

Fall 8: Plötslig svaghet i höger arm och ben

Veckans mål:

- Förklara hur muskler fungerar i vila och arbete ur molekylär, cellulär och makroskopisk synvinkel.
- Beskriv vilka slags muskelceller som finns i olika organstystem och förklara de specialiserade funktionerna för respektive typ av muskel.
- Beskriv den principiella organisationen av motorneuron och interneuron i ryggmärgens ventralhorn och förklara hur de spinala reflexbågarna är organiserade och fungerar.
- Beskriv viktiga banor från hjärnstammen och cortex cerebri till ryggmärgen och förklara deras roll i motoriken
- identifiera de förr motoriken centrala områdena i cortex cerebri och förklara deras respektive roll för vår förmåga till viljemässiga rörelser.
-

Introduktion:

Muskler har en mängd funktioner i kroppen, bland annat rörelse, hållning, ledstabilisering och skapande av värme. Muskelns rörelse, muskelkontraktionen, gör möjlig på grund av två sorters myofilament i muskeln:

- Tunna filament(6-8 nm i diameter, 1,0 mikrometer långt): Består främst av proteinet aktin. Ett aktinprotein kallas G-aktin och är globulär till formen, när det bildar långa polymerer, alltså filament, kallas det istället för F-aktin.
- Tjocka filament(~15 nm i diameter, 1.5 mikrometer långt): De tjocka filamenten består av proteinet myosin II(200-300 myosinmolekyler i ett filament)

Muskler kan principiellt delas in i två grupper, glatt muskulatur och tvärstrimmig muskulatur, den tvärstrimmiga muskulaturen kan vidare delas in i skelettmuskulatur och hjärtmuskulatur.

Skelettmuskulatur

Sitter fast i ben, ansvarig för rörelse av axial och extremitetsskelettet samt för kroppens stabilitet och hållning. Skelettmuskulaturen är uppbyggd av muskelceller, en muskelcell är lika med ett muskelfiber och är från början bara en samling av myoblaster som har fuserat under bildandet av den färdiga muskelfibern. Till följd av detta har muskelcellen ett flertal kärnor som tack vare den kompakta uppbyggnaden är utpressat perifert i cellen till sarcolemmat(cellmembranet).

En komplett skelettmuskel består av en mängd muskelfibrer som hålls samman av bindväv, mer specifikt tre sorters bindväv:

- Endomysium omger varje enskild muskelfiber, i det löper tunna blodkärl och små nervtrådar
- Perimysium är ett lite tjockare lager med bindväv som omger en fiberbunt(en muskelfasikel)
- Epimysium är det yttersta lagret som omger ett flertal fiberbuntar och bildar det yttersta lagret av en muskel. Epimysiumet penetreras endast av de stora blodkärl och nervtrådar som går till muskeln.

Muskelfibrer

Det finns tre olika typer av muskelfibrer, de är bestämda utifrån: kontraktionshastighet, enzymatiska förmågan att bryta ner ATP under kontraktionen och hur snabbt ATP kan bildas genom den oxidativa fosforyleringen eller glykolys. De tre olika typerna är:

- Typ I, långsamma oxidativa fibrer
 - Har en rödaktig färg in vivo. Har en stor mängd mitokondrier, myoglobin och cytokrom

komplex. Dessa fibrer skapar en förhållandevis liten kraft i muskeln men är istället mycket resistent mot utmattning. De återfinns i stor mängd i bland annat människors ben och i ryggmuskulaturen då det är fördelaktigt att ha uthålliga muskler där. Folk med en stor andel typ I fibrer brukar bli utmärkta långdistanslöpare.

- Typ IIa, snabba oxidativa, glykolytiska fibrer
 - Precis som i typ I fibrer finns det en stor mängd mitokondrier och en större mängd myoglobin samt att de till skillnad från typ I fibrerna innehåller en större mängd glykogen och är dessutom kapabla till anaerob glykolys. Denna sorts fibrer bygger upp en muskel som har en kraftig aktivering som är till viss del uthållig. Personer med en hög andel typ IIa fibrer blir mycket bra 400 meter sprinters, simmare, hockeyspelare etc
- Typ IIb Snabba glykolytiska fibrer
 - Den sista och absolut starkaste fibrer är denna typ av fibrer, den innehåller mindre mitokondrier och myoglobin än de andra sorternas fibrer men har en stor mängd enzym som är kopplade till den anaeroba glykolysen samt att de lagrar en väsentlig mängd glykogen. Denna muskel är framförallt anpassad för mycket explosiva och kraftiga rörelser, däremot blir de utmattade väldigt snabbt. Den person som har en stor mängd av dessa fibrer blir utmärkta tyngdlyftare.
 -

En myofibrill är den minsta funktionella enheten i en muskelfiber/muskelcell, den är uppbyggd av ett antal sarkomere som i sin tur består av ett myofilament. Dessa består av tunna filament(aktin) och tjocka filament(myosin II). Buntarna av myofilamentet omges av sarkoplasmatiska retiklet(SR) som är ett väl utvecklat endoplasmatiskt retikel.

På utsidan av muskelfibrerna kan man på mikroskopisk nivå urskilja mörka och ljusa strimor(därav namnet). De mörka banden kallas för A-band och de ljusa kallas för I-band, det är endast dessa man kan se på mikroskopisk nivå. A-bandet är avdelat av ett H-band som utgörs av endast tjocka filament(myosin II), i mitten av H-bandet återfinns M-bandet som bildar mitten på en sarkomer. I mitten av I-bandet återfinns en sick-sack linje som kallas Z-bandet eller Z-disken. Mellan två Z-band återfinns sarkomeren som utgörs av myofilament. Sarkomeren är mellan 2 och 3 mikrometer lång men kan kontraheras till 1 mikrometer eller tänjas till maximalt 4.

Bild sidan 285 i marieb

Proteiner som är viktiga för sarkomeren

G-aktin bildar genom polymerisation F-aktin filament. Varje G-aktin filament har en inbindningsplats för myosin II.

Tropomyosin: Protein som tillsammans med troponin reglerar kontraktionen genom att blockera myosins inbindningsställe.

Troponin: Finns totalt tre sorter, TnC binder kalcium och är viktig för initiering. TnT binder till tropomyosin och förankrar troponinkomplexet. TnI binder till aktin och förhindrar därmed aktin-myosin interaktion.

Myosin II, byggs upp av två större polypeptidkedjor och fyra små. Bildar ett globulärt huvud som är den funktionella delen av myosinet och den del som interagerar med aktin.

Utöver dessa finns en mängd andra proteiner som är viktiga för stabilitet och precisionen hos sarkomeren. Dessa är Titin, alfa-aktinin, Nebulin, Tropomodulin, Desmin, Myomesin, C-protein samt Dystrophin.

Den kontraktila cykeln

När en muskel drar ihop sig(kontraherar) förkortas de individuella sarkomererna i varje myofibrill, detta görs utan att de ingående filamenten förkortas. Kontraktionen kan delas i ett antal steg:

Steg 1

Under detta steg binder myosinhuvudet in starkt till aktinfilamentet(Det är i detta steg som musklerna fastnar när man dör och det är därför rigor mortis(likstelhet) uppstår). I en normalt aktiv muskel avslutas steg 1 med att ATP binder till myosinhuvudet.

Steg 2

Den ATP molekyl som precis band in orsakar en konformationsändring som får huvudet att lossna.

Steg 3

Inleds med att en hydrolys av ATP sker och energin som frigörs används till att böjja myosinhuvudet ca 5 nm framåt. Både ADP och P fortsätter vara fast vid myosinhuvudet

Steg 4

Börjar med att myosinhuvudet binder svagt till det nya bindningsstället som uppenbarade sig efter det att den böjde sig. Denna inbindning får som effekt att fosfatgruppen frigörs och den energin som fanns lagrad i myosinhuvudet nu släpps fri och det så kallade "power stroke" inleds, detta går ut på att myosinhuvudet återtar sin ursprungliga form och drar med sig aktinfilamentet den korta biten det handlar om. Efter detta inleds cykeln igen.

Den kontraktila cykeln sker kontinuerligt när muskeln är aktiverad, det är alltså inte så att alla myosinhuvuden släpper samtidigt utan det är alltid några som håller fast i aktinfilamenten och några som rör sig.

För att det kontraktila systemet skall fungera kräver muskelfibrerna tillgång till kalcium. När det skall inaktiveras måste kalciumet bort från muskeln lika snabbt som det kom dit. Detta sker med hjälp av det sarkoplastmatiska retiklet samt det tubulära systemet som finns i alla muskelfibrer.

Det sarkoplasmatiska retiklet är en struktur som finns runt alla myofibriller, det är uppbyggt av ett nätverk med rör som sträcker sig över de individuella sarkomererna i en myofibrill. Där de olika delarna av nätverket möts bildas det "behållare" som lagrar kalcium(Terminal Cisternae)

Tubulära systemet är uppbyggt av T-tubuli som finns i anslutning till de behållarna som bildas i det sarkoplasmatiska retiklet. Två stycken behållare och en T-tubuli bildar tillsammans en triad. T-tubuli innehåller spänningskänsliga proteiner som efter en depolarisering av plasmamembranet i muskelcellerna, till följd av Acetylkolin stimulering av motorändplattan, känner av depolariseringen som fortplantar sig längs med T-tubuli. Detta leder till en konformationsändring av de spänningskänsliga proteinerna som finns i T-tubuli och de aktiverar kalcium kanaler i SR som släpper ut kalcium till resten av det sarkoplasmatiska retiklet.

Den neuromuskulära synapsen(motorändplattan) är kopplingen mellan de axon som kommer med motoriska signaler och muskelfibrerna. Frisläppandet av Acetylkolin är det som får muskelcellerna att reagera. Acetylkolin binder in till speciella receptorer på utsidan av muskelcellens del av synapsen. Dessa receptorer öppnar sedan Natriumkanaler som orsakar en depolarisering av plasmamembranet.

Stegen som leder till en muskelkontraktion i skelettmuskulaturen kan alltså sammanfattas:

1. Nervimpuls kommer via axon från motorneuronen och anländer vid motorändplattan.
2. Impulsen initierar en frisläppning av Acetykolin i synapsklyftan
3. Spänningskänsliga natriumkanaler öppnas och natrium strömmar in
4. En generell depolarisation sprider sig över plasmamembranet och fortplantar sig via T-tubuli.
5. Spänningskänsliga proterin i T-tubuli membranet genomgår en konformationsändring
6. Vid triaderna är T-tubuli i nära kontakt med SR och den tidigare nämnda konformationsändringen leder till en aktivering av de kalciumkanaler som finns i SR
7. Kalcium släpps fritt från SR och strömmar in i sarkoplasman
8. Kalcium binder till troponinC delen av troponinkomplexet. Detta leder till att inbindningstället för myosinhuvudet på aktinfilamentet blottas.
9. Den kontraktila cykeln aktiveras och kalcium återförs till behållarna i SR, detta tar mindre än 30 ms.

Hjärtmuskulatur

Denna sorts muskulatur ser ut som skelettmuskulaturen förutom att den har sin kärna/kärnor i mitten och det finns en mängd sammankopplande länkar mellan de olika cellerna vilket ger dem en förmåga att kontrahera samtidigt. Dessutom finns en stor mängd mitokondrier insprängda mellan myofibrillerna samt en större mängd glykogen.

Glatt muskulatur

Till skillnad från den ”ordnade” formen hos tvärstrimlig muskulatur ser den glatta muskulaturen mer oorganiserad ut. Den har myosin II och aktinfilament men myosinfilamenten skiljer sig från de myosinfilament som återfinns i skelettmuskulaturen.

Motorikdelen

Skelettmuskelns kontraktion initieras av nedre motorneuronen. Cellkropparna som tillhör de nedre motorneuronen återfinns i de ventrala hornen av ryggmärgen samt i de motoriska kärnorna som tillhör kranialnerverna.

Den mänskliga kontrollen av rörelser kan delas in i fyra grupper:

1 I den första gruppen ingår de nedre motorneuronen samt de interneuron som förmedlar information till motorneuronet. All motorisk kontroll av skelettmuskulaturen passerar någon gång på vägen till muskeln ett motoroneuron.

2 De övre motorneuronen är den andra gruppen och består av de kärnor i hjärnstammen och i hjärnabrken som kopplas till interneuron som leder till de nedre motorneuronen. De viktigaste områdena för motorisk kontroll är dels primära motorcortex(brodmans area 4) och premotorcortex(brodmans area 6) samt de motorneuron och banor som finns i hjärnstammen(Rubrospinala banan, Tektospinala banan,Retikulospinala banan samt Vestibulospinala banan)

Den tredje och fjärde gruppen består av lillhjärnan (cerebellum) och de basala ganglierna, dessa tas upp under nästa kursvecka(fall 9).

Motorneuron aktiverar endast muskelfibrer inom en muskel, alla de motorneuron som aktiverar en

hel muskel grupperas tillsammans i ryggmärgen. Två speciellt stora sådana ansamlingar är dels den motorneuronpoolen som bildas vid armarna (Intumescentia cervicalis) samt den vid benen (intumescentia lumbosacralis). Motorneuronen är lokaliserade enligt samma ordning som musklerna på kroppen, det vill säga mer distala muskler har sina motorneuron mer lateralt i de ventrala hornen.

Det finns två sorters motorneuron, det första är γ -motorneuron som bestämmer längden på muskelspöle receptorer för att de skall ha möjlighet att skicka rätt sorts proprioceptionssignaler. Den andra sorten är α -motorneuron som är ansvarig för att aktivera skelettmuskulaturen.

Övre motorneuron, Purves sidorna 423-451

Övre motorneuron utgår från cortex och olika delar av hjärnstammen. De banor som utgår från hjärnstammen är speciellt viktiga för till exempel de visceral organen, balans och pågående rörelse medan de kortikala banorna planerar och kontrollerar frivilliga rörelser och uttrycker känslor.

Den somatopografiska indelningen från de nedre motorneuronen där de distala musklerna innerveras av laterala neuron och vice versa, följs även av de övre motorneuronen. De axoner vars banor som går antero-medialt innerverar proximala muskler och hållning över flera segment och kommer från hjärnstammen. De laterala banorna från motorcortex innerverar däremot distala muskler endast över ett fåtal segment.

De viktigaste strukturerna i hjärnstammen som upprätthåller balans, reglerar hållning och orienterar blicken inkluderar den vestibulära kärnan, retikulära formationen samt de superiora kolliklarna. Hjärnstammen behöver inga stimuli från högre motorcenter i cortex för att utföra sina uppgifter men de samarbetar oftast med delar av motorcortex. **BILD 17.1 AoB**

Vestibulära kärnan

Den vestibulära kärnan får intryck från kranialnerv VIII, det vill säga n. vestibulocochlearis som känner av balans (och hörsel). Många av de neuron som tar in denna information är övre motorneuron som har axon som sträcker sig ner i mediala delen av den grå ryggmärgen även om vissa går mer lateralt till proximala muskler.

Dessa båda banor kallas *tractus vestibularis medialis* och *tractus vestibularis lateralis*. Den mediala banan utgår från den mediala delen av den vestibulära kärnan och slutar bilateralt i den mediala delen av ventralhornen där den reglerar huvudets position genom att aktivera nackmuskler som styr huvudet som svar på stimuli från förändringar i huvudets position. Den laterala banan utgår från den laterala delen av kärnan och går anteriort genom den vita delen av ryggmärgen aningen mer lateralt än den mediala banan till mediala α -motorneuron som styr proximala muskler i extremiteterna. Dessa aktiverar muskler som kompenserar för störningar i balans och hållning. Andra övre motorneuron i kärnan går till nedre motorneuron i kranialnerverna III, IV och VI som kontrollerar ögonrörelser, och kan därmed hålla blicken fixerad fastän man rör på huvudet (den vestibulo-okulära reflexen). **BILD 17.2 A**

Retikulära formationen

Den retikulära formationen är ett komplicerat nätverk av banor och kärnor som utgår från rostrala delen av mesencephalon till caudala delen av medulla oblongata. Dess funktion varierar från kärl- och andningskontroll, myriadiska reflexer, koordination av ögonrörelser, reglering av vakenhet och även koordination av extremiteternas och bålens rörelse. Banan som descenderar liknar den vestibulära och slutar medialt i den grå substansen och koordinerar där axial- och proximal muskulatur. **BILD 17.2 B**

Både den retikulära formationen och den vestibulära kärnan sänder information till ryggmärgen som upprätthåller hållningen som svar på förändringar av balansen. Den retikulära formationen får information om rörelser från cortex, thalamus och hjärnstammen och kompenserar rörelser med en motrörelse som stabiliserar kroppen så att vi inte tappar balansen när exempelvis ska lyfta ett föremål, exempelvis om vi lyfta något med armarna i en upprätt position så föregår armrörelsen av en spänning i vad- och benmuskulatur, som egentligen inte har något med lyftet att göra utan bara stabiliserar hållningen så att vi inte ramlar framåt. Det finns otaliga exempel på denna sorts föregångsamhet som kroppen utövar. **BILD 17.5**

Superiora kolliklarna

De neuron som utgår från de superiora kolliklar ger upphov till *tractus colliculospinalis* som går medialt till mediala delen av den cervikala ryggmärgen där de påverkar axialmuskulatur i nacken och på så vis styr den reflexmässig rörelse av huvudet mot ”stimuli”. **BILD 17.2 C**

Cortex

Alla banor som utgår från cortex regleras av de basala ganglierna, cerebellum, thalamus och parietal loben. Motorcortex kan delas in i **primära motorcortex** som är beläget anteriort om *sulcus centralis* i *gyrus precentralis*. Anteriort om det primära motorcortex ligger **premotorcortex**. Superiort om premotorcortex ligger **supplementära motorarean**.

De banor som utgår från motorcortex kallas för *tractus corticospinalis* och *tractus corticobulbaris* beroende på vart de slutar, *tractus corticospinalis* slutar i ryggmärgen medan *tractus corticobulbaris* slutar i hjärnstammen. De går genom *capsula interna* och ner i **pyramidbanan**. *Tractus corticobulbaris* lämnar banan på lämplig nivå i hjärnstammen för att innervera sina kranialnerver. I caudala medulla korsar 90 % av neuronerna över till den kontralaterala sidan och bildar *tractus corticospinalis lateralis* medan resterande 10 % bildar *tractus corticospinalis ventralis* som antingen slutar ipsilateralt eller bilateralt. Den korsande banan innerverar till största delen laterala delen av ventralhornet och vissa synapsar direkt med de nedre motorneuronen. De flesta innerverar dock interneuron som koordinerar rörelserna. **BILD 17.9**

Det motoriska cortex är uppdelat på liknande sätt som det sensoriska med olika delar av hjärnan som innerverar olika stora delar av kroppen. Men det är mer komplicerat än så, vid försök då man stimulerade vissa delar av cortex exciterade ett antal muskler medan vissa andra inhiberades vilket tydde på att vissa rörelsescheman aktiverades istället för en enskild muskelrörelse. **BILD 17.10 B**

Premotorcortex styr motorrörelser indirekt via kontakt med primära motorcortex och direkt genom att skicka neuron via de kortikospinala och kortikobulbara banorna. Man tror att premotorcortex väljer ut lämpligt rörelseschema till den uppgift som skall utföras. Man har också sett att apor som ser en annan apa utföra en rörelse, till exempel ska greppa ett föremål så aktiveras även den observerande apans rörelseschema för rörelsen, detta tros vara viktigt för inläring, se och lär.

Skador på övre motorneuron

Skador på övre motorneuron är inte ovanliga och de symptom man får kallas för **övre motorneuron syndrom**. Får man skada på det övre motorneuronet, exempelvis pyramidbanan förlorar man kontroll över den kontralaterala delen av kroppen och ansiktet (beroende på omfattning och lokalisation). Bålens muskulatur klarar sig dock bättre på grund av att den innerveras av hjärnstamsbanor.

Den inledande **spinala chocken** som medför minskad tonus och minskade reflexer och kommer direkt efter skada beror på minskad aktivitet i banorna och den brutna förbindelsen med cortex och hjärnstammen och den kan hålla i sig flera dagar. Därefter följer de sedvanliga symptomen:

- Positivt Babinskis tecken
- Ökad muskeltonus
- Stegrade reflexer
- Muskelsvaghet och minskad förmåga till finmotorik