkta vägen som engageras. (1p)
* Striatumneuronen inhiberar då direkt basala gangliernas utflödesneuron i globus pallidus pars interna/substantia nigra pars reticulata. Dessa utflödesneurons hämmande (även här GABA) påverkan på målceller i thalamus upphör då. (1p)
* Thalamusneuronen blir då aktiva och kan i sin tur aktivera det motoriska programmet i cortex. (1p)
* Därpå exciteras fingermusklernas motorneuron via direkta, monosynaptiska förbindelser från primära motorcortex. En förutsättning för att denna selektionsprocess ska fungera är att somatotopin i motorcortex bibehålls genom basala ganglierna.

1. **Det kan tyckas som en enkel och automatisk motorisk uppgift att cykla, men för att kunna genomföra cyklingen måste CNS klara av att kontrollera flera olika delmoment i rörelsen, vilket innebär att flera olika strukturer är involverade. Du ska här kort beskriva resp. strukturs principiella funktion och bidrag till genomförandet av cyklingen.** 
   1. **Vid varje typ av viljemässig rörelse är storhjärnans cortex inblandad. Ange de olika motoriska cortexområdena och beskriv deras resp. principiella funktion. (2p)**

* Primära motorcortex (M1): utförande av en viljemässig rörelse (0,5p)
* Supplementära motorcortex (SMA, M2): programmering av sekvenser av rörelse (0,5p)
* Premotorcortex: planering, förberedelse av rörelsen (0,5p)
* Posteriora parietalloben: styr rörelser som kräver interaktion med omgivningen, ger visuell information till riktade rörelser (0,5p)
  1. **Cyklingen är ju ett rytmiskt rörelsemönster; man kan här anta att ett nedärvt centralt program/nätverk utnyttjas. Vilket är detta och var inom CNS är det beläget? (1p)**

Det centrala programmet för lokomotionen (0,5p) – beläget i ryggmärgen (0,5p)

* 1. **Hur väljer CNS ut vilket/vilka centrala program/nätverk som ska utnyttjas under rörelsen? Redogör för vilken struktur som ansvarar för denna funktion, samt den principiella mekanismen bakom denna selektionsprocess. (3p)**

Basala ganglierna (0,5p). Motorcortex aktiverar den mottagande delen av basala ganglierna (striatum), vilket i sin tur då hämmar utflödesdelen (globus pallidus interna, substantia nigra pars reticulata) (0,5).

Detta leder då till att det hämmande utflödet tillfälligt upphör (disinhibition), hämningen ”lyfts bort” från det motorneuron som selekteras att bli aktivt (1,5p). Genom att den somatotopiska organisationen bibehålles genom basala ganglierna kommer det rätta motorcentrat att selekteras. (0,5p)

* 1. **Under cyklingen har även cerebellum en viktig kontrollerande och modulerande roll. Beskriv kort denna viktiga funktion hos cerebellum och ange vilka komponenter av cykelrörelsen som inte skulle fungera utan cerebellums medverkan. (2p)**

Cerebellums funktion är att korrigera och anpassa rörelsen till varierande yttre betingelser (1p). De komponenter som ffa. inte skulle fungera är den kontinuerliga anpassningen till de sensoriska återkopplingssignalerna (0,5p), samt kontroll av balansen (0,5p).

1. **Motorik: Nervsystemet utnyttjar olika mekanismer för att modifiera våra rörelser och anpassa dem till skiftande yttre betingelser. Dessa mekanismer finns lokaliserade på olika nivåer inom CNS och är till stor del automatiserade. Du ska här redogöra för två olika sådana mekanismer, en enklare på ryggmärgsnivå samt en mer komplex på högre nivå.** 
   1. **Den enklare typen av mekanism för rörelseanpassning ansvarar för att plötsliga förändringar av belastningen på en muskel under en rörelse snabbt kompenseras, s.k. automatisk belastningskompensation. Redogör för den bakomliggande mekanismen. (4p)**

Monosynaptisk sträckreflex: *rita kopplingsschema med tvärsnitt av ryggmärg inkl.* muskelspole – afferens (Ia) – ryggmärgsomkoppling – efferens (α-motorneuron) – samt innervering till muskel.

* 1. **Den mer komplicerade typen av anpassning sker under många olik slags rörelser, ex lokomotionen. Denna mekanism kan under gången således korrigera och anpassa rörelsen under en stegcykel. Redogör för var i CNS denna mekanism är lokaliserad, vilka typer av information som utnyttjas samt hur den tros fungera på cellnivå (interaktion mellan olika celltyper). (5p)**

Mekanismen är lokaliserad till cerebellum. (1p)

Två principiellt olika typer av information utnyttjas och jämförs, dels så kallade ”efference copy”-signaler om planerade rörelser, dvs. en kopia på den motoriska kommandosignalen, dels proprioceptiva återkopplingssignaler från den pågående rörelsen. (2p)

På cellnivå fungerar mekanismen så att båda typerna av information kommer upp via moss- och klättertrådar till cerebellumcortex där de via parallellfibrer resp. direkt exciterar Purkinjeceller, vars inhibitoriska påverkan på cerebellumkärnornas förändras, vilket i sin tur leder till en anpassning av rörelsen. (1p)

När en störning inträffar signaleras detta framför allt i klättertrådarna, vars aktivering kan, om den sker samtidigt med en aktivering av parallelltrådssynapsen till samma Purkinjecell, leda till en försvagning (nedtryckning) av parallellstråds-EPSPn i Purkinjecellen. Denna form av synaptisk plasticitet (LTD) tros ligga bakom cerebellums förmåga till snabba och precisa anpassningar och korrektioner av en rörelse. (1p)

1. **Detta tema behandlar basala ganglierna roll för reglering av motoriken. Den mottagande delen av basala ganglierna, dvs. striatum, som tar emot information från storhjärnecortex, innehåller två viktiga populationer av neuron vilka var och en har en specifik funktion i basala ganglierna.**
   1. **Beskriv kortfattat dessa båda neuronpopulationer: celltyp, huvudsaklig transmittorsubstans, förbindelser (dvs. till andra regioner inom ganglierna), synaptisk effekt. (2p)**

Medium Spiny Neurons (0,5p), en population går till globus pallidus interna och den andra går till globus pallidus externa (1p), båda är inhibitoriska med GABA som transmittorsubstans (0,5p). Var och en av dessa båda neuronpopulationer ingår i två separata signalvägar genom basala ganglierna. Aktivitet i dessa båda signalvägar ger olika effekt på motoriken.

1. **Du står i begrepp att dig en helt ny rörelse. Förklara vad som händer i hjärnan när du lär dig denna nya färdighet. Du ska alltså redogöra för följande punkter:**
   1. **Vilka motoriska regioner i storhjärnans cortex är framför allt inblandade i kontrollen av rörelsen, och vad är dessa regioners huvudsakliga funktion? (2p)**

* Primära motorcortex: utförande av rörelsen samt viljemässig kontroll av handens finmotorik. (1p)
* Supplementära motorarean (SMA): programmering av komplexa rörelsesekvenser samt kontroll av bilaterala rörelser (här de båda händerna) (1p)
  1. **Cerebellum antas vara inblandad i den motoriska inlärningen av en ny rörelse. Redogör kortfattat för signalvägarna mellan storhjärnans cortex och cerebellum (i båda riktningarna), samt beskriv kort de två olika typer av information som når cerebellum. (2p)**

Från cortex: via ponskärnor 🡪 överkorsning 🡪 cerebellumcortex

Till cortex: via djupa cerebellumkärnor – överkorsning – thalamus – cortex (1p)

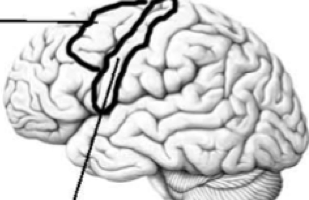
De två informationstyperna: ”efference copy”-information, dvs. en kopia på den motoriska styrsignalen till motorneuron; samt sensorisk, proprioceptiv återkoppling från rörelseapparaten (muskelspolar, senorgan, ledreceptorer mm) (1p)

1. **Redogör kortfattat för den cellulära organisationen i cerebellumcortex: Afferenta och efferenta fibrer/celler samt de synaptiska kopplingarna mellan dem. (2p)**

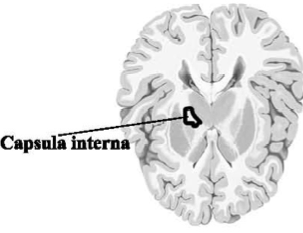
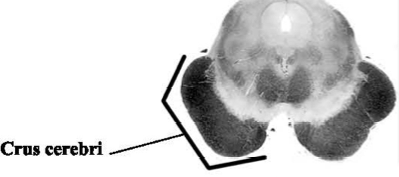
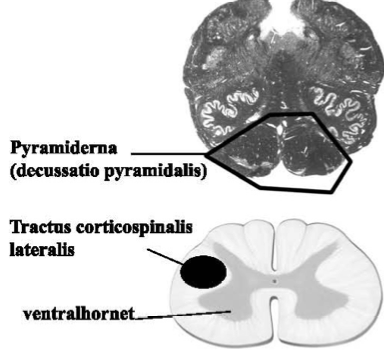
* Afferenta fibrer: Mossfibrer, kornceller (parallellfibrer), klätterfibrer
* Efferenta celler: Purkinjeceller.
* Synaptiska kopplingar: Afferenta fibrer kopplar excitatoriskt till purkinjeceller och djupa cerebellumkärnor; Purkinjeceller verkar inhiberande på djupa cerebellumkärnor.

1. **Vad tror man händer i cerebellumcortex vid inlärning av en ny rörelse, och vilken typ av förändring i signalöverföringen tror man ligger bakom cerebellums roll vid motorisk inlärning? (4p)**

* Vid behov av korrektion aktiveras specifikt klättertrådarna. (1p)
* Vid samtidig aktivering av klättertråds- och parallelltrådssynapserna på Purkinjecellen sker en förändring. (1p)
* Förändringen består i en minskad överföring i parallelltrådssynapsen (LTD), beroende på en påverkan på AMPA-receptorer. (1-2p)
* Detta ger ett förändrat utflöde från aktuella purkinjefibrer, vilket i sin tur ger signal till ex motorcortex m en modulering av rörelsen. (1p)

1. **När du kastar en snöboll mot din kompis rör du armen så exakt som möjligt för att träffa, men samtidigt justerar du din kroppsposition för att bibehålla en god balans. Beskriv den motoriska armrörelsen i detalj, dvs. var beslutsprocessen uppkommer och hur signalen leds genom det centrala nervsystemet. Rita ut och namnge viktiga strukturer och förklara deras resp. funktioner. (5p)**

Primära motorcortex ligger precis framför centralfåran, och premotorcortex ligger fram primära.

 Premotorcortex fattar beslutet att initiera rörelsen. Från premotorcortex skickas signalen vidare till motorcortex där motorneuron i lager 5 aktiveras. Dessa utgör de övre motorneuronen som ger upphov till tractus corticospinalis som löper vidare via capsula internas posteriora del till crus cerebri i den ventrala delen av mesencephalon. Axonen fortsätter vidare genom pons till medulla oblongata. Där går axonen ventralt i det som kallas pyramiderna och därifrån har tractus corticospinalis fått sitt alternativa namn pyramidbanan. Här kommer merparten (ca 85 %) av axonen korsa och skapa tractus corticospinalis lateralis. De övriga fibrer fortsätter ipsilateralt i tractus corticospinalis medialis. Vid rätt segment i ryggmärgen kommer fibrerna att löpa ut in till ventralhornet där de ger en synaps (oftast interneuron)- ett övre motorneuron aktiverar flera nedre motorneuron.

1. **Hur betecknar man generellt dessa båda rörelser – armrörelsen och justeringen av kroppen – när man beskriver balanskontrollsystemet? (100326ORD, 1p)**

* Armrörelsen: primär rörelse (0,5p)
* Justering av kroppen: Associerad rörelse (0,5p)
  1. **Vilka descenderande bansystem utnyttjas vid styrning av armrörelsen resp. kroppsrörelsen; var i ryggmärgen löper dessa bansystem (*markera på bild*), samt hur relaterar detta till lokalisationen i ryggmärgen av motorneuronen som innerverar resp. muskelgrupper (markera även detta). (4p)**

Descenderande bansystem:

* Armrörelsen: laterala corticospinala banan
  + Löper i laterala delen av ryggmärgens vita substans (*rätt markerat*)
* Kroppsrörelsen: mediala (hjärnstams)banor
  + Löper i ventromediala delen av ryggmärgens vita substans (*rätt markerad)*

Relation till motorneuronens lokalisation:

* Laterala corticospinala banan: löper nära laterala delen av ventralhornet (0,5p), där motorneuron till distal muskulatur, såsom arm- och handmuskulatur, är lokaliserade (0,5p, *rätt markerat*)
* Mediala banor: löper nära mediala delen av ventralhornet (0,5p), där motorneuron till proximal och axial muskulatur, som utnyttjas vid kroppshållning och balans, är lokaliserade (0,5p *rätt markerat*)

1. **En typ av ögonrörelse är de snabba saccadrörelserna. Redogör för hur en saccadrörelse först:**
   1. **Selekteras att utföras och sedan initieras; ange även vilka CNS-strukturer som är iblandande. (3p)**

* Selektion: sker genom att inhibitionen från basala ganglierna upphör (0,5p). Substantia nigra pars reticulata (SNr) inhiberar under vila colliculus superior – när en saccadrörelse ska selekteras hämmar striatum SNr, som då upphör med sin inhibition av colliculus superior – disinhibition – och en saccadrörelse kan utföras (1,5p)
* Initiering: Genom att ett visuellt stimulus i en punkt i synfältet aktiverar celler i colliculus superior (visuella lagret), varvid motorceller i motsvarande område (i motoriska lagret) aktiveras och utlöser en saccadrörelse mot stimulus. Alternativt kan en saccadrörelse initieras från frontala ögonområdet i cortex. (1,5p)

1. **Beskriv vilka kranialnerver som medverkar och vilken roll de har i ögonrörelsen. (3p)**

* N. Abducens (CN VI)
  + M. Rectus lateralis
* N. Trochlearis (CN IV)
  + M. Obliquus Superior
* N. Oculomotorius (CN III)
  + M. Rectus inferior
  + M. Rectus medialis
  + M. Rectus superior

1. **Motorik, cerebellum: Cerebellum har stor betydelse för regleringen av viljemässiga rörelser, ex skrivrörelser. Vilka komponenter av den motoriska kontrollen regleras av cerebellum? (2p)**

* Koordination (1p)
* Anpassning – korrektion (1p)
* (+ Balans, rörelseplanering) (0,5p)

1. **Motorik, cerebellum: Vid inlärning av rörelse, som att skriva sin namnteckning, är cerebellum av central betydelse. Beskriv kort principen för hur man tror att cerebellum arbetar för att en ny, inlärd, rörelse ska bli så bra utformad som möjligt. (3p)**

Cerebellum mottar två olika slags information:

* ”efference-copy”-signaler om planerad rörelse
* Sensoriska återkopplingssignaler om hur rörelsen utförts. (2p)

Cerebellum jämför dessa signaler och utformar en korrektionssignal så att rörelsen nästa gång utförs på ett bättre sätt med färre fel. (1p)

(+ cellulär mekanism för rörelsekorrektioner, 0,5-1p)

1. **Motorik, skada: En skada på pyramidbanan (tractus corticospinalis) påverkar förmågan att skriva sin namnteckning. Beskriv hur denna påverkar yttrar sig och förklara orsaken. (3p)**

Finmotoriken förloras (1p), förmågan till detaljstyrning av fingrarnas rörelser förloras (0,5p), orsaken är att den monosynaptiska förbindelsen mellan primära motorcortex och hand-/fingermuskulaturens motorneuron bryts, vilket inte kan kompenseras. (0,5-1p)

1. **Motorik, ”size principle”: Nervsystemet kan reglera kraften i en muskel genom att antingen öka/minska aktiviteten i redan aktiva motoriska enheter, eller genom att rekrytera fler motoriska enheter resp. inhibera aktiva motoriska enheter. Rekryteringen sker enligt storleksprincipen (”size principle”). Förklara denna princip samt ange två fördelar med sådan rekrytering. (2p)**

Storleksprincipen innebär att motoriska enheter som ger liten kraft rekryteras före motoriska enheter som ger större kraft (1p). *Här ges också poäng för rekrytering i storleksordningen av neuronstorlek och muskelfiberdiameter, men ej för rekrytering i storleksordning utan angivande av vilken parameter som avses*.

En fördel är att det är metaboliskt ekonomiskt, dvs. hushållning med energi genom att mest använda aeroba fibrer samt spara kraften från starka anaeroba fibrer tills de behövs (0,5p). En annan fördel är jämnare/mer kontrollerad kraftökning om enheter med liten kraft adderas före de med stor (0,5p).

1. **Motorik, balans: Upp för trappa med frukostbricka. Man utnyttjar två principiellt olika reglermekanismer för balanskontrollen. Beskriv dessa mekanismer och deras funktionella betydelse (med exempel). (2p)**

* Feedforward-mekanism: Anticipatorisk: då man kan förutsäga situationen och förprogrammera en postural anpassning.
* Feedback-mekanism: Utnyttjas vid plötslig, oförutsedd störning av balansen. Baseras på sensorisk återkoppling. *(1p/mekanism)*

1. **Muskel, EMG: Vad är EMG? Uppkomstmekanismer? (2p)**

Elektromyografi visar den elektriska aktiviteten (*inte kraften*) i en muskel. (1p)

Aktiviteten kommer från AP som leds från motorändplattan ut till de kontraktila elementen. (1p)

1. **Muskel, motorisk enhet: Nervsystemet kontrollerar kontraktionsgraden (kraftutvecklingen) i en muskel via så kallade motoriska enheter (MU). Definiera begreppet motorisk enhet. (1p)**

Ett motorneuron (0,5p), med dess axon och alla muskelfibrer som innerveras. (0,5p)

1. **Muskel, motorisk enhet: Alla muskler har en funktionell organisation i form av motoriska enheter. Jämför två muskler, t ex en böjare i höftleden och en underarmsmuskel som styr fingerrörelser; hur skiljer sig dessa åt principiellt vad gäller MU’s? Vad är den funktionella bakgrunden? (2p)**

Höftens böjare innehåller större motoriska enheter med många muskelfibrer/axon än underarmens fingermuskler som har mindre motoriska enheter med färre fibrer (0,5p).

Motoriska enheter i höftböjarna har mer uthålliga MU’s än underarmens fingermuskler (0,5p). Funktionellt sett är höftböjaren en postural muskel som måste utveckla stor kraft under grova rörelser och vara uthållig (0,5p), medan underarmens fingermuskler är finmotoriska som utvecklar mindre kraft och har högre precision. (0,5p)

1. **Muskel, MU: Definiera begreppet motorisk enhet. (1p)**

Ett α-motorneuron och de muskelfibrer det innerverar.

1. **Muskel, MU: storleken på de motoriska enheterna skiljer sig åt. Vad har detta för funktionell betydelse? (1p)**

* De små motoriska enheterna (med få muskelfibrer) används för rörelser med hög precision (finmotorik).
* De stora motoriska enheterna används för grova rörelser med stor kraft.

1. **Muskel, MU: Kraften i den motoriska enheten kan kontrolleras på två olika sätt, vilka? (2p)**

* Frekvens (summation av enstaka muskelkontraktioner ger ökad kraft) (1p)
* Rekrytering (olika motoriska enheter aktiveras av olika stimuleringsstyrka) (1p)

1. **Hypokinesi: Beskriv kort det hypokinetiska tillståndet samt namnge den absolut vanligaste neurologiska sjukdom som kännetecknas av hypokinesi. (2p)**

* Hypokinesi: rörelsefattigdom, svårt att initiera rörelser, intentionstremor, små rörelser, mikrografi

Den absolut vanligaste sjukdomen är Parkinson’s sjukdom.

* 1. **Hypokinesi: ange vilka centralnervösa strukturer som uppvisar en störd funktion, samt vad som hänt vid ovanstående sjukdom.**

Funktionen hos basala ganglierna är störd. Dopaminneuronen i substantia nigra, som tillhör basala ganglierna, har degenererat.

* 1. **Hyperkinesi: beskriv även kort det hyperkinetiska tillståndet. Ange även en sjukdom som karaktäriseras av hyperkinesi. (2p)**
* Hyperkinesi: Överrörlighet, ofrivilliga, slängiga och stora rörelser utlöses.

Huntington’s sjukdom, danssjuka, chorea

* 1. **Hypo- & Hyperkinesi: Förklara kortfattat hur båda dessa motoriska störningar uppstår med utgångspunkt från signaltrafikens väg genom de drabbade centralnervösa strukturerna och med hjälp av en schematisk bild. (4p)**

*För full poäng krävs en korrekt, schematisk bild av signaltrafiken vid den direkta resp. den indirekta vägen genom basala ganglierna*.

* Parkinson: utebliven dopaminexcitation (D1-receptorer) av den direkta, rörelseutlösande vägen – svårare att starta en rörelse. Dessutom uteblir dopamininhibitionen (D2-receptorer) av den indirekta, rörelseuppbromsande vägen, vilket även detta gör det svårare att starta en rörelse. (1p)
* Hyperkinesi: (Huntington): striatumneuron ingående i den indirekta vägen – och projicerande till globus pallidus externa – degenererar, vilket leder till minskad aktivitet i den indirekta vägen som är uppbromsande på rörelserna, så att hyperkinesier uppstår. (1p)

1. **ANS, hjärtfrekvens: vilka delar av ANS är involverade i kontrollen av hjärtfrekvensen? Beskriv deras effekter. (2p)**

* Sympaticus: Ökar hjärtfrekvensen (och slagkraften);
* Parasympaticus: minskar hjärtfrekvensen (och slagkraften)

1. **Sympatiska nervsystemet: Beskriv huvuddragen i sympatiska nervsystemets anatomiska organisation. (2p)**

* Preganglionära neuron i ryggmärgens sidohorn inom Th1-12, L1-3. Omkoppling till postganglionära neuron i sympatiska gränssträngen samt viscerala ganglier samt till binjuremärgen.

1. **Övrigt: Ange utträdesställen från CNS för det autonoma nervsystemets parasympatiska del, inkl. nerver som de parasympatiska trådarna löper i. (3p)**

Från hjärnstammen med CN III, IX och X samt från S2-S4.

1. **Övrigt: Hypothalamus är en samling kärnror i främre-nedre delen av hjärnan som utgör centrum för en rad reglerfunktioner i kroppen (homeostasmekanismer). Vad menas med homeostas? (1p)**

Konstanthållning av kroppens inre miljö (extracellulärvätskan)

1. **Övrigt: Hur ligger normalt de parasympatiska ganglierna i förhållande till effektororganet och vad kan man säga om längden på de postganglionära neuronen? (2p)**

Nära eller i effektororganet – korta postganglionära trådar.

1. **Övrigt: EEG-aktivitet: EEG-aktiviteten i cortex är nära relaterad till den uppåtstigande sensoriska informationen från våra sinnen. Vid kraftig stimulering mot en person/patient, som tidigare befunnit sig i vila med slutna ögon, förändras EEG på ett karakteristiskt sätt. Ange hur.**

I vila med slutna ögon har patienten sannolikt så kallade α-rytm (8.13 Hz) med 50μV amplitud. När patienten stimuleras kommer denna rytm att försvinna och övergå i mer oregelbunden rytm.

* 1. **Ge en kortfattad förklaring till detta. (2p)**

En viktig komponent är att den sensoriska informationen via formatio retikularis (ascenderande del = RAS) kommer att desynkronisera den thalamocortikala interaktion som föreligger vid vila. formatio retikularis ascenderande del projicerar på de ospecifika (intralaminära) kärnorna som i sin tur projicerar på stora delar av associativa cortex.

1. **Övrigt: Ependym och plexus choriodeus epitel: Vilken/vilka funktioner tillskriver man dessa celltyper? (1p)**

De bildar cerebrospinalvätskan. Ökar koncentration av vissa ämnen i liquor, ex folater. Ependymet har visat sig innehålla stamceller som kan differentiera till nya nervceller.

1. **Övrigt: habituering: Ett stimulus kan efter upprepad exponering leda till så kallad habituering. Beskriv kort innebörden av detta begrepp. (1p)**

Minskad reaktion/aktivitet till ofarligt stimulus efter upprepad stimulering.

1. **Övrigt: LTP: Beskriv mekanismen för induktion av LTP som den studerets i hippocampusbarken (transmittorsubstans, receptorer, postsynaptiska mekanismer). (3p)**

* Transmittorsubstans: Glutamat.
* Receptorer: det finns ”vanliga” jonotropa receptorer (AMPA) samt NMDA-receptorer.
* Kraftig frisättning av glutamat aktiverar AMPA-receptorer, depolariserar membranen, möjliggör att blockerande Mg2+-jon lämnar NMDA-receptorn, dess jonkanal öppnas och Ca2+ strömmar in i den postsynaptiska cellen. Ca2+ aktiverar bland annat ett calmodulinberoende kinas (CaMKII) som sannolikt kan fosforylera AMPA-receptorer och gör den mer öppningsbenägen 🡪 större EPSP.

1. **Övrigt: skada: många högre funktioner har visat sig vara distinkt representerade i kortikala såväl som subkortikala strukturer. Ange ev troliga funktionella förändringar hos patienter med avgränsande hjärnskador. Använd dig av de begrepp som angetts inom parentes vid varje fråga. Om en viss funktion troligen *INTE* är förändrad anger du även detta.** 
   1. **Patient A har bilaterala skador i mediala temporala strukturer, inkl. hippocampus samt mediala temporala cortex, dvs. entorinal, peririnal och parahippocampal cortex. (deklarativt/explicit minne; procedurminne/implicit minne; retrograd amnesi; anterograd amnesi; klassisk betingning; spatial kognition) (3p)**

Nedsättningar i deklarativt/explicit minne och spatial kognition. Förekomst av anterograd amnesi. (övriga funktioner troligen inte påverkade)

* 1. **Patient B har bilateral skada i posteriora parietala cortex (spatial kognition; objektigenkänning; uppmärksamhet; neglekt) (3p)**

Nedsättningar i spatial kognition och uppmärksamhet. Förekomst av neglekt. (övriga funktioner troligen inte påverkade)

* 1. **Patient C har frontal skada; inkluderande främre cingulum samt orbitofrontala cortex. (inhibition av beteende; deklarativt/explicit minne; uppmärksamhet; språkförståelse)**

Nedsättningar i inhibition av beteende och uppmärksamhet.