

Vecka 9 Basala ganglier och lillhjärnan

- Beskriva lillhjärnans viktigaste förbindelser och synaptiska organisation samt förklara lillhjärnans roll i motorik och inlärning
- Beskriva de basala gangliernas organisation och förklara deras funktionella roll främst i motorik men även i kognition.

Basala ganglier

Till de basala ganglierna hör:

Nucleus Caudatus	(Svanskärnan)
Putamen	(Skalkärnan)
Nucleus Accumbens	(Accumbensjärnan)
Nucleus Subthalamicus	(Subthalamiska kärnan)
Substantia nigra pars compacta/pars reticulata	(Den svarta kärnans kompakta och luckra del)
Globus Pallidus(Pallidum)	(Den bleka kärnan)

Neostriatum är ett samlingsnamn för Nucleus Caudatus och Putamen tillsammans. Om man också lägger till Globus Pallidus kallas det för Corpus striatum, ett samlingsnamn som sällan används på klinik. Putamen och Globus pallidus har också fått ett samlingsnamn nämligen Nucleus Lentiformis(Den linsformade kärnan). Man återfinner de basal ganglierna innanför insula på den mänskliga hjärnan.

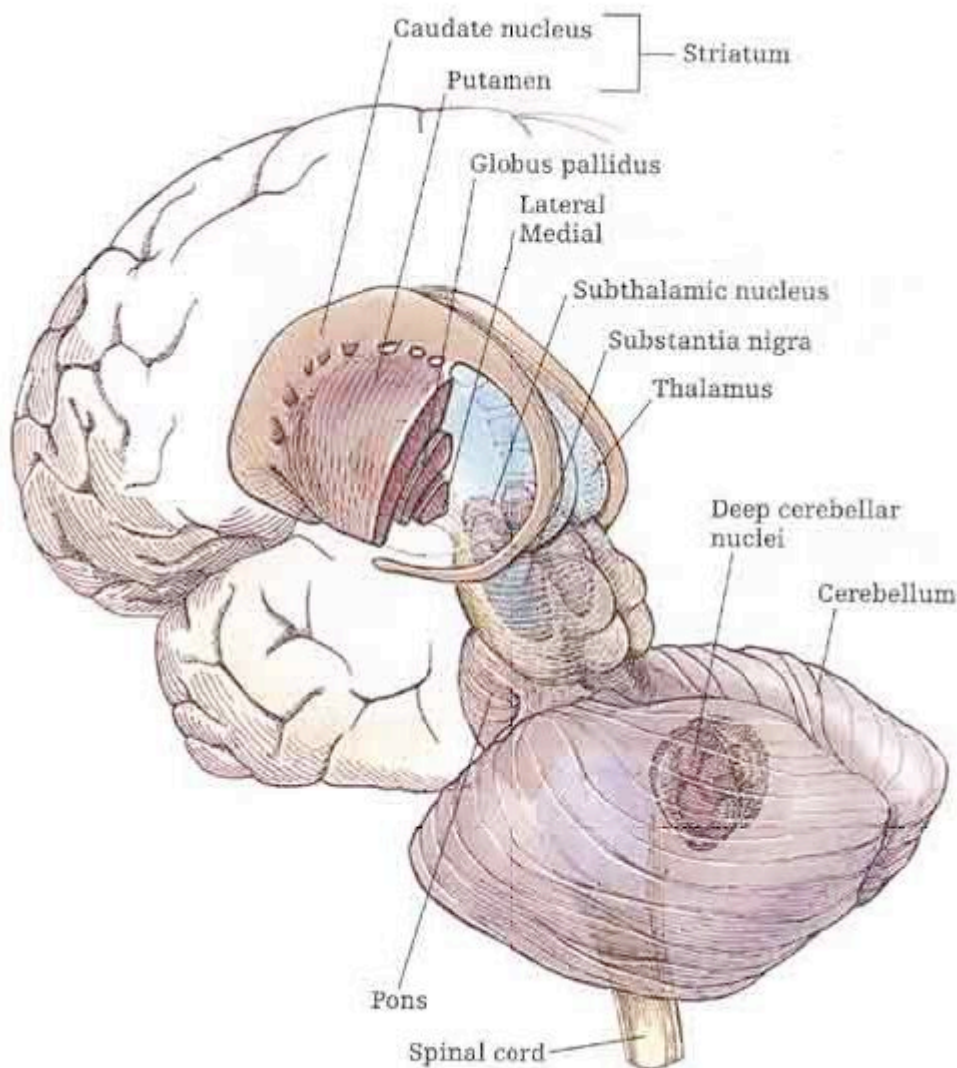


bild sidan 454 purves.

Banförbindelser

Samlingspunkten för all information som kommer in till de basala ganglierna är nucleus caudatus och putamen, det vill säga neostriatum. Den största av banorna är den corticostriatala som är banor från i stort sett hela cortex, undantaget är från syn och hörselcentrum.. De cortikala signalerna till nucleus caudatus och putamen är inte likvärdiga och skillnaden påvisar en funktionell skillnad mellan dem. Nucleus caudatus får information från: Multimodala associationsareor, de får i sin tur information från de sensoriska areorna på cortex, och från motorareor i frontalloben som styr ögats rörelse. Putamen får sin information från de primära och sekundära somatosensoriska cortex, de sekundära visuella cortex, premotorcortex och motorcortex samt ljudassociationsarean i temporalloben.

Neuronen i de basala ganglierna får givetvis inte bara signaler från cortex, det kommer också signaler från interneuron, thalamus och från aminonerga neuron i hjärnstammen. Den största gruppen aminonerga celler är de dopaminerga som återfinns i substantia nigra pars compacta. Dessa signaler kan vara både excitatoriska och inhibitoriska beroende på vilken sorts receptor som mottar dem. De dopaminerga cellerna används främst för kontroll av basala gangliers funktion. Denna bana kallas för den nigrostriatala banan.

Skillnaden mellan de signalerna från cortex och de som kommer från extracortikala strukturer är fästpunkten på dendriterna. De signaler som kommer från de extracortikala strukturerna fäster längre in på dendriten, närmare soma, och har därför större kontroll över om det bildas en aktionspotential vid axon hillock eller inte.

Axonen som går vidare från nucleus caudatus och putamen sammastrålar i globus pallidus och går vidare därifrån till thalamuskärnorna för att sedan åter signalera till cortex. Den största mängden av de signaler som går från de basala ganglierna är inhibitoriska då de frisläpper neurotransmittorn GABA.

Man kan alltså sammanfatta de olika viktiga banorna som finns inom de basal ganglierna

- Corticostriatala banan: Går mellan cortex och neostriatum, släpper ut neurotransmittorn glutamat i synapsen vilket leder till en excitatorisk respons.
- Striopallidala banan: Går mellan neostriatum och globus pallidus, släpper ut GABA i synapsen vilket ger en inhibitorisk effekt.
- Pallidothalamiska banan: Går mellan globus pallidus och thalamuskärnorna (VL-VA = Nucleus ventralis lateralis och nucleus ventralis anterior), släpper ut GABA vilket ger en inhibitorisk effekt.
- Thalamocortikala banorna: Går mellan Thalamuskärnorna (se ovan) och de olika delarna av cortex, i denna synaps släpps det ut glutamat vilket ger en excitatorisk effekt.
- Nigrostriatala banan: Går mellan substantia nigra pars compacta och neostriatum, släpper ut dopamin vilket kan ge både en excitatorisk effekt och en inhibitorisk effekt beroende på vilken sorts receptor som finns i synapsen. D1 receptorerna ger en excitatorisk effekt och D2 receptorerna ger en inhibitorisk.
- Det finns också en reciprok bana (Går åt båda hållen) mellan nucleus subthalamicus och globus pallidus. Från nc. Subthalamicus är det glutamat som frisläpps vilket leder till en excitatorisk respons och åt andra hållet är det istället GABA som frisläpps och det leder till en inhibitorisk respons.

Ritad bild från häftet

Basala ganglier funktion

Både nucleus caudatus och putamen har motoriska funktioner, dock har nucleus caudatus även kognitiva funktioner.

De basala ganglierna mottar en mängd information som den måste behandla, denna information kommer främst från cortex. Den informationen leder oftast till en respons i form av en rörelse, detta sker genom att de basala ganglierna aktiverar vissa motoriska program och överser motoriska planer. Denna funktion delar den till viss del med lillhjärnan men basala gangliers viktigaste funktion i detta läge är att se till att initiering av rörelse mellan olika moment sker utan problem.

Man brukar ibland prata om att de basala ganglierna kan skickas signaler till motorcortex via två vägar, den direkta och den indirekta vägen. Se bilden nedan för att kunna särskilja på dem.

Bild från häftet direkt/indirekt

Dopamin och dess funktion

Dopamin är en mycket viktig neurotransmittor i de basala ganglierna. Frisättning av denna neurotransmittor får till funktion att tröskeln för att neostriatum skall kunna aktiveras av cortex sänks drastiskt. En minskad mängd dopamin som till exempel vid parkinsons sjukdom leder till en låg motorisk aktivitet och en svårighet att aktivera rörelser. Som skillnad kan nämnas en överstimulering med dopamin som till exempel vid amfetaminintag, då reagerar personen i fråga på all stimuli och en hög motorisk aktivitet blir följden.

Bild från häftet igen. Dopamin

Cerebellum, Purves 475-494

Anatomi

De cerebellära hemisfärerna kan delas in i tre huvuddelar beroende på vart de får signaler ifrån. Den största delen är **cerebrocerebellum** som ligger mest lateralt och får signaler indirekt från cortex. Här regleras finmotorik, planering och utförande av komplexa spatiala- och temporala rörelser. Medialt om cerebrocerebellum ligger **spinocerebellum** och får signaler direkt från ryggmärgen och sköter bland annat distala muskler. Den mediala mittlinjen, **vermis** (som ingår i spinocerebellum) reglerar proximala muskler och vissa ögonrörelser. Den tredje och sista delen, **vestibulocerebellum** består av kaudal-inferiora loberna inräknat flocculus och nodulus. Vestibulocerebellum står i kontakt med den vestibulära kärnan och kontrollerar hållning samt den vestibulo-okulära reflexen.

Förbindelserna mellan lillhjärnan och övriga nervsystemet sker via tre stora vägar kallade **de cerebellära pedunklarna**. Den superiora pedunkeln är främst efferent och de neuron som går här har sina kärnor i de **djupa cerebellära kärnorna**. Den mellersta pedunkeln är en afferent väg till cerebellum och dess neuron har kropparna kontralateralt i den **pontiska kärnan** som får signaler bland annat från cortex och superiora kollar. Den inferiora pedunkeln har både afferenta och efferenta vägar. Afferenta från den vestibulära kärnan, ryggmärgen och olika delar av hjärnstammen medan de efferenta går till den vestibulära kärnan samt till den retikulära formationen. **BILD 19.1**

AoB

Banor till cerebellum

Den största signalvägen till lillhjärnan kommer från kortex och går via de pontiska kärnorna där de sedan korsar över till den kontralaterala hemisfären hos cerebellum, det vill säga den högra cerebellära hemisfären står i kontakt med den vänstra cerebrala hemisfären. Sensoriska vägar in till cerebellum kommer dels från den vestibulära kärnan och kranialnerv VIII (n.vestibulocochlearis) och går till vestibulocerebellum medan neuron från *columna Clarki* och *nucleus cuneatus externus* i ryggmärgen går till spinocerebellum. Även från den mesencephaliska kärnan går signaler till spinocerebellum om ansiktets proprioception. Dessa vägar förser cerebellum med information om kroppens läge och rörelser. Eftersom överkorsning sker ovan cerebellum (ex. pyramidbanan) så reglerar den högra hemisfären den högra delen av kroppen. Hela cerebellum får modulerande signaler från *oliva inferior* och har stor del i inläring och minnesfunktioner som cerebellum styr.

BILD 19.3

Banor från cerebellum

Från den cerebellära barken går efferenta neuron till de djupa kärnorna samt den vestibulära kärnan. Från de djupa kärnorna går de vidare till hjärnstammen samt thalamus som sänder vidare till kortex. Det finns fyra djupa kärnor i cerebellum, *nucleus dentatus*, *nucleus interpositus anterior et posterior* samt *nucleus fastigus*. De får alla signaler från olika delar av den cerebellära barken, grovt sett kan man säga att från cerebrocerebellum går signalerna till *nucleus dentatus*, från spinocerebellum till *nucleus interpositus anterior et posterior* samt *nucleus fastigus* och från vestibulocerebellum till den vestibulära kärnan. (BILD 19.6)

Från *nucleus dentatus* och **cerebrocerebellum** går banan ut genom den superiora pedunkeln och sedan i huvudsak till premotor- och associationskortex i frontalloben, som planerar viljestyrd rörelse, efter omkoppling i thalamus. Då de ska styra rätt halva måste de först korska till den kontralaterala sidan vilket sker i kaudala mitthjärnan. Banan sänder också utskott till *nucleus ruber* i mitthjärnan och vidare sänder signalen till *oliva inferior* i feedback syfte som är viktigt för lillhjärnans adaptionsförmåga.

Från cerebrocerebellum går även signaler tillbaka till de områden i kortex de kom ifrån och bildar ”**slutna omlopp**” som är viktiga vid modulering av kognitiva program. De ”slutna omloppen” går parallellt med de ”**öppna omloppen**” som får intryck från **flera** kortikala områden och som går tillbaka till **specifika motorareor**. (BILD 19.7 A)

Från **spinocerebellum** sänds signaler till både *nucleus interpositus* och *nucleus fastigus*. Banan som går genom *nucleus interpositus* går via den superiora pedunkeln likt banan från *nucleus dentatus* och korsar sedan över, fortsätter till thalamus och sedan till motorareor i frontalloben som styr viljestyrda rörelser. Banan från *nucleus fastigus* går via den inferiora pedunkeln till både den retikulära formationen och den superiora kollikeln och kan därifrån styra axial- och extremitetsmuskulatur. Banan korsar INTE över.

Vestibulocerebellum sänder signaler direkt ut till den vestibulära kärnan efter att ha gått ut genom den inferiora pedunkeln där rörelser för ögon, nacke och huvud korrigeras när huvudet (eller omgivningen) rör på sig. (BILD 19.8 AoB)

Inre banor i cerebellum

Afferenta signaler går till sist till **Purkinjeceller** i den cerebellära barken. De axoner som går in i lillhjärnan från de pontiska kärnorna, samt de flesta från hjärnstammen och ryggmärgen kallas för **mossfibrer** som synapsar i de djupa kärnorna samt till **granuleceller**. Granulecellerna skickar axoner som kallas för **parallellfibrer** som delar upp sig i två delar likt elledning och synapsar med Purkinjeceller. Purkinjecellerna har stora dendritgrenar och kan ha kontakt med hundratusentals parallellfibrer som i sin tur kan ha kontakt med tiotusentals Purkinjeceller. Purkinjecellerna är också i kontakt med **klätterfibrer** som snirklar sig runt cellen. Dessa fibrer kommer alla från *oliva inferior*. Purkinjeceller är enbart inhibitoriska medan mossfibrer och klätterfibrer är excitatoriska, och de har olika förbindelser med de djupa kärnorna och modulerar deras aktivitet.

Basketceller ligger som en korg runt Purkinjecellerna och inhiberar deras aktivitet. **Stellateceller** är en annan typ av celler som inhiberar Purkinjecellerna via dess dendritter. Granuleceller inhiberas av **Golgi-celler** som får signaler av parallellfibrer och ger en inhibitorisk feedback. (BILD 19.10 A) Den här uppbyggnaden ser likadan ut i hela lillhjärnan och är basen i hur reglering av rörelse och motorisk inlärning fungerar. Mossfibrer och klätterfibrer aktiverar de djupa kärnorna i en ”excitatorisk loop”, detta moduleras dock av Purkinjeceller som inhiberar kärnorna via den

”inhibitoriska loopen”. Golgi-, stellate- och basketceller kontrollerar denna inhibitoriska aktivitet, Golgi genom att inhibera granulecellerna medan stellate- och basketcellerna inhiberar Purkinjecellernas aktivitet. **BILD 19.11 AoB**

Motorisk inlärning

Moduleringen av hur lillhjärnan svarar på olika stimuli kan förändras och detta kallas för motorisk inlärning. Fenomenet bakom är synapsernas **plasticitet**, det vill säga förmåga att förändras. Mer än 97 % av synapserna från parallelltrådar är ”tysta”, det vill säga de har ingen elektrisk effekt. För att aktivera dessa synapser måste AMPA-receptorer introduceras i synapsen, i tysta finns bara **metabotrofa**. När de metabotrofa receptorerna aktiveras måttligt så stiger den intracellulära kalciumnivån **måttligt** i Purkinjecellens dendriter vilket gör att AMPA-receptorer kan införas på ytan och synapsen blir aktiv. Detta kallas för **Long Term Potentiation**, eller **LTP**.

När en synaps inaktiveras så får Purkinjecellen impulser både från parallelltrådarna och klätterfibrerna vilket ökar kalciumnivån **kraftigt**. Detta aktiverar **PKC** som fosforylerar AMPA-receptorerna vilket leder till att de tas bort från synapsen. Detta i sin tur kallas för **Long Term Depression**, **LTD**. Om Purkinjecellen utsätts för LTP så blir dess hämmande interneuron utsatt för LTD i sin tur eller vice versa. **BILD från föreläsningskompendiet vid ”slutsatser från studier...”**

Koordinering av pågående rörelser

Neuronaktivitet i lillhjärnan ändras hela tiden under pågående rörelser. Både Purkinjeceller och de celler som finns i de djupa kärnorna är aktiva vid vila men ändrar fyrningshastigheten när rörelse initieras. De reagerar olika på hur avslappnad muskeln är, ledpositioner och riktningen på nästa rörelse och denna information kodas om av Purkinjecellerna som modulerar de djupa kärnornas aktivitet. Skador ger försämrad koordination och hackiga rörelser, ett tillstånd som kallas **cerebellär ataxi**. Felen uppstår då lillhjärnan inte kan stoppa felaktiga rörelser. Purkinjecellerna och de djupa kärnorna känner igen misstänkta fel genom att jämföra sammanlöpande mönster som är tillgängliga för celltyperna och sänder sedan korrigerande signaler till övre motorneuron så att rörelsen blir korrekt.

När man ville lära sig hur lillhjärnan lärde sig rätt rörelsemönster använde man sig av försöksdjur och här som exempel har man skurit en sena i ögonmuskulaturen och på så vis försvagat muskeln. Därefter har man satt en skygglapp för det friska ögat för att tvinga försöksdjuret att använda det skadade ögat och då ögat ska fixeras direkt på en ny punkt ”när” inte ögat fram utan fixeras vid en punkt som är mellan den gamla och förväntade punkten. Efter ett tag lär sig dock lillhjärnan att kompensera detta och normal funktion återfås. Om man sedan tar bort lappen och sätter för det skadade ögat så överkompenserar det friska ögat och ögat flyttas för långt på grund av den nya överkompensationen som lillhjärnan lärt sig. Skador på **vermis** gör att detta inte kan läras om.

Man har också studerat den **vestibulo-okulärareflexen** då man har satt förminskningsglasögon på ett försöksdjur. Då dess huvud rörde sig kunde inte ögonen hålla blicken kvar på fixeringspunkten utan överkompenserade på grund av förminskningen men efter ett tag kunde blicken hållas fixerad samtidigt som huvudet rörde sig då lillhjärnan lärt sig att kompensera för de nya förutsättningarna. Vid skada på lillhjärnan såg man att denna kompensation ej kunde genomföras vilket tyder på att lillhjärnan har en mycket viktig funktion vid motorinlärning. **BILD 19.14**

Skador på cerebellum

Patienter med skador på lillhjärnan, oavsett lokalisation, har problem med rörelser. Problemen sitter på samma sida på kroppen som på lillhjärnan eftersom överkorsning sker ovan cerebellum. Cerebellum har en topografisk indelning som ger specifika skador, exempelvis vid alkoholmissbruk degenereras dess bark anteriort vilket påverkar de nedre extremiteterna som är representerat i anteriora spinocerebellum. Detta ger stapplande gång men ingen påverkan på armar eller händer.

Skador på **vestibulocerebellum** gör att patienten får svårt att stå upprätt och hålla blicken stadig, ögonen har svårt att fixera och de rör sig långsamt ifrån objektet för att sedan snabbt hoppa tillbaka som om huvudet skulle ha snurrat. Detta fenomen kallas **nystagmus**. Minskad muskeltonus kan också förekomma.

När **spinocerebellum** är påverkat så blir gången bred och stapplande, snabba alternerande rörelser blir svåra, så kallad **dysdiadokokinesi**. Avståndsbedömning blir felaktig, **dysmetria**, och även **intentionstremor** förekommer. Sitter skadan på **cerebrocerebellum** drabbas finmotoriska inlärda rörelser så som tal och instrumentspelande. En gemensam nämnare för skador på cerebellum är att man har svårt att utföra mjuka, direkta rörelser.